

**Univerzita Karlova v Praze**

**1. lékařská fakulta**

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Adiktologie



**Bc. Sonja Vítová**

**Srovnání adherence a úspěšnosti antivirové léčby virové hepatitidy C u uživatelů a neuživatelů drog**

Comparison of adherence and outcome of antiviral therapy of viral hepatitis C in drug users and non-users

**DIPLOMOVÁ PRÁCE**

**Vedoucí závěrečné práce:  
MUDr. Viktor Mravčík, PhD.**

**PRAHA 2016**

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci vypracovala samostatně, a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, dne 18. 7.2016

.....  
Sonja VÍTOVÁ

**Poděkování:**

Děkuji svému vedoucímu diplomové práce panu MUDr. Viktorovi Mravčíkovi, PhD. za odborné vedení, ochotu, trpělivost, neskonalou podporu a laskavý přístup.

Poděkování patří též Prof. MUDr. Petru Husovi, CSc, který mi poskytnul data ke zpracování mé diplomové práce.

Dále bych chtěla poděkovat přátelům a rodině za velkou podporu při studiu i zpracování závěrečné práce.

Identifikační záznam:

VÍTOVÁ, Sonja. Srovnání adherence a úspěšnosti antivirové léčby virové hepatitidy C u uživatelů a ne uživatelů drog. [*Comparison of adherence and outcome of antiviral therapy of viral hepatitis C in drug users and non-users*]. Praha, 2016. 51 stran. Diplomová práce (Mgr.). Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN. Vedoucí závěrečné práce Mravčík, Viktor.

**Abstrakt (teze):**

**Východiska:** Virová hepatitida C je v populaci poměrně rozšířené závažné chronické infekční onemocnění. Většinu pacientů postižených touto chorobou tvoří injekční uživatelé drog (IUD). Léčba virové hepatitidy C je v současnosti vnímána jako důležitý preventivní prvek pro šíření této choroby v populaci IUD. Pro úspěšné ukončení léčby je naprosto klíčová adherence k léčbě. A právě ta bývá často zpochybňována kliniky léčícími virovou hepatitidu C u pacientů užívajících návykové látky. **Cíle:** srovnat úspěšnost léčby virové hepatitidy C u pacientů s anamnézou drog s pacienty bez drogové anamnézy, porovnat adherenci k léčbě mezi pacienty bez drogové anamnézy a s drogovou anamnézou, zmapovat faktory ovlivňující adherenci k léčbě a najít místo v terapeutickém týmu pro odbornost adiktologa. **Materiál a metodika:** za použití statisticko-analytických metod za dodržení etických pravidel byla retrospektivně zpracována souhrnná data z klinické dokumentace 258 pacientů léčených v letech 2006-2015 pro virovou hepatitidu C na Klinice infekčních chorob ve Fakultní nemocnici Brno. Byla hodnocena adherence k léčbě (definovaná jako dokončení či předčasné ukončení léčby z důvodu nedodržení léčebného režimu pacientem) a účinnost léčby měřená jako setrvalá virologická odpověď- SVR (definovaná jako pokles HCV RNA pod mez detekovatelnosti 24 týdnů po ukončení terapie). **Výsledky:** významný rozdíl v průběhu léčby VHC byl zaznamenán v adherenci k léčbě, kdy ve skupině pacientů bez anamnézy drog byla ztráta kontaktu (tj. pacient nepřišel na lékařem předepsanou kontrolu a předčasně léčbu ukončil) zaznamenána u 4 pacientů ze 138 (2,9%) zatímco ve skupině s drogovou anamnézou to bylo 29 případů ze 120 pacientů (24,2%). Ve skupině pacientů bez drogové anamnézy dosáhlo SVR 33,3% pacientů, ve skupině pacientů s drogovou anamnézou to bylo 36,7% pacientů. Průměrná délka léčby byla ve skupině bez drog 8,5 měsíce a u skupiny s drogovou anamnézou 5,8 měsíce. Míra dosažení SVR je tedy v obou skupinách pacientů i přes vysokou non-adherenci uživatelů drog srovnatelná. Je to částečně způsobeno tím, že uživatelé drog jsou v průměru o 10 let mladší, jsou v celkově lepším zdravotním stavu včetně nižší míry postižení jaterního parenchymu a převládajícím genotypem viru je genotyp 3, u kterého je vyšší SVR a kratší délka léčby než u genotypu 1, který převažoval u skupiny neuzivatelů drog. **Závěry:** úspěšnost léčby měřená parametrem SVR byla v souborech bez drogové anamnézy a s drogovou anamnézou srovnatelná. Avšak skupina pacientů s drogovou anamnézou, navzdory stanoveným vstupním kritériím do léčby, vykazovala vysokou míru nedokončení léčby, což ukazuje na vyšší výskyt bariér léčby a podporuje potřebu multidisciplinárního přístupu při léčbě VHC včetně adiktologické péče.

**Klíčová slova:** virová hepatitida C-léčba- injekční uživatelé drog-adherence-adiktolog

## **ABSTRACT:**

**Background:** VHC is a widespread serious chronic infectious disease. Most of the patients affected by the disease consist of IDUs. Treatment of VHC is now perceived as an important preventive element for the spread of the disease in IDUs population. Adherence to treatment is absolutely crucial for the successful completion of treatment. Adherence to treatment is often questioned by clinicians who treat VHC in patients using addictive substances.

**Objectives:** To compare the efficacy of treatment of VHC in patients with a history of drug in patients without a history of drug, to compare treatment adherence among patients without a drug history and patients with drug history, to map out the factors affecting adherence to treatment and to find a place in the therapeutic team for expertise of addictologist.

**Material and Methods:** Data from documentation of 258 patients that were treated in 2006-2015 for viral hepatitis C at the Department of Infectious Diseases at the University Hospital Brno have been processed with using the statistical and analytical methods and in compliance with ethical rules retrospectively. Adherence to treatment (defined as the completion or early termination of treatment due to non-compliance with the treatment regime by the patient) and the effectiveness of treatment, as measured by Sustained Virology Responsibility SVR (defined as decrease in HCV RNA below the limit of detection 24 weeks after completion of therapy) have been evaluated.

**Results:** The significant difference during treatment of VHC was observed in treatment adherence when a group of patients with no history of drug use a loss of contact (i.e. Patients did not come to the doctor prescribed monitoring and treatment was prematurely terminated) was observed in 4 patients out of 138 (2.9%), while in the group with drug history it was 29 cases out of 120 patients (24.2%). 33.3% of patients in the group of patients without a history of drug achieved SVR and 36.7% of patients in the group of patients with a history of drug achieved SVR. The average length of treatment was 8.5 months in the group without drugs, and in the group with a history of drug it was 5.8 months. SVR rate in both groups of patients, despite the high non-adherence of drug users, is comparable. This is partly due to the fact that drug users are on average 10 years younger, they are in better health condition, including lower rates of liver parenchyma infliction and due the predominant genotype 3, which has higher SVR and shorter treatment duration than genotype 1 which prevailed in the group of non-users of drugs.

**Conclusions:** The treatment success measured by SVR parameter was in the files without drug history and drug history comparable. However, the group of patients with a history of drug, despite the initial criteria set out in therapy, showed a high rate of dropping out of treatment. This shows a higher incidence of barriers to treatment and supports the need for a multidisciplinary approach in the treatment of VHC, including addictological care.

**Key words:** viral hepatitis C - treatment - injecting drug users - adherence - Addictologist

## Obsah

Úvod.....	1
TEORETICKÁ ČÁST.....	2
1. Virová hepatitida typu C .....	2
1.1. Genotypy a subtypy viru hepatitidy C .....	2
1.2. Epidemiologie virové hepatitidy C.....	3
1.3. Virologická diagnostika infekce virem hepatitidy C .....	5
1.4. Léčba virové hepatitidy C.....	6
1.4.1 Léčba akutní virové hepatitidy C.....	6
1.4.2 Léčba chronické virové hepatitidy C.....	6
1.5 Koinfekce hepatitidy C a HIV .....	9
1.6 Finanční náklady léčby virové hepatitidy C .....	9
1.7 Virová hepatitida C a injekční uživatelé drog .....	9
1.7.1 Přenos virové hepatitidy C mezi uživateli drog.....	11
1.7.2 Prevence hepatitidy C u IUD .....	11
1.7.2.1 Harm reduction.....	11
1.7.2.2 Testování infekcí u IUD .....	13
1.7.2.3 Opioidová substituční terapie.....	14
1.7.3 Léčba VHC u IUD .....	17
1.7.3.1 Léčba VHC u IUD v ČR .....	19
PRAKTICKÁ ČÁST .....	22
2. Hypotézy a cíle práce .....	22
2.1 Výzkumné otázky:.....	22
2.2 Popis prostředí výzkumu .....	22
2.3 Etika výzkumu.....	23
2.4 Výzkumný soubor.....	23
2.5 Metoda tvorby a analýzy dat .....	23
3. Výsledky.....	24
3.1 Pohlaví ve výzkumném souboru.....	24
3.2 Věkové složení zkoumaného souboru .....	25
3.3 Užívané drogy v souboru pacientů s drogovou anamnézou .....	26
3.4 Sociodemografická data ve zkoumaném souboru .....	26
3.4.1 Bydlení ve zkoumaném souboru.....	26

3.4.2 Zaměstnanost ve zkoumaném souboru .....	27
3.4.3 Rodinný stav ve zkoumaném souboru .....	27
3.4.4 Výkon trestu odnětí svobody ve zkoumaných souborech.....	28
3.5 Výsledky SVR, ostatních virologických odpovědí a délka léčby ve skupině pacientů bez drog a s drogovou závislostí .....	28
3.6 Zastoupení jednotlivých genotypů ve výzkumném souboru .....	30
Diskuse .....	32
Závěry.....	37
Zkratky: .....	39
Seznam použité literatury:.....	40



## Úvod

Moje magisterská diplomová práce se bude věnovat tématu, zda pacienti léčení s virovou hepatitidou C na Klinice infekčních chorob v Brně v letech 2006-2015, kteří v anamnéze uvedli užívání návykových látek, předčasně ukončují léčbu pro špatnou spolupráci s ošetřujícím lékařem a toto srovnám s pacienty bez užívání návykových látek v anamnéze a zamyslím se nad postavením adiktologa jako plnohodnotného člena terapeutického týmu virové hepatitidy C. Hlavní motivací pro zpracování tohoto problému jsou mi časté diskuse o tom, zda pacienti, kteří mají v anamnéze užívání drog, mají být léčeni. Jako argument bývá uváděno, že určitě nebudou spolupracovat a léčbu nedokončí, vrátí se k užívání drog anebo se po ukončení úspěšné léčby znovu reinfikují, tudíž se promrhají vysoké finanční prostředky vynaložené na léčbu a dokonce jsou vytvořena jakási nepsaná pravidla o půlroční až roční abstinenci od drog pro pacienty trpící touto infekční chorobou v České republice (prokázal průzkum MUDr. Mravčíka uskutečněný na pracovištích zabývajících se léčbou této diagnózy). Toto vidím jako problém, který znemožňuje jedné skupině pacientů dostat se k léčbě nemoci, která znamená vysoké riziko pro celou českou společnost a v rámci veřejného zdraví se jeví jako jedna z nejdůležitějších. Podle zahraničních zdrojů se tyto obavy jeví jako liché, vytvářejí se nová léčebná doporučení a naopak se doporučuje zahájení léčby u těchto pacientů co nejdříve. Toto zaznělo také letos na EASL (European Association for the Study of the Liver) ve Vídni a následně bylo publikováno v Journal of Hepatology. Také další zdroje poukazují na to, že i za cenu vyšších nákladů je rentabilnější léčit IUD co nejdříve, než léčbu odkládat a nechat onemocnění dospět do jaterního onemocnění pokročilejšího stádia. Chtěla bych svojí diplomovou prací prokázat to, co se v zahraničí již ví a aplikuje a chci napomoci tomu, aby se tak dělo běžně také u nás a aby se lidé, kteří trpí virovou hepatitidou typu C a užívali či užívají návykové látky, nemuseli bát, že jim bude léčba této závažné nemoci odepřena či poskytnuta v době, kdy již dojde k pokročilému onemocnění jater. Zamýšlím se také nad postavením adiktologa co by platného člena terapeutického multidisciplinárního týmu.

První část diplomové práce bude koncipována teoreticky. Popíšu virovou hepatitidu C, objasním některé pojmy související s touto chorobou, poskytnu některá epidemiologická data pro přehlednost a jasnost, s jakou chorobou i co se incidence týče, máme co do činění. Také se zde budu věnovat uživatelům návykových látek, intervencím napomáhajícím léčbě jak závislosti, tak virové hepatitidy C a specifickým faktorů, které tvoří bariéry vstupu do léčby a udržení v léčbě v této specifické cílové skupině. Domnívám se, že toto napomůže lepší srozumitelnosti problému, kterým se práce zabývá.

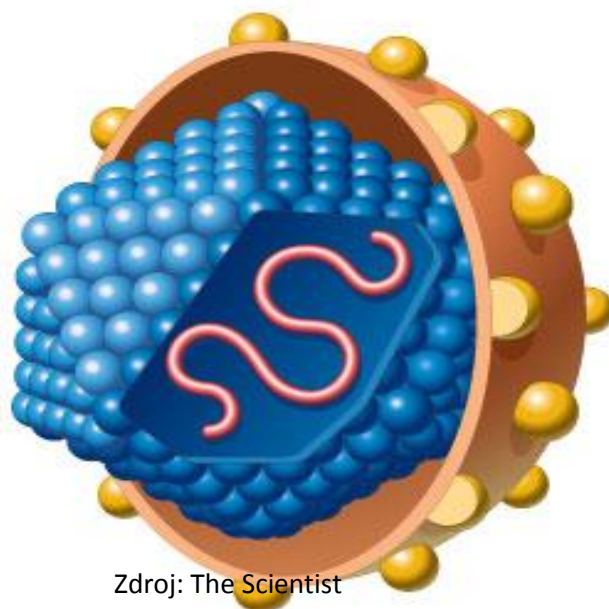
V druhé praktické části lze v úvodu nalézt popis praxe s touto diagnózou na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno, a dále analýzu souboru pacientů léčených v letech 2006-2015, tj. metodika sběru a zpracování informací (diagnostika, délka léčby) o pacientech z této kliniky, a výsledky ve formě tabulek a textu.

## TEORETICKÁ ČÁST

### 1. Virová hepatitida typu C

Virová hepatitida C je definována jako zánětlivé onemocnění jater způsobené virem hepatitidy C (HCV). V roce 1989 bylo objeveno parenterálně přenosné agens, které bylo nazváno virem hepatitidy C (HCV). Jedná se o malý RNA virus o průměru asi 50 nm, který patří do čeledi Flaviviridae. Mechanismus poškození jaterních buněk virem hepatitidy C je pravděpodobně kombinací přímého cytopatického účinku virových proteinů a imunitních reakcí. Virus hepatitidy C obsahuje jednovláknovou pozitivní RNA (obr. 1). Virový genom se skládá z 9379 nukleotidů a má jeden dlouhý otevřený čtecí rámeček. Virus hepatitidy C až do roku 1994 nikdo neviděl v elektronovém mikroskopu, tehdy Kaito a jeho spolupracovníci vyfotografovali sférické částice podobné viru s hrotnatými výčnělky, morfologicky podobné flavivirům. Snímek HCV se neobjevuje ani v nejnovějších a nejpodrobnějších monografiích o virových hepatitidách. (Husa, 2005).

Obrázek.č 1. Virus HCV



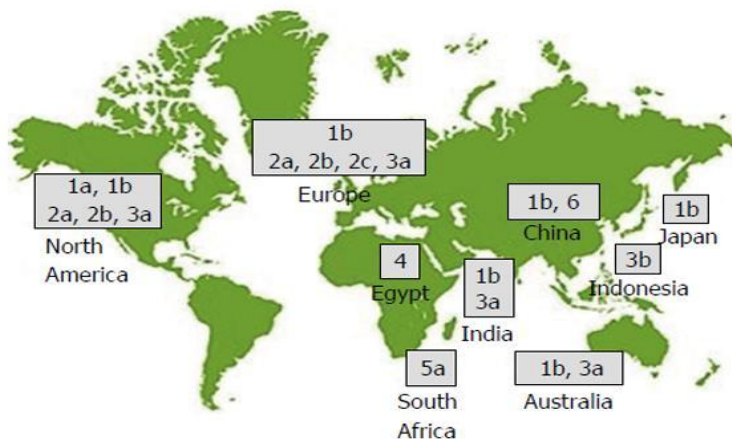
#### 1.1. Genotypy a subtypy viru hepatitidy C

HCV je charakterizován vysokou variabilitou genomu, která je důvodem rozlišování tzv. genotypů. Jednotlivé genotypy se navzájem liší 31-34% nukleotidů v celém genomu. Každý typ pak lze dělit ještě na podtypy, které se liší z 20-23%. Obvykle se rozeznávají genotypy 1, 2, 3, 4, 5 a 6. U všech se dále rozeznávají subtypy, obvykle označované jako a a b. Toto je nejčastěji používaná Simmondsova klasifikace (Horák, Stříteský, 1999). Zastoupení různých genotypů HCV v různých geografických oblastech je patrné z obrázku 2.

V Africe a jihovýchodní Asii lze nalézt velké množství subtypů určitého genotypu viru, proto je zde infekce HCV považována za endemickou po dlouhou dobu. Naproti tomu v Evropě a v USA je přítomno jen omezené množství subtypů, proto se lze domnívat, že infekce HCV se sem z endemických oblastí dostala teprve v nedávné době. Obecně převládá

v odborných kruzích názor, že infekce genotypy 1 a 2 se rozšířila do celého světa z Afriky a infekce subtypem 3a z indického subkontinentu. V Evropě a USA je nejrozšířenějším genotyp 1 a toto platí také pro Českou republiku. Procento zastoupení tohoto genotypu je v některých souborech pacientů vyšší než 90%. Není to nijak pozitivní zpráva, neboť pacienti postižení tímto genotypem nejhůře léčebně odpovídají na antivirovou terapii. V současné době je ale možno pozorovat změnu v distribuci genotypů v některých vyspělých státech světa, kdy např. v Londýně výrazně přibývá infekce způsobená genotypem 3, coby důsledek šíření mezi injekčními uživateli drog. Ve Francii např. zase přibývá infekce genotypem 4, jakožto důsledek přijetí imigrantů ze zemí, kde tento genotyp převažuje. Iv České republice dle odborníků zabývajících se léčbou virové hepatitidy C, je zastoupení genotypů v jednotlivých oblastech odlišné a to zejména mezi injekčními uživateli návykových látek. Předpokládá se rozvoj rozmanitosti genotypů, neboť u nás narůstá počet infikovaných ze zemí bývalého Sovětského svazu, zejména pak z Ukrajiny, kde je častá infekce genotypem 2 (Husa, 2005).

Obrázek č. 2 Zastoupení jednotlivých genotypů HCV ve světě

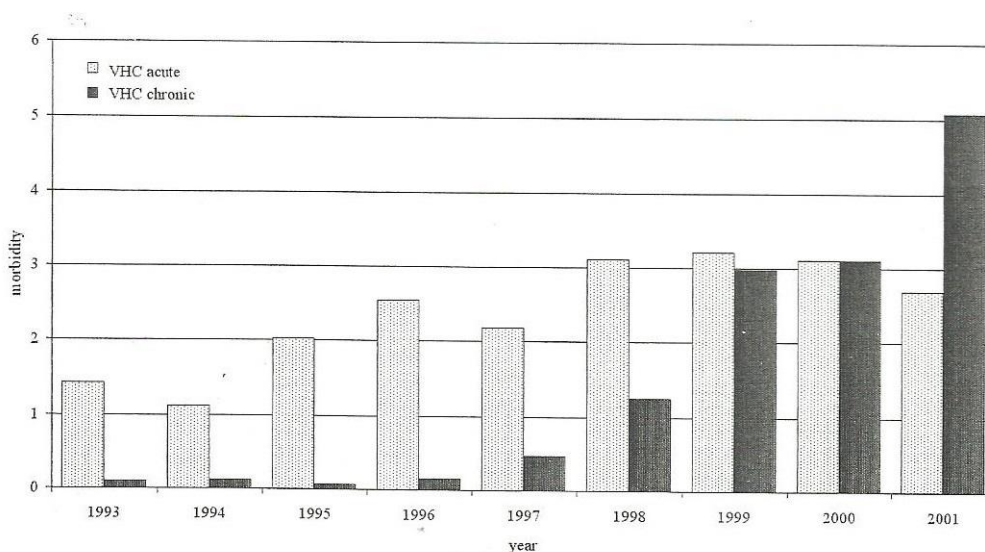


Zdroj: World of Hepatology

## 1.2. Epidemiologie virové hepatitidy C

Virová hepatitida C je choroba, která je nebezpečná a rozšířená po celém světě. Jeví se jako velký zdravotní problém dneška. Světová zdravotnická organizace odhaduje, že je tímto onemocněním celosvětově nakaženo 150-200 milionů nemocných a každý rok na jeho následky zemře přes 350 000 lidí (WHO, 2013). Většina zpráv o epidemiologii VHC je založena hlavně na studiích séroprevalence VHC. Jsou to typické průřezové studie prováděné u vybraných skupin obyvatel (dávci krve, pacienti s jaterními chorobami). Nejsou proto reprezentativní pro obyvatelstvo, či lokalitu, ve které byly uskutečněny. Vyšetření reprezentativního vzorku celé populace by bylo mnohem cennější, ale takové studie nelze většinou realizovat (Plesník, 2005). Nicméně MUDr. Němeček ze Státního zdravotního ústavu v Praze v roce 2001 sebral data od transfúzních stanic v České republice, která vyšetřovala prvodávce krve na anti HCV. Výsledkem studie je poslední dostupný odhad séroprevalence anti HCV v ČR, která udává 0,2 % (graf č. 1).

Graf č. 1 Virová hepatitida C v České populaci v letech 1993-2001



Zdroj Němeček et al., 2003

Počty hlášených pacientů s virovou hepatitidou typu C v České republice zobrazuje tabulka č. 1. Významně a trvale stoupá na těchto číslech podíl osob s rizikovým chováním.

Tabulka č. 1 Počty hlášených případů VHC v ČR v letech 2006-2015

Rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Počet hlášení VHC	1022	980	974	836	709	812	794	873	867	956

Zdroj EPIDAT, Státní zdravotní ústav ČR

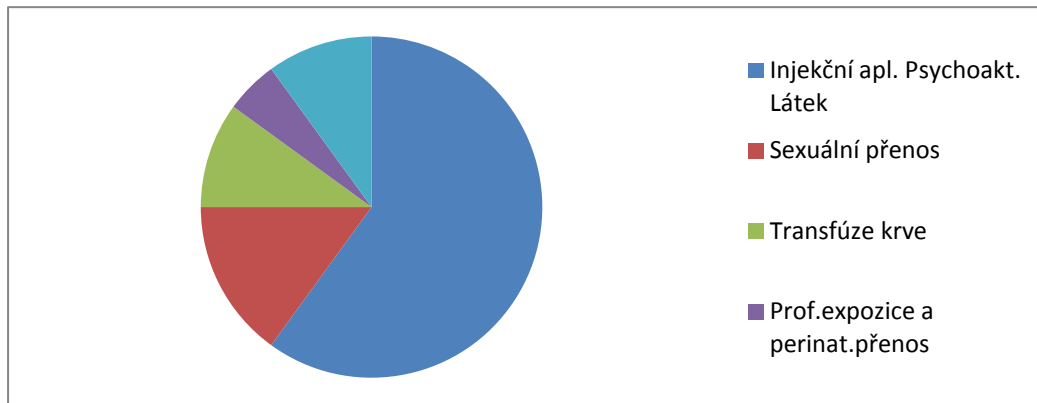
Virus hepatitidy C patří mezi krví přenosné původce. Hlavními cestami šíření infekce HCV jsou (obr. 3):

- přenos krevními deriváty
- intravenózní aplikace narkotik
- pravidelné dialyzační léčení
- profesionální riziko expozice HCV
- sexuální kontakt s osobou HCV pozitivní
- rodinný kontakt s osobou HCV pozitivní
- vertikální přenos z HCV pozitivní matky na novorozence
- estrogenní přenos
- transplantační štěpy

Přibližně ve 20 - 25% případů se nepodaří žádný z rizikových faktorů přenosu HCV infekce v anamnéze pacienta odhalit (Krekulová, Řehák, 2002). Riziko přenosu HCV

krevními deriváty je dnes takřka nulové. Přibližně 60% všech nově vzniklých (tj. po roce 1990) případů HCV infekce se objevuje mezi intravenózními narkomany (obr. 3).

Obr. 3



Zdroj Krekulová, Řehák, 2002

### 1.3. Virologická diagnostika infekce virem hepatitidy C

Základním vyšetřením je průkaz protilátek anti-HCV pomocí enzymatické imunosorpční analýzy (ELISA). V současnosti se používají testy ELISA 2. a 3. generace. Rekombinantním imunoblotem (RIBA) lze nepřímo prokázat infekci HCV. Pokud jsou prokázány protilátky anti-HCV je nutno vyšetření ještě doplnit vyšetřením na přítomnost HCV RNA v séru pomocí PCR, s dolním detekčním limitem 50 mezinárodních jednotek (IU) na mililitr. Přitom mohou nastat dvě možnosti:

- 1) Pozitivita anti-HCV i HCV RNA- jde o nemocné s chronickou formou infekce HCV
- 2) Pozitivita anti-HCV a negativita HCV RNA- stav po akutní hepatitidě C, která nepřešla do chronicity. Vyléčený z chronické infekce HCV spontánní eliminací viru bez léčby.

Před antivirovou léčbou je důležité vyšetření výše virémie HCV a po té po 12 týdnech léčby pro stanovení takzvané časné virologické odpovědi (Husa, 2005).

Podle Krekulové a Řeháka (2002) zahrnuje biochemický nálezn při akutní infekci HCV široké rozpětí možných hodnot sérových aminotransferáz. ALT bývá elevována i na 20 násobek horní hranice normy a je zvýšena více než AST. Při chronickém průběhu infekce nebývají elevace ALT výrazné, běžné jsou hodnoty dosahující 2-3 násobku horní hranice normy. Někdy jsou během onemocnění hladiny ALT a AST variabilní. Elevace jaterních testů není pro diagnózu rozhodující.

Před více než 20 lety byly popsány mimojaterní projevy onemocnění. Tyto příznaky mohou zatěžovat správnou diagnózu a u doposud nezjištěné VHC mohou odvést diagnózu nesprávným směrem. Jedná se např. o kryoglobulinémii, porucha glukózové tolerance, onemocnění štítné žlázy, porfyria cutanea tarda (PCT).(Krekulová, Řehák, 2002)

## 1.4. Léčba virové hepatitidy C

### 1.4.1 Léčba akutní virové hepatitidy C

Infekce virem hepatitidy C způsobuje přibližně u 85% infikovaných osob chronické onemocnění. Zbýlých 15% má akutní formu onemocnění. Tato je-li diagnostikována a má nekomplikovaný průběh, je léčena pouze podpůrně. Jedná se o přiměřená dietní a režimová opatření, zejména je žádoucí abstinence alkoholu.

V posledních letech je v indikaci též specifická antivirová terapie interferonem alfa. Toto má své opodstatnění vzhledem k vysoké frekvenci přechodu do chronicity a také proto, že s délkou infekce HCV úspěšnost vyléčení klesá. Proto má tento léčebný přístup racionální opodstatnění. Léčba interferonem v akutní fázi vedla podle doposud publikovaných údajů k eliminaci viru až v 90% případů. Dávkování se pohybuje od 3 MU IFN alfa 3 krát týdně až po 10 MU denně. Doba léčby je v rozmezí 6-24 týdnů. Vzhledem k malým počtům pacientů zachycených v akutní fázi, nejsou provedeny rozsáhlejší klinické studie o jednoznačném určení doby, kdy zahájit léčbu interferonem ani není určeno optimální dávkovací a léčebné schéma.

Na základě výše uvedeného a vlastních zkušeností považují Krekulová a Řehák (2002) zahájení virostatické léčby v co nejčasnější době po ověření infekce. Optimální se jeví monoterapie interferonem alfa, ale také je možná kombinace s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

### 1.4.2 Léčba chronické virové hepatitidy C

**Chronická hepatitida C** – výsledky klinických studií ukazují, že se během 10 - 30 let po infikování vyvine u 17 - 55% nemocných jaterní cirhóza, u 1 - 23% hepatocelulární karcinom a 4 - 5% nemocných zemře na jaterní chorobu.

Analýzou vstupních charakteristik sledovaných pacientů se zjistilo, že prognózu onemocnění ovlivňují zejména faktory ze strany hostitele viru (člověka), mnohem méně pak faktory virové. Zdá se, že klíčovou roli v patogenezi jaterního postižení u chronické infekce HCV hraje jaterní steatóza, způsob infikování, velikost infekční dávky, věk a pohlaví. Faktory se vztahem k průběhu HCV infekce tak tedy lze rozdělit do tří základních skupin: virologické faktory (viremie, genotyp), hostitelské (věk, pohlaví, rasa, koinfekce...) a faktory dané zevním prostředím (alkohol, kouření, kontaminace zevního prostředí). Negativní ovlivnění průběhu HCV infekce některými z nich je dobře známo (alkohol, koinfekce HBV, HIV), u některých je vliv na průběh nemoci čistě hypotetický (kouření) (Urbánek, 2010). Cílem léčby je zbavit organismus přítomnosti viru a dosáhnout dlouhodobého vymizení projevů nemoci. I v případě, že se nepodaří virus zahubit, může léčba alespoň zpomalit postup hepatitidy a významně snížit poškození jater.

**Standardní terapeutický postup** - od počátku nového tisíciletí jsou do léčby HCV zaváděny pegylované interferony alfa (PEG INF), které představují relativně novou lékovou

formu konvenčních rekombinantních interferonů (je to imunomodulační protein narušující virovou replikaci). Aplikuje se subkutánně pomocí aplikačního pera. K nim se do kombinační terapie VHC přidává ribavirin (RBV) užívaný perorálně. Délka terapie je dána genotypem viru. Genotyp HCV 1b by měl být léčen po dobu 48 týdnů, pro genotypy HCV 2 a 3 postačuje délka léčby 24 týdnů (Urbánek, 2010).

**Individualizované terapeutické postupy – zkrácená terapie** – ukazuje se, že pacienti s genotypem HCV 1 s nízkou viremíí mohou být léčeni standardní kombinací pouze 24 týdnů, pokud dosáhnou negativní sérové HCV RNA ve 4. týdnu od zahájení léčby.

**Prodloužená terapie** – pacienti infikovaní genotypem HCV 1 vyžadují souvislou periodu negativní sérové HCV RNA po dobu delší než 32 týdnů, aby dosáhli SVR s vyšší než 80% pravděpodobností. Standardně doporučených 48 týdnů terapie tak může být pro určitou skupinu pacientů dobou příliš krátkou. Nejčastěji se terapie prodlužuje na 72 i více týdnů.

**Současná nejnovější terapie VHC** - v současné době díky pokroku ve výzkumu léčby virové hepatitidy C jsou již pro pacienty dostupná nová léčiva, pokládaná za zásadní přerod v léčbě VHC. Jedná se o takzvaná perorální přímo působící antivirotika označovaná též jako Direct-Acting-Antivirals (DAAs). Jde o látky, které přímo interferují se životním cyklem viru hepatitidy C inhibicí virových enzymů nezbytných pro virovou replikaci. Patří sem například virové proteázy NS3, NS4A, polymeráza NS5A (Řehák, 2012). Dva z prvních vlny inhibitorů proteáz první generace (telaprevir a boceprevir) jsou dnes již v doporučených léčebných postupech. Dnes se již ovšem hovoří v souvislosti s léčbou VHC také o tabletových formách léčby, které by umožnily zjednodušení léčebných režimů. Jedním ze zástupců této léčby je inhibitor aktivity enzymu polymerázy, sofosbuvir. Vykazuje mnohem méně nežádoucích účinků a kontraindikací s jinými léčivy. Také byla u kombinací přímo působících antivirotik zaznamenána vysoká míra SVR a to až 95%.

V souvislosti s léčbou DAA nastal nový koncept léčebného schématu, tzv. response guided therapy, který sleduje iniciační a průběžné výsledky léčby (hladiny virémie) a podle nich stanovuje další postup v léčbě, ať už její ukončení pro neúčinnost či její pokračování. Jednoznačným trendem je zkracování délky léčby. Léčbou novými antivirotiky se délka léčby zkracuje na 8, respektive na 4 týdny (Řehák, 2012). Stále se však jedná o léčbu s velmi rigidním schématem, které vyžaduje přesné respektování, tedy adherence k léčbě se stává zásadní determinantou úspěšnosti léčby. Nicméně omezení potřeby injekčního podávání interferonu by mohlo vést k vyššímu využívání léčby a jejího dodržování injekčními užívateli drog.

**Hodnocení odpovědi na protivirovou léčbu** – na základě znalostí o typech virologické odpovědi v prvních fázích léčby byla v průběhu posledních let zavedena terminologie hodnocení odpovědi tak, jak ji ukazuje tabulka 2.

<b>rychlá virologická odpověď ( RVR)</b>	HCV RNA negativní ve 4. týdnu terapie
<b>parciální časná vir. odpověď (pEVR)</b>	HCV RNA pozitivní ve 4. i 12. týdnu terapie, ale ve 12. týdnu pokles o 2 log <sub>10</sub> proti výchozím hodnotám
<b>úplná časná vir. odpověď (cEVR)</b>	HCV RNA pozitivní ve 4. týdnu a negativní ve 12. Týdnu
<b>rezistence (non - response) (NR)</b>	pokles viremie pod 2 log <sub>10</sub> proti výchozím hodnotám ve 12. týdnu
<b>pomalá vir. odpověď (low response)</b>	pEVR s tím, že je ve 24. týdnu léčby HCV RNA negativní

Tab. č. 2 Nové definice virologické odpovědi v počátcích protivirové terapie

Setrvalá virologická odpověď (sustained virologic response SVR) je definována jako pokles HCV RNA pod mez detekovatelnosti 24 týdnů po ukončení terapie. Tohoto dosahuje při standardní terapii pegylovaným interferonem a ribavirinem 45 - 54% pacientů infikovaných HCV genotypem 1 a 65 - 82% pacientů infikovaných genotypem 2 a 3. (Urbánek, 2010).

V současné době byla odhalena řada genetických variant hostitelského organismu, které jsou zodpovědné za rozdíly v odpovědi na léčbu interferonem. Nejvíce je prozkoumán vliv genotypů genů pro interleukin (IL28B), který se klinicky využívá již několik let (Řehák, 2012).

**Nežádoucí účinky léčby** – vedlejší účinky léčby VHC jsou často diskutovaným tématem v ordinacích lékařů a stávají se důvodem k oddalování léčby, neboť jejich závažnost bývá často vysoká a velmi frekventovaná. Průběžná informovanost o průběhu nemoci a nežádoucích účincích může být pro pacienta motivační a zvýšit adherenci k léčbě. Nežádoucí účinky můžeme rozdělit na **celkové** (flu - like syndrom, únava, nevolnost, úbytek na váze, snížená chuť k jídlu, dušnost, kašel, febrilie), **gastrointestinální** (nauzea až zvracení, průjemy, bolesti břicha), **muskuloskeletální** (myalgia, artralgie, bolesti zad), **neuropsychické** (bolesti hlavy, anxiety, deprese, iritabilita, emoční labilita, insomnie, zapomnětlivost), **kožní** (lokální reakce po aplikaci IFN, suchost kůže, pruritus, defluvium až alopecie) **metabolické** (zvýšení sérové hladiny triglyceridů), **hematologické** (leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anemie) **ostatní** (retinopatie, poruchy funkce štítné žlázy) (Krekulová, Řehák, 2002).

**Následky infekce VHC** – míra postižení jaterního parenchymu je u jednotlivých pacientů značně variabilní: od mírné hepatální léze, prakticky bez progresu, po aktivní zánět s výraznou fibrotizací a progresí do cirhózy. Závažný průběh s přechodem do cirhózy je popisován asi u 20% nemocných s chronickou VHC. Průběh onemocnění a rozvoj uvedených následků je obvykle pomalý v intervalu 15-30 let. Rychlost progresu do cirhózy je závislá na věku, abúzu alkoholu a koinfekci s HIV či HBV. Mezi nemocnými s rozvinutou cirhózou se frekvence výskytu hepatocelulárního karcinomu pohybuje mezi 2 až 5%. (Krekulová, Řehák, 2002). U pacientů bez cirhózy je výskyt karcinomu jater pouze výjimečným jevem. Chronická hepatitida C a velmi často i jaterní cirhóza probíhají bez jakýchkoli příznaků, asymptomaticky a jsou odhalena při náhodných prohlídkách či vyšetřeních (Husa, 2005).



## 1.5 Koinfekce hepatitidy C a HIV

Na území České republiky to není až tak závažný problém, neboť prevalence infekce HIV je nízká a u intravenózních uživatelů návykových látek je díky dobře fungující harm reduction tento problém také nevýznamný. V řadě západoevropských států a v USA je ale situace jiná. Je to závažný problém mezi intravenózními narkomany. Koinfekce s HIV má negativní vliv jak na progresi onemocnění hepatitidou C, tak na míru přežití a úspěšnosti její léčby. K vývoji jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu dochází mnohem dříve než u osob imunokompetentních (jsou to roky místo desetiletí) (Husa, 2005).

Počet koinfikovaných pacientů, kteří nastupují léčbu, zůstává nepříjemně nízký. A to i navzdory faktu, že léčba virové hepatitidy C přispívá u této populace k vyšší adherenci k léčbě HIV. (Roux, Fugon, Winnock 2012). Navíc je zařazováno do klinických studií hodnotících léčbu koinfekce HIV a hepatitidy C velmi málo uživatelů drog. To by se mělo změnit, aby se nadále dalo pracovat na zvyšování úspěšnosti léčby u těchto pacientů.

## 1.6 Finanční náklady léčby virové hepatitidy C

V současné době se cena farmakologické léčby kombinací IFN a ribavirinem jednoho pacienta pohybuje zhruba okolo 200 tisíc korun českých. Je-li však použita nejnovější trojkombinační léčba s boceprevirem či telaprevirem<sup>1</sup>, může se cena vyšplhat přes jeden milión korun. Takže léčba této infekční nemoci je velmi nákladná. Nicméně při použití nejnovějších léčebných preparátů lze dosáhnout v 96% úplného vyléčení a během několika málo let budou k dispozici preparáty účinnější a tolerovatelnější na bázi tabletové, bez interferonu. Léčba bude kratší a celá jednodušší. Někteří odborníci se dokonce vyjádřili na adresu této léčby, že by mohla hepatitidu C úplně vymýtit. I při stávajících cenách se však léčba hepatitidy typu C z veřejnozdravotního hlediska stále vyplácí, neboť náklady na léčbu hepatocelulárního karcinomu či transplantace jater vysoce převyšují náklady na léčbu virové hepatitidy C.

## 1.7 Virová hepatitida C a injekční uživatelé drog

Hepatitida typu C se u injekčních uživatelů drog vyskytuje více než třikrát častěji než HIV. Nejvyšší počty nakažených hepatitidou C u této populace se uvádějí ve východní a jihovýchodní Asii (2,6 milionů lidí) a východní Evropě (2,3 milionu lidí). Mezi tři země s největší zátěží hepatitidy C mezi injekčními uživateli drog patří Čína, Ruská federace a USA (Globální komise pro protidrogovou politiku, 2013). Dle Řeháka (2012) v populaci HCV infikovaných osob v ČR lze pozorovat specifika, která ji odlišují od populace v západní Evropě či Spojených státech. K charakteristikám této skupiny patří zejména nízký věk, krátká doba trvání infekce, málo pokročilé jaterní postižení, nízká prevalence obezity a nepřítomnost HIV koinfekce.

Ve většině zemí žije s virovou hepatitidou C více než polovina injekčních uživatelů drog (Vickerman, Hickman, May, 2010). Procento nakažených je vysoké zejména v těch

---

<sup>1</sup> Inhibitory proteáz používané v současnosti jako nejmodernější léčba VHC

mnoha zemích, jejichž protidrogová politika a represivní praktiky znemožňují přístup ke sterilnímu injekčnímu náčiní. Tempo nárůstu nově nakažených hepatitidou typu C mezi injekčními uživateli drog přesahuje často 10% ročně (MacDonald, Crofts, Kaldor, 1996).

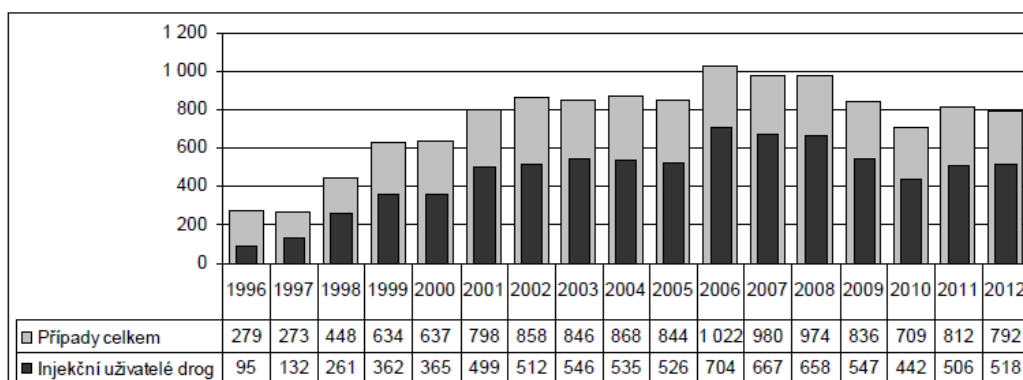
Injekční užívání drog patří spolu s dlouhodobým či pravidelným užíváním opiátů a/nebo drog amfetaminového typu a/nebo kokainu a cracku do definice tzv. *problémového užívání drog*, tj. vzorce užívání drog, který je spojen s těmi nejzávažnějšími zdravotními a sociálními následky (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2009b).

Podle Výroční zprávy o stavu ve věcech drog za rok 2014 vydané Národním monitorovacím střediskem dosáhl odhadovaný počet injekčních uživatelů drog 45 600 (tab .č. 3). Poslední celorepubliková VHC séroprevalenční studie mezi uživateli drog byla provedena v roce 2003 (Mravčík et al. 2006), kdy prevalence VHC dosahovala 35%.

Tabulka č.3: Odhadovaný počet problémových uživatelů drog v ČR v r. 2014 podle krajů – střední hodnoty Čerpáno z Výroční zpráva o stavu ve věcech drog za rok 2014 (Mravčík et al, 2015)

Kraj	Celkem PUD		Uživatelé opiátů/opioidů			Uživatelé pervitinu	IUD
	Počet	Na 1 000 os. 15–64 let	Heroin	Buprenorfin	Celkem		
Hl. m. Praha	15 700	18,59	2 500	5 700	8 200	7 500	15 700
Středočeský	2 300	2,58	< 50	600	600	1 700	2 200
Jihočeský	2 800	6,46	100	300	500	2 300	2 700
Plzeňský	1 400	3,71	100	< 50	200	1 300	1 400
Karlovarský	1 900	9,54	< 50	< 50	100	1 900	1 900
Ústecký	6 800	12,12	400	400	900	5 900	6 800
Liberecký	2 900	9,83	< 50	< 50	< 50	2 900	2 600
Královéhradecký	1 100	3,13	< 50	100	100	1 000	1 000
Pardubický	600	1,77	< 50	< 50	< 50	600	600
Vysočina	1 300	3,76	< 50	< 50	100	1 200	1 200
Jihomoravský	3 100	3,91	600	< 50	600	2 500	2 800
Olomoucký	2 900	6,74	100	< 50	100	2 800	2 300
Zlínský	2 100	5,36	< 50	< 50	< 50	2 100	1 900
Moravskoslezský	2 800	3,35	100	< 50	100	2 700	2 400
<b>Celkem ČR</b>	<b>47 700</b>	<b>6,73</b>	<b>4 100</b>	<b>7 200</b>	<b>11 300</b>	<b>36 400</b>	<b>45 600</b>

Graf č. 2 Hlášená incidence akutní a chronické VHC celkem a u injekčních uživatelů drog v letech 1996 – 2012 (čerpáno z dat SZÚ Praha 2013)



### 1.7.1 Přenos virové hepatitidy C mezi uživateli drog

Virus hepatitidy typu C se vyznačuje tím, že přežívá poměrně dlouhou dobu mimo lidské tělo a to nejen v jehlách a stříkačkách, ale také ve filtrech a dalším injekčním náčiní nebo ve vodě použité k aplikaci. Tím se tedy vysvětluje vyšší nakažlivost hepatitidy C hlavně při sdílení injekčního náčiní. Proto se tato epidemie rychle šíří mezi injekčními uživateli drog.

Ve vysokopříjmových zemích je injekční užívání drog primární cestou přenosu hepatitidy C již několik desetiletí a připisuje se mu 50-80% všech nových případů nákazy tímto virem (Shepard, Finelli, Alter 2005).

### 1.7.2 Prevence hepatitidy C u IUD

V roce 2012 vydala Světová zdravotnická organizace metodickou příručku týkající se prevence virové hepatitidy typu B a C mezi injekčními uživateli drog (Guidance on the Prevention of Viral Hepatitis B and C among People Who Inject Drugs), jejíž rámec tvoří šest hlavních prvků:

- 1) Lidská práva
- 2) Přístup ke zdravotní péči
- 3) Spravedlivé zacházení
- 4) Adekvátnost formy služeb pro uživatele drog
- 5) Zdravotní gramotnost
- 6) Poskytování integrovaných služeb

Tento metodický pokyn se navíc staví za principy využívání vědecky podložených intervencí v oblasti minimalizace rizik (**harm reduction**) určených k boji proti hepatitidám. A **hlavní intervencí v této oblasti se jeví programy výměny stříkaček a jehel** (počet výměnných programů a vydaných jehel v ČR udává tabulka č.4) a **opioidová substituční terapie** (zároveň jde o prevenci šíření HIV), cílená edukace a prevence, diagnostika a léčba virové hepatitidy.

#### 1.7.2.1 Harm reduction

Přívlastkem harm reduction jsou označovány programy, koncepce a činnosti směřující primárně k minimalizaci nepříznivých zdravotních, sociálních a ekonomických dopadů užívání legálních a nelegálních psychoaktivních látek, aniž by nutně docházelo ke snížení jejich spotřeby. Významnou součástí při poskytování všech intervencí je podávání informací uživateli za účelem podpoření využití intervence a dát podnět ke změně životního stylu včetně užívání návykových látek.

Princip Harm reduction (HR) je spojován s protidrogovou politikou, je jedním z jejích pilířů, také je spojován s programem výměny jehel, což by přímé intervence k uživatelům drog (bezpečnější užívání drog). Programy výměny jehel jsou prováděny za účelem zastavení šíření infekčních chorob, obzvláště virové hepatitidy C a HIV/AIDS. Harm reduction přístup, který je proti pronásledování a násilí, je považován za protiklad války proti drogám, kde je hlavním

rysem nulová tolerance k užívání drog a její negativní dopad má velký vliv i na šíření virové hepatitidy C mezi uživateli drog.

Z ryze praktického hlediska je princip harm reduction souborem strategií, které snižují negativní dopady užívání drog od bezpečnějšího užívání až po abstinenci. Harm reduction je díky svému širokému a rozsáhlému fokusu propojeno s oblastí veřejného zdraví (public health). Optikou drogové problematiky je hlavním cílem harm reduction ochrana veřejného zdraví a lidských práv (Janíková in Kalina, 2015).

Podle Gerry (2009) by v rámci HR služeb pro uživatele návykových látek měly být poskytovány následující intervence:

- 1) Spolehlivé informace a poradenství
- 2) Dostupná nízkoprahová farmakologická intervence
- 3) Vakcinace proti virové hepatitidě typu A a B
- 4) Dobrovolné testování na HIV a virovou hepatitidu C včetně před a po testového poradenství
- 5) Sociální intervence
- 6) Medikace při předávkování
- 7) Programy výměny/ distribuce sterilního injekčního náčiní
- 8) Prevence zaměřená na sexuálně přenosné choroby především pro uživatele zainteresované v sexbyznysu
- 9) Dostupnost opatření a zvládnání akutních následků drog na scéně zábavy

Efektivita harm reduction přístupu je sledována ve spojení s prevalencí a incidencí infekčních chorob. V současnosti nejsou o efektivitě HR žádné pochybnosti. Výzkumy provedené WHO ve velkých městech světa, ukazují, že výměnné programy snižují séroprevalenci jak HIV, tak, jak se dnes ukazuje, i virové hepatitidy C. Zcela zabránit sdílení injekčního materiálu nelze, programy však mohou výrazně omezit frekvenci sdílení (Janíková in Kalina, 2015).

Také v ČR je harm reduction jedním ze čtyř pilířů protidrogové politiky. V totalitní éře před listopadem 1989 na území ČR harm-reduction programy pro uživatele drog prakticky neexistovaly z důvodu tabuizace tématu injekčního užívání státní mocí, na praktickou neexistenci otevřené drogové scény a také na relativně velmi příznivou situaci ve výskytu HIV infekce mezi IUD. První neoficiální výměnný program byl na území ČR uveden do provozu v roce 1987 v Praze v Apolináři v tehdejší Středisku drogových závislostí, ze kterého později vznikla organizace Drop-In (Mravčík, 2012).

V systému péče o uživatele drog jsou dnes harm reduction služby poskytovány nízkoprahovými terénními programy a v rámci kontaktních center (dle Výroční zprávy o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2014 působilo v České republice 105 nízkoprahových programů, z toho 54 kontaktních center a 51 terénních programů). Fungují také specifické podprogramy, které představují výdejní automaty na injekční a zdravotní materiál na objektech kontaktních center a tím se stává dostupný i mimo otevírací dobu kontaktního centra. Programy se řídí jasnou strukturou a pevně stanovenými pravidly.

Místní dostupnost harm reduction služeb je relativně dobrá. V České republice nemáme národní program na výměnu injekčního materiálu v lékárnách. Každá lékárna k tomuto problému zaujímá individuální stanovisko, některé spolupracují v rámci adiktologických služeb natolik, že připravují a distribuují materiál ve spolupráci s pracovníky adiktologických služeb. Dle odhadu z roku 2008 se ročně v ČR prodá v lékárnách injekčním uživatelům drog přibližně 1,5 milionu stříkaček (Janíková in Kalina, 2015).

*Tabulka č.4: Počet výměnných programů a vydaných jehel a stříkaček v ČR v l. 1998–2014*

<b>Rok</b>	<b>Počet výměnných programů</b>	<b>Počet vydaných jehel a stříkaček</b>
1998	42	486 600
1999	64	850 285
2000	80	1 152 334
2001	77	1 567 059
2002	88	1 469 224
2003	87	1 777 957
2004	86	2 355 536
2005	88	3 271 624
2006	93	3 868 880
2007	107	4 457 008
2008	98	4 644 314
2009	95	4 859 100
2010	96	4 942 816
2011	99	5 292 614
2012	103	5 356 318
2013	110	6 175 118
2014	105	6 594 069

*Zdroj: Výroční zpráva ve věcech drog za rok 2014 (2015)*

### **1.7.2.2 Testování infekcí u IUD**

Testování patří mezi intervence prováděné v rámci pilíře harm reduction. Včasný záchyt infekce u IUD je preventivním prvkem jejího dalšího šíření.

Podle Výroční zprávy o stavu ve věcech drog v České republice, počet testujících programů a počet provedených testů v nízkoprahových zařízeních zjišťuje NMS ze závěrečných zpráv projektů podpořených v dotačním řízení RVKPP. V roce 2014 byla možnost testování na HIV v 74 programech, na VHB v 54, na VHC v 79 a na syfilis v 57 programech (tabulka č. 5). Od roku 2008 je zaznamenán patrný nárůst provedených testů, zejména na HIV a VHC (Mravčík et al. 2015).

Tabulka č.5: Počet testů na infekční nemoci a počet testujících nízkoprahových programů v l. 2003–2014, (převzato z Výroční zprávy ve věcech drog v ČR v roce 2014, Mravčík et al., 2015)

Rok	HIV		VHB		VHC		Syfilis	
	Programy	Testy	Programy	Testy	Programy	Testy	Programy	Testy
2003	64	2 629	21	739	60	2 499	4	209
2004	58	2 178	25	932	53	2 582	1	84
2005	54	2 425	28	1 370	55	2 664	2	54
2006	46	1 253	56	693	62	1 133	3	209
2007	53	609	19	370	24	401	4	62
2008	50	1 120	18	399	40	862	3	124
2009	47	1 592	23	560	43	1 501	4	143
2010	58	1 821	40	1 200	59	2 134	20	771
2011	78	2 833	69	1 598	80	3 158	66	1 516
2012	64	2 892	48	1 468	67	3 011	46	1 969
2013	72	2 952	52	1 756	78	3 278	51	1 811
2014	74	3 028	54	1 889	79	3 359	57	1 829

Z výsledků testování infekcí u uživatelů drog v nízkoprahových programech za r. 2014 je zjevné, že klienti většiny služeb mají o testování na infekční choroby zájem, někdy však, bohužel, je zájem pouze verbální. Některá zařízení udávají, že nižší zájem o testování projevují klienti v horší sociální situaci. S žádostí o testování přicházejí také neuživatelé, kteří přišli do kontaktu s uživateli drog (Mravčík et al. 2015).

### 1.7.2.3 Opioidová substituční terapie

Opioidy jsou tlumivé látky s výrazným euforickým efektem. Skupina je pojmenována podle sušené šťávy z nezralých makovic (opia). Mezi nejznámější přírodní zástupce patří alkaloidy morfiu a kodein. Z polosyntetických a syntetických látek jsou to heroin, metadon, buprenorfin a braun. Účinek opioidů je zprostředkován vazbou na specifické receptory pro endogenní opioidy.

Odhad problémových uživatelů opioidů v České republice je 10 500 osob. V současnosti je nejvíce užívaným opioidem buprenorfin, který je preskribován jako substituční látka. Na jeho popularitě mezi uživateli se podílí mimo jiné špatná kvalita heroinu, který je prodáván v České republice. Ze způsobů aplikace převažuje aplikace intravenózní, ale vyskytuje se též aplikace intranazální, inhalace po zahřátí na alobalu, kouření v cigaretách nebo požití per os.

Intoxikovaný cítí příjemnou euforii, zklidnění se sníženým vnímáním tělesných pocitů. Opioidy se vyznačují silnými analgetickými účinky.

Podle Kaliny (2015) je pro opiáty typická malá terapeutická šíře, která se vyznačuje malým rozdílem mezi dávkou účinnou a smrtelnou. Právě tento fakt způsobuje předávkování, ke kterému stačí pouhé zvýšení kvality užití látky. Při předávkování dochází k změlnění dechu, ztrátě vědomí, modrání kůže až k zástavě dechu a dalších životně důležitých funkcí. Dojde-li ke zvracení, hrozí aspirace žaludečního obsahu a

následná aspirační pneumonie, která je velmi nebezpečná. Pro intoxikaci opiáty je typické poškrabování, které pacient provádí i v bezvědomí a může být diagnostickou nápovědou, že jde o intoxikaci opiáty.

Z léčebných intervencí je základem podání naloxonu, jehož dávku titrujeme.

Léčba závislosti, která by měla být završena úplnou abstinencí, vede od detoxifikace přes režimovou léčbu a psychoterapii. Doléčování se jeví jako nutný krok k úspěšnému zakončení léčby.

Substituční léčba je indikovaná v případě, že klient není motivovaný či indikovaný k odvykací léčbě. V České republice se pro substituci používá metadon ve formě roztoku a buprenorfin (Suboxone®) v tabletové formě. Substituční přípravky jsou v ČR terapeuticky aplikovány výhradně orální formou a může je preskribovat jakýkoliv lékař bez ohledu na specializaci. Správně zvolená a nastavená substituční léčba napomáhá stabilizaci uživatelů opiátů a je časově neomezená. Pokud správně nastavíme podobu léčby i dávku, ukazuje klinická praxe, že dojde ke zlepšení kvality života uživatelů a diagnosticky je stabilizovaný pacient považován za abstinujícího (Kalina, 2015).

Podle Výroční zprávy o stavu ve věcech drog v roce 2014 trend v počtu osob léčených v substituční léčbě opioidními agonisty v posledních 3 letech stagnuje (Mravčík at al. 2015).

V r. 2014 bylo v substituční léčbě odhadem 4 000 osob, z nich většina (odhadem 3 300 osob) na přípravcích na bázi buprenorfinu. Dlouhodobě roste podíl bezpečnějšího duálního přípravku Suboxone® (v r. 2014 dosáhl cca 40 % celkového objemu spotřebovaného buprenorfinu). Nic se však nezměnilo na faktu, že problémem je úhrada substitučních léků ze zdravotního pojištění. Plnou úhradu má přiznánu od roku 2010 pouze Suboxone® 8 mg, ale její podmínky jsou natolik restriktivní, že k úhradě prakticky nedochází. Stanovená výše úhrady (629,72 Kč za balení 7 tablet po 8 mg buprenorfinu) je téměř totožná s maximální cenou za balení (631,90 Kč), což by představovalo prakticky plnou úhradu ze zdravotního pojištění a minimální spoluúčast ze strany pacienta. Ale situace v klinické praxi vypadá jinak. Léčba je vázána na specializovaná centra. Suboxone® je hrazen jako tzv. zvlášť účtovaný léčivý přípravek (ZULP), jehož spotřeba je na základě speciální dohody a pravidelného hlášení zpětně hrazena pojišťovnou přímo léčebnému centru. Lék tak dostává pacient nikoliv v lékárně, ale přímo od lékaře. Tento systém úhrady je pro léčebná centra administrativně, ale i finančně velmi zatěžující.

Ze strany pacienta není situace o nic jednodušší, neboť valná část pacientů je nucena koupit lék v plné ceně, což znamená výdaje v řádu tisíců korun měsíčně z vlastního rozpočtu. Tato situace potom nutí pacienty k opatřování si receptů na větší množství léku (tzv. doctor shopping), které částečně rozprodají za vyšší cenu na černém trhu, čímž si financují nákup dávky pro vlastní léčbu. Černý trh tak spolufinancuje léčbu prováděnou v systému veřejného zdravotnictví (Mravčík at al. 2015).

K srpnu 2015 jsou evidována 4 zařízení, která léčí hrazeným preparátem celkem cca 75 pacientů. Celkové náklady na pořízení substitučního buprenorfinu v ČR přitom dosahují cca 60 mil. Kč ročně, z toho VZP uhradila podle svého vyjádření lék pro téměř 160 pacientů ve výši 2,1 mil. Kč. Pokud by se cena ročního množství spotřebovaného buprenorfinu přepočítala v poměru 40 : 60 na cenu 8 mg Suboxone® o síle 8 mg (cca 630 Kč za balení 7 tablet) a Subutexu® (cca 1 300 Kč za balení 7 tablet), dosahuje souhrnná maloobchodní cena prodaných přípravků s buprenorfinem cca 60 mil. Kč.

V r. 2014 bylo do ČR dovezeno 16,3 kg čisté metadonové substance a distribuováno bylo necelých 3,3 kg buprenorfinu v přípravcích Buprenorphine Alkaloid®, Ravata®, Suboxone® a Subutex®, každý z nich v balení po 7 sublingválních tabletách a ve dvou různých silách 2 mg a 8 mg v jedné tabletě). Je zřejmé, že spotřeba substitučních preparátů v ČR od r. 2011 klesá, což je špatný trend vzhledem k dlouhodobě stabilnímu odhadovanému počtu problémových uživatelů opioidů (Mravčík at al. 2015).

Asi třetinu klientů v substituční léčbě představují ženy. Nejvyšší podíl žen (cca polovina) je ve stacionářích a v mladších věkových skupinách obecně. Klienti v různých typech programů se liší podle užívaných drog. V nízkoprahových centrech tvoří většinu uživatelé pervitinu a opiátů/opioidů. V ambulancích a lůžkových zařízeních oboru psychiatrie tvoří většinu uživatelé alkoholu, ale vysoký je podíl také uživatelů pervitinu, opiátů/opioidů, polyvalentních uživatelů nebo uživatelů sedativ a hypnotik (Mravčík at al 2015).

Osoby žádající o léčbu poprvé v životě (prvožadatelé) tvoří dlouhodobě přibližně polovinu všech léčených případů. V Registru žádostí o léčbu spojenou s užíváním drog, kde není alkohol jako primární droga hlášen, převažují uživatelé pervitinu (cca 70 % všech případů) a jejich počet se dlouhodobě zvyšuje. Dlouhodobě je patrný úbytek uživatelů opiátů/opioidů, zejména heroínu, naopak počet uživatelů buprenorfinu mírně roste. Uživatelé drog stárnou, v průměru nejstarší jsou uživatelé opiátů/opioidů (33–34 let), naopak uživatelé konopných látek jsou v průměru nejmladší (24 let).

Během r. 2014 evidoval ÚZIS v registru substituční léčby 2 314 léčených osob (z toho 2 220 psychiatry, 67 praktickými lékaři a 27 ostatními odbornostmi (tabulka č.6)) (Mravčík at al. 2015).

Jak již bylo výše zmíněno, zařazení IUD do opiátové substituční léčby je významným preventivním nástrojem omezujícím šíření infekčních onemocnění, ale zároveň je také možností, jak stabilizovat pacienty před zahájením léčby infekčních onemocnění.



Tab. č. 6 Počet léčených substituční léčbou podle lékařské odbornosti (čerpáno z ÚZIS 2014)

Lékařská odbornost	Počet léčených substituční terapií
Psychiatr	2220
Praktický lékař	67
Ostatní odbornosti	27

N= 2314

Výše zmíněné intervence však v žádném případě k omezení šíření virové hepatitidy C do budoucna stačit nebudou. Nutné bude také se zaměřit na navýšení objemu antivirové léčby u této části populace. Téma“ léčby jako prevence“ se dostává do popředí zájmu. Zvýšením přístupu k léčbě dojde k omezení šíření infekce, neboť se tím sníží počet nositelů hepatitidy C v aktivní formě. Jako velmi povzbuzující se ukázaly nedávné analýzy modelující vliv léčby VHC na prevenci jejího šíření (podrobnější informace k léčbě uvádí následující kapitola). Ty ukázaly, že protivirová léčba VHC u IUD redukuje prevalenci HCV infekce a snižuje tudíž riziko akvirace HCV a šíření infekce na populační úrovni. Tento účinek je dostatečně silný a vede k významnému snížení prevalence VHC také v případě nízkého podílu infikovaných IUD v léčbě (Zeiler et al. 2010; Martin et al. 2011). Tento preventivní efekt léčby se navíc ukazuje tím vyšší, čím nižší je výchozí prevalence VHC v populaci (Vickerman et al. 2010).

Otázkou však nadále zůstává, za jak dlouho při dané míře proléčenosti žádoucí preventivní efekt léčby nastane. Např. Zieler et al. (2010) modelovali při 60% výchozí HCV prevalenci a při 33% SVR (k SVR viz blíže následující kapitole) snížení prevalence VHC na polovinu za 3,3 roku, pokud by přibližně 56 % infikovaných IUD bylo léčeno. Vickerman et al. (2010) poskytli upravené odhady za realističtějších předpokladů. Při 45% míře výchozí prevalence HCV infekce a 50% SVR mezi IUD by proléčenost v míře 5 %, resp. 10 % vedla ke snížení HCV prevalence o 16%, resp. 32 % v průběhu 10 let. Léčení 20 % infikovaných by podle výsledků modelů ve výše uvedeném příkladu za uvedených předpokladů vedlo až k eliminaci VHC mezi IUD. U nižších výchozích prevalencí by relativní efekt byl podobný, ovšem za předpokladu mnohem menšího počtu léčených IUD. Analýzy také poukazují na to, že z preventivního hlediska je léčení VHC u aktivních IUD nákladově nejefektivnější volbou, pokud prevalence chronické VHC nepřesahuje 60 % (tj. prevalence protilátek proti HCV přibližně 80 %) a že tento efekt by přetrval, i kdyby míra SVR u aktivních IUD byla poloviční ve srovnání s neuzivateli nebo bývalými uživateli drog (Martin et al. 2012).

Protivirová léčba je tedy nejen prostředkem k úzdavě a cestou ke zvýšení kvality života infikovaných a nemocných, ale také efektivním preventivním nástrojem zabráňujícím šíření VHC v populaci IUD, potažmo v populaci obecně.

### 1.7.3 Léčba VHC u IUD

Přestože IUD infikovaní virem hepatitidy C vytváří mezi nemocnými nejpočetnější skupinu, jejich vstup do léčby (treatment uptake) je v současné době hodnocen stále jako nedostatečný. Jako jeden z nejdůležitějších faktorů uvádějí odborníci zabývající se léčbou VHC obavy z nízké míry dodržení léčebného procesu (treatment adherence), který je u této diagnózy složitý. Adherence k léčbě je však stěžejním faktorem k úspěšnosti léčby. Ta může

být významně snížena vzhledem ke zhoršení sociálního fungování a chaotickému způsobu života uživatelů drog.

Řada studií však ukazuje srovnatelnou adherenci k léčbě ve srovnání s neuživateli drog, a pokud je jim léčba a léčebný režim přizpůsoben nebo upraven dle potřeb uživatele, adherence často překročí i 80% (Edlin, 2002).

Některé studie dokazují srovnatelnou adherenci srovnatelnou SVR u uživatelů drog jako mezi neuživateli drog. Např. srovnatelná míra adherence uživatelů drog s neuživateli drog byla prokázána belgicko-nizozemskou kohortovou studií, kde adherence měřená jako řádné dokončení léčby se u uživatelů drog (91,8 %) statisticky významně nelišila od neuživatelů (93,2 %) a srovnatelná byla po adjustaci na genotyp také SVR na úrovni přibližně 40 % (Robaeys et al. 2006). Ve Francii kohortová studie na vzorku 1860 pacientů ve třech skupinách doložila podobnou SVR u aktivních uživatelů drog a pacientů zařazených do opiátové substituční léčby (58 %) ve srovnání s bývalými uživateli drog (51 %) a neuživateli drog (49 %), a to i přes fakt chaotičtějšího stylu života a vyšší míře psychiatrické komorbidity u uživatelů drog (Melin et al. 2010). V Americe byla pozorována nižší SVR, avšak srovnatelně vysoká jak mezi uživateli drog, tak mezi neuživateli drog. Faktem je, že u řady uživatelů drog došlo ke zvýšení dávky metadonu, aby byly překonány vedlejší účinky interferonu (Van Thiel et al. 2003). V další prospektivní studii srovnávající účinnost léčby u 4 skupin léčených pacientů byla dosažena celková SVR 58,6 %: z toho 58,8 % u kontrolní skupiny, 50,0 % u psychiatrických pacientů, 72,2 % u pacientů v metadonové substituční léčbě a 53,8 % u bývalých uživatelů drog – s mírou SVR byl asociován pouze genotyp HCV, nikoliv však patientská skupina, míra psychiatrické komorbidity, deprese, léčba antidepresivy, pohlaví nebo hladina jaterních enzymů před léčbou (Schaefer et al. 2007). Velmi vysoká SVR (86 % u genotypu 1 a 100 % u genotypu 3 HCV) byla pozorována u bývalých uživatelů drog v Bratislavě a byla asociována s vysokou adherencí, nízkým věkem a včasným zahájením léčby v časných stádiích jaterní fibrózy (Gazdik et al. 2009).

Na vzdory tomu řada studií ukázala na horší výsledky léčby u pacientů užívajících drogy. Podíváme-li se na australskou studii, která dokladuje, že ačkoliv vysoká míra vstupu do léčby ve vzorku uživatelů drog (především IUD) s čerstvou infekcí VHC nebyla ovlivněna užíváním drog, SVR (55 % v celém souboru) byla nižší za situace, kdy došlo ke změně sociálních funkcí, při zařazení do opiátové substituční léčby a v případě horší adherence – SVR 63 % versus 29 % u non-adherence (Grebely et al. 2010; Dore et al. 2010). Také studie v americkém San Francisku prokazuje, že celková adherence k léčbě VHC na úrovni 68 % byla pozorována u uživatelů drog v metadonové substituční léčbě a byla velmi silně asociována se SVR (42 % versus 4 % u non-adherence). Adherence byla snížena u pacientů bez období abstinence před zahájením léčby VHC a velmi výrazně byla snížena u uživatelů drog, u kterých došlo k relapsu užívání drog v průběhu léčby VHC (Sylvestre and Clements, 2007).

Chtějí-li lékaři otestovat adherenci u pacientů s anamnézou drog, implementují před zahájením samotné režimové léčby zkušební období – například ve schématu 3 návštěvy v průběhu 3 měsíců před zahájením léčby (Schaefer et al. 2007). Často také projevují obavy z

relapsu injekčního užívání drog a následné reinfekce VHC po úspěšně proběhlé léčbě. Toto také bývá často významným důvodem, který brání lékařům v zahájení léčby VHC u uživatelů drog. Tato námitka se však ukazuje jako neoprávněná, protože reinfekce se jeví spíše jako vzácná a i mezi uživateli drog dosahuje 3–5 % včetně těch, kteří pokračovali nebo se vrátili k injekčnímu užívání drog (Dalgard et al. 2002; Grebely et al. 2011). Toto utvrzuje tvrzení, že reinfekce VHC u IUD, kteří virus úspěšně eradikují léčbou, jsou vyjímečné, pokud pokračují v injekčním užívání drog s dodržováním harm-reduction zásad bezpečnějšího užívání (Edlin, 2002).

Míra vstupu do léčby (resp. zahájení léčby) u uživatelů drog se v různých studiích pohybuje obvykle mezi 30 % a 75 % HCV viremických IUD odeslaných nebo indikovaných k léčbě (Mravčík, 2012).

Literatura uvádí řadu faktorů (mimo biologických), které se jeví jako bariéry v zahájení a pokračování léčby VHC a které snižují její účinnost. Bariéry se nachází jak na straně lékaře, tak na straně pacienta. Může to být léková toxicita, psychiatrická komorbidita, současné užívání návykových látek, a další bariéry na straně pacienta, jako jsou obavy z vyšetření a nežádoucích účinků léčby, souběžná infekce HIV či další komorbidita, nedostatek informací o VHC a možnostech léčby, subjektivně vnímaná nízká účinnost léčby. Vzhledem k životnímu stylu IUD, mohou svoji roli ve vstupu do léčby hrát problémy s dopravou a finanční problémy, nestálé bydlení a další sociální či právní problémy, které mohou mít za následek adherenci a v nižší míře docházení do léčebného centra (Schaefer and Mauss, 2008; Nguyen et al. 2007; Treloar et al. 2010; Grebely et al. 2008). Příkladem bariéry na straně zdravotního systému, který brání vstupu do léčby, může být také nastavení pravidel léčby pro úhradu péče samotným plátcem (pojišťovnou) a nedostatkem motivace a zájmu pozorovali v Bratislavě (Slezáková and Okruhlica, 2011).

### **1.7.3.1 Léčba VHC u IUD v ČR**

V České republice mají ve svém léčebném portfoliu léčbu virových hepatitid dvě odborné společnosti – Česká hepatologická společnost (ČHS) a Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, které společně vytvářejí doporučené postupy pro léčbu virových hepatitid. Ty jsou vytvářeny pracovní skupinou pro léčbu virových hepatitid a jsou založena na aktualizovaných doporučeních Americké asociace pro studium jaterních chorob (AASLD) a Evropskou asociací pro studium jater (EASL).

V roce 2008 byl oběma společnostmi ve spolupráci se Společností pro návykové nemoci ČLS JEP vypracován *Standard pro léčbu virových hepatitid u uživatelů drog*, který stanovuje preventivní, diagnostické a léčebné postupy v případech virových hepatitid u uživatelů drog (Galský et al. 2008). Tento byl již několikrát novelizován a podtrhuje, že léčba VHC u závislého pacienta včetně pacienta s aktivní drogovou závislostí nebo u pacienta v substituční léčbě, resp. stabilizovaného na substituční léčbě, je plně indikovaná. Naprosto jasnou podmínkou pro zahájení a průběh terapie je motivace pacienta a jeho spolupráce; standard také podtrhuje nutnost multidisciplinárního přístupu k pacientům a spolupráci hepatologa či infektologa s adiktologem, resp. psychiatrem.

Nejaktuálnější Standard 18.5 týkající se léčby virové hepatitidy C u injekčních uživatelů drog ze srpna 2015 doslova říká: “Drogová závislost je uvedena v Mezinárodní statistické klasifikaci nemocí a přidružených zdravotních problémů. Na pacienta drogově závislého je proto nutné pohlížet jako na člověka nemocného. Ani medicínsky ani eticky není tedy odůvodnitelné odmítnutí jakékoliv léčby uživatelům drog. Rozhodující je vždy zvážení přínosu a rizika pro individuálního pacienta.

Aktivní abusus alkoholu a drog negativně ovlivňuje adherenci k léčbě. Drogově závislí mají častější výskyt poruch mentálního zdraví, častější psychiatrické onemocnění. Obojí dále zhoršuje adherenci k terapii. Studie léčených pacientů s aktivní drogovou závislostí ukazují srovnatelný efekt terapie chronické HCV infekce s jinými skupinami infikovaných osob. Rychlá inhibice replikace viru hepatitidy C (již během 8 hodin po aplikaci interferonu) zabraňuje dalšímu šíření infekce.

Zcela zásadní podmínkou pro zahájení terapie je motivace pacienta a jeho adherence k terapii. Předčasné ukončení terapie na základě špatné adherence je častější v prvních 12 týdnech. Kontrolou pomůcek a další intervencí u uživatelů drog lze snížit riziko reinfekce.

K léčbě musí být pacient motivován a musí spolupracovat, aby bylo možno snížit riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků terapie. Tyto často souvisejí se současným užíváním drog a kombinované protivirové terapie. Léčba drogově závislých je multifaktoriální a multioborová. Předpokládá zajištění psychiatrické intervence, sociálního šetření. Drogově závislý musí být před léčbou vyšetřen psychiatrem nebo lékařem pro léčbu závislostí. K uživatelům drog musí být vždy individuální přístup.

Pacienti na substituční léčbě jsou považováni za pacienty s kontrolovaným psychiatrickým onemocněním. Postup, diagnostika a terapie virové hepatitidy C u spolupracujícího pacienta, u pacienta s aktivní drogovou závislostí (nebo na substituční terapii), je shodný s doporučeným postupem u pacientů bez závislosti.”

Pracovní skupiny pro chronické virové hepatitidy ČHS i SIL si mimo jiné kladou za cíl podporovat a rozvíjet spolupráci mezi centry poskytujícími komplexní péči o pacienty s chronickou VHC a pracovišti adiktologickými a psychiatrickými (Urbánek, 2010).

Tento specifický standard pro léčbu uživatelů drog navazuje na obecná doporučení obou zmiňovaných odborných společností, v oblasti léčby VHC tedy na *Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV)*. Tento standard byl v r. 2015 novelizován (Urbánek et al. 2015) a aktualizoval tak doporučení z r. 2012 (Urbánek et al. 2012). Hlavním důvodem novelizace v roce 2012 bylo uvedení přímo působících virostatik do léčby v České republice a identifikace genetických polymorfismů, které mají vztah k eliminaci viru a v roce 2015 byl tento dokument doplněn o léčbu dalšími DAAs.

Za standardní protivirovou léčbou VHC je v ČR považována dvojkombinace PEG-IFN a RBV. V listopadu roku 2012 však došlo k dohodě ČHS a SIL s plátcí péče (VZP a Oborovým svazem zdravotních pojišťoven), že plátcí budou hradit léčbu VHC přímo působícími virostatiky v ČR (resp. trojkombinací přímo působícího virostatika s PEG-IFN a

RBV). Zde došlo zároveň k domluvě, že léčbu bude poskytovat 17 ČHS a SIL určených center v celé ČR a léčba bude dopřána 120 pacientům v těchto centrech (ve finančním objemu cca. 100 milionů korun) (Česká hepatologická společnost, 2012).

Vysokou dostupnost léčby podle ČHS a SIL zaručuje v ČR v r. 2010 dle odhadů ve studii MUDr. Mravčíka (2012) mezi centry léčícími VHC dohromady více než 70 pracovišť (Mravčík, 2012), které poskytují léčbu chronických virových hepatitid. Ta se vyskytují ve všech krajích, a tím se splňují předpoklady vysoké dostupnosti specializované léčby virové hepatitidy C. Téměř ve všech garantovaných centrech jsou léčeni pacienti s anamnézou užívání drog, nemocní s aktivním užíváním drog, s nižšími zdravotními a společenskými riziky a spolupracující a motivovaní pacienti v substituční léčbě. Jako problém se podle odborných společností jeví problémoví uživatelé nelegálních návykových látek, především pervitinu, pro které není substituce dostupná, a spolupráce ze strany pacienta tak bývá často nízká (Urbánek et al. 2009). Převládá také názor, že existuje regionální nevyváženost v péči o skupinu injekčních uživatelů z hlediska léčby VHC (Urbánek, 2010).

# PRAKTICKÁ ČÁST

## 2. Hypotézy a cíle práce

Mezi kliniky léčícími virovou hepatitidu C, jak již bylo zmíněno výše, přetrvávají obavy z nízké adherence a účinnosti léčby u injekčních uživatelů drog. Největší obavy se týkají nedodržení léčebného procesu z důvodu nespolehlivosti a jakéhosi chaosu v životě uživatelů návykových látek. Tyto obavy přetrvávají i přesto, že výsledky léčby ve studiích ukazují srovnatelné hodnoty jak u IUD tak u neuživatelů návykových látek.

Protože jsem v českých zdrojích nenašla výzkum čistě zacílený na adherenci a porovnání výsledků léčby VHC u IUD a neuživatelů návykových látek v ČR, rozhodla jsem se po poradě s profesorem Husou, který platí za předního odborníka v léčbě VHC, tento výzkum uskutečnit. Také on sám projevil zájem o výsledky takového výzkumu. Cílem výzkumu je popsat souvislosti mezi užíváním návykových látek a adherencí k léčbě virové hepatitidy C u pacientů léčených s touto diagnózou na Klinice infekčních chorob Fakultní nemocnice Brno.

### 2.1 Výzkumné otázky:

- 1) Jaká je míra adherence (měřená jak mírou dodržování léčebného režimu, tak dokončením léčby vůbec)?
- 2) Jaká je úspěšnost léčby měřená jako SVR v závislosti na anamnéze užívání drog (tj. jaké jsou rozdíly mezi IUD a non IUD)?
- 3) Jaké faktory ovlivňují setrvání v léčbě či drop-out?
- 4) Případně jaký je vliv adiktologické péče (a další psychosociální péče a podpory) na adherenci a úspěšnost léčby?

### 2.2 Popis prostředí výzkumu

Výzkum podpořil Prof.MUDr. Petr Husa, CSc., který je přednostou kliniky infekčních chorob (dále jen KICH) Fakultní nemocnice Brno a navíc platí za národního odborníka na léčbu virových hepatitid, především potom na virovou hepatitidu typu C. Touto diagnózou se zabývá více než dvacet let. Pod jeho odborným dohledem byly léčeny stovky pacientů s VHC. Je velmi aktivní publikačně, vyšlo mu několik odborných publikací především o hepatitidách, ale též výzkumně a edukačně, kde vykazuje bohatou přednáškovou a výzkumnou činnost v České republice i ve světě.

KICH zabezpečuje léčebně preventivní péči pro dospělé nemocné s přenosnými chorobami (kromě TBC a pohlavních chorob) ze spádové oblasti Brno-město, Brno-venkov, okresů Blansko, Vyškov, část okresu Břeclav a Žďár nad Sázavou. Klinika zajišťuje léčbu virové hepatitidy C pro Vězeňskou nemocnici v Brně-Bohunicích a věznicí v Kuřimi. Klinika zabezpečuje konziliární službu a péči pro všechna těžká onemocnění přenosnými chorobami, protože je jediná svého druhu v kraji, a to buď ambulantně (příjmová ambulance, specializované ambulance- hepatologická, pro neuroinfekce a Lymfskou boreliózu, pro

tropické a parazitární nemoci, pro antropozoonózy, pro antirabická očkování, cestovní medicína, AIDS ambulance), nebo ve výše jmenovaných odborných ambulancích nebo za hospitalizace na lůžkové části kliniky, která čítá 105 lůžek, včetně 6 intenzivní péče. Dále zabezpečuje izolaci nemocných s přenosnými chorobami a poskytuje preventivní opatření a veškerá očkování před vycestováním do ohrožených oblastí světa ve své ambulanci cestovní medicíny. Klinika má statut AIDS centra, zajišťuje tedy veškerou péči o nemocné s touto diagnózou. O pacienty zde pečují 20 lékařů (včetně 5 školských pracovníků), 58 nelékařských zdravotnických pracovníků, 13 lidí pomocného zdravotnického personálu a 2 technicko hospodářští pracovníci (sekretářka přednosta a dokumentátorka).

Klinika se věnuje klinickému výzkumu virových hepatitid, antropozoonoz, neuroinfekcí, léčby septických stavů a infekce HIV/AIDS. Probíhá zde výuka mediků i výuka v rámci předatestační přípravy různých oborů.

### **2.3 Etika výzkumu**

Ke zpracování diplomové práce byla použita data, která poskytl o pacientech pan profesor Husa. Data byla anonymizována (nejsou užita ani jména, ani rodná čísla ani žádné jiné údaje, které by mohly vést k identifikaci pacienta) a týkají se anamnestických dat pacientů s virovou hepatitidou C, délka léčby, dosažení SVR, důvod ukončení léčby, drogová anamnéza a jsou využita pouze pro výzkumný cíl této diplomové práce. Vzhledem k tomu, že je výzkum retrospektivní, nedošlo k setkání s pacienty, kterých se výzkum týká, tudíž nedochází k ohrožení výzkumníka.

### **2.4 Výzkumný soubor**

K dispozici byla klinická dokumentace 258 pacientů (chorobopisy) léčených s virovou hepatitidou typu C léčených na Klinice infekčních chorob FN Brno v letech 2006-2015. Počet mužů byl 172 a žen 86.

### **2.5 Metoda tvorby a analýzy dat**

Vytvořila jsem datové soubory obsahující sociodemografická data (věk, pohlaví, bydliště, zaměstnání, rodinný stav, výkon trestu odnětí svobody), informace o užívání drog (zda-li injekčně či nikoli, délka užívání), přítomnost psychiatrické či jiné komorbidity, onemocnění VHC (datum zahájení a ukončení léčby, dožení SVR ano/ne, předčasná ukončení).

V první části analýzy srovnávám skupiny uživatelů a neuserů, tj. adherenci k léčbě a dosažení SVR a jejich základní sociodemografické a základní klinické charakteristiky.

Ve druhé části srovnávám podskupiny IUD podle adherence a úspěšnosti léčby.

### 3. Výsledky

Analyzováno bylo celkem 258 léčebných dokumentací pacientů léčených s virovou hepatitidou C.

#### 3.1 Pohlaví ve výzkumném souboru

Ve výzkumném souboru bylo zastoupeno toho 172 mužů a 86 žen (tabulka č. 7). To znamená, že muži tvoří 66% výzkumného souboru a ženy 34%. Mužů tedy bylo téměř dvojnásobně více než žen.

*Tabulka č. 7 Muži a ženy ve zkoumaném souboru*

Pohlaví	Muži	Ženy	Celkem
Počet	172	86	258

Z celkového počtu 258 pacientů je 138 bez drogové anamnézy a 120 s drogovou anamnézou (tabulka č. 8). To znamená, že 53% pacientů je bez drogové anamnézy a 47% bylo s drogovou anamnézou.

*Tabulka č. 8 Pacienti s drogou a bez drogy v anamnéze ve zkoumaném souboru*

Pacienti	Bez drogy	S drogou	Celkem
Počet	138	120	258

Ze souboru pacientů bez drogové anamnézy bylo zastoupení 87 mužů a 51 žen (tab.č.9). To znamená, že bylo zastoupeno 63% mužů a 37% žen. To téměř kopíruje zastoupení pohlaví v celkovém souboru pacientů.

*Tabulka č. 9 Zastoupení mužů a žen v souboru bez drog. anamnézy*

Pacienti	Muži	Ženy	Celkem
Počet	87	51	138

V souboru pacientů s drogovou anamnézou bylo z celkového počtu 120 pacientů 90 mužů a 30 žen (tab. č. 10). To znamená, že muži tvoří 75% zkoumaného souboru a ženy 25%. Mužů s drogovou anamnézou bylo tedy třikrát více než žen.



Tabulka č. 10 Zastoupení mužů a žen v souboru s drog. anamnézou

Pacienti	Muži	Ženy	Celkem
Počet	90	30	120

Porovná-li počet mužů a žen v souboru bez drogové závislosti i s drogovou závislostí, v obou souborech značně převyšuje počet mužů nad počtem žen. Porovná-li počet mužů z každého souboru, tak mužů ve skupině s drogovou anamnézou mírně převyšuje počet mužů bez drogové anamnézy. Počet žen bez drogy převyšuje počet žen s drogovou anamnézou. Z tohoto lze odvodit, že je významně více mužů infikovaných virovou hepatitidou C než žen a těch, kteří mají drogovou minulost, je více, než těch bez drogové anamnézy. U žen je více těch bez drogové anamnézy než žen s drogovou anamnézou.

### 3.2 Věkové složení zkoumaného souboru

Tabulka č.11 Průměrný věk v celém zkoumaném souboru

Pacienti	Muži	Ženy	Všichni pacienti
Průměrný věk ve zkoumaném souboru	37	33	35

N=258

Tabulka. č. 12 Průměrný věk v souboru pacientů bez drog. anamnézy

Pacienti	Muži	Ženy	Všichni pacienti
Průměrný věk pacientů bez drogy	42	38	40

N=138

Tabulka č.13 Průměrný věk pacientů s drogovou anamnézou

Pacienti	Muži	Ženy	Všichni pacienti
Průměrný věk pacientů s drogou a anamnéze	32	28	30

N =120

Průměrný věk pacientů byl ve zkoumaném souboru 35 let. Srovnáme-li průměrný věk v obou souborech, je zjevné, že v souboru s drogovou anamnézou byl průměrný věk nižší, u žen i mužů dokonce o 10 let než ve skupině bez drogové anamnézy. Průměrný věk pacientů

s drogou v anamnéze také potvrzuje, že drogová populace stárne, neboť Výroční zpráva o věcech drog v ČR v roce 2014 udává průměrný věk žadatelů o léčbu téměř 29 let (Mravčík at al., 2015). Ve zkoumaném vzorku pacientů s drogovou anamnézou vyšel průměrný věk 30 let.

### 3.3 Užívané drogy v souboru pacientů s drogovou anamnézou

Nejčastěji užívanou drogou v souboru pacientů s drogovou anamnézou byl pervitin 38,3%, heroin 21,6% , Subutex i. v. 17,5 %, alkohol 11,6% a Subutex sniff 2,5% (tabulka č. 14). Průměrná délka užívání drog byla ve zkoumaném souboru 6 let.

*Tabulka č.14 Drogy užívané pacienty v souboru s drog. anamnézou*

Droga	Počet pacientů
Alkohol	14
Heroin i.v.	26
Pervitin i.v.	46
Subutex i.v.	21
Subutex sniff	3

N=120

Více než 77% pacientů užilo aspoň jednou v životě drogy injekčně. Ostatní forma užití je v zanedbatelných počtech. Podle výsledků lze tedy jednoznačně konstatovat, že nitrožilní aplikace návykových látek souvisí s incidencí virové hepatitidy typu C u nitrožilních uživatelů návykových látek.

### 3.4 Sociodemografická data ve zkoumaném souboru

#### 3.4.1 Bydlení ve zkoumaném souboru

Vzhledem k tomu, že otázka obydlí může být jedním z faktorů ovlivňujících adherenci k léčbě, zkoumala jsem, v jaké lokalitě bydleli pacienti z mého výzkumného souboru. Pacienti, kteří neměli drogu v anamnéze, bydleli v 52,8 % v místě léčby (Brně) a mimobrněnská pacienty tvořili dalších 47,20 %. V souboru pacientů s drogou v anamnéze to bylo 76,6 % bydlících v Brně a 23,4 % bylo mimobrněnských. V místě trvalého bydliště žilo 80,4% pacientů bez drogy a v přechodném bydlišti 19,6% těchto pacientů. Zatímco v souboru pacientů s drogovou anamnézou jich 52,5% žilo v místě trvalého bydliště a 47,5 % žilo v přechodném bydlišti (tabulka č. 15).

Porovná-li oba soubory vzájemně, tak soubor pacientů s drogovou anamnézou v parametru bydlení v Brně významně převyšuje pacienty bez drogové anamnézy. Pacienti bez drogové anamnézy zase významně dominují v rámci bydlení v místě trvalého bydliště. Přechodné bydliště a stálý pobyt v něm mělo podstatně více pacientů s drogovou anamnézou. Bez domova nebyl ani jeden pacient.

Tabulka č.15 Bydlení ve zkoumaných souborech

Bydliště	Pacienti bez drogy	Pacienti s drogou
Brno (místo léčby)	73	92
Mimo Brno	65	28
Stálé bydlení	111	63
Přechodné bydlení	27	57
Bez domova	0	0
	N=138	N=120

### 3.4.2 Zaměstnanost ve zkoumaném souboru

Zaměstnanost může být také jedním z faktorů ovlivňujících adherenci k léčbě virové hepatitidy C. Parametr zaměstnanosti pacientů ve zkoumaných souborech ukazuje tabulka číslo 16. Dle mých vlastních předpokladů se potvrdilo, že ve skupině pacientů bez drogové anamnézy bylo 69,6 % zaměstnaných a 28,3 % nezaměstnaných, zatímco v souboru pacientů s drogovou anamnézou bylo zaměstnaných pouze 25,8% a nezaměstnaných bylo 72,5%. Pacienti v důchodu ať již ve stařeckém či invalidním byli v zanedbatelných počtech.

Tabulka č. 16 Zaměstnanost ve zkoumaných souborech

Zaměstnanost	Pacienti bez drogy	Pacienti s drogou
Zaměstnaní	96	31
Nezaměstnaní	39	87
Důchod stařecký	2	0
Důchod invalidní	1	2
	N=138	N=120

### 3.4.3 Rodinný stav ve zkoumaném souboru

Rodina či partner by mohl být podpurným prvkem v léčbě virové hepatitidy C, tudíž mít vliv na adherenci k léčbě. Proto jsem zkoumala rodinný stav ve výzkumném souboru. Tabulka číslo 17 demonstruje, že v souboru pacientů bez drogové anamnézy je 48,5 % vdaných či ženatých zatímco v souboru s drogovou anamnézou je to jen 23,3%. Proti tomu je 32,6% svobodných v souboru pacientů bez drogy versus 61% svobodných v souboru s drogou. U rozvedených je to 18,8% v souboru bez drogy a 15,8% s drogovou anamnézou.

Tabulka č. 17 Rodinný stav ve zkoumaných souborech

Rodinný stav	Pacienti bez drogy	Pacienti s drog. anamnézou
Vdaná/ženatý	67	28
Svobodná/ý	45	73
Rozvedená/ý	26	19
	N=138	N=120

### 3.4.4 Výkon trestu odnětí svobody ve zkoumaných souborech

Klinika infekčních chorob Fakultní nemocnice v Brně vykonává léčbu virové hepatitidy C pro Vězeňskou nemocnici v Brně-Bohunicích a věznicí v Kuřimi, odkud jsou pacienti k léčbě eskortováni. Výkon trestu odnětí svobody (VTOS) může hrát v adherenci k léčbě významnou roli, neboť je-li nemocný ve výkonu trestu, může být k léčbě z mnoha důvodů (vnitřních i vnějších) více motivován a dohled nad dodržováním léčebného režimu mohou držet zdravotníci v dané věznicí. Z celého souboru pacientů tj. z 258 bylo ve výkonu trestu odnětí svobody 63 pacientů tj. 24,4% celého výzkumného souboru. Poměr výkonu trestu v obou zkoumaných souborech dokládá tabulka číslo 18. Zde jasně převládá svými 93,7 % versus 6,3% soubor pacientů s drogou v anamnéze. Důvod výkonu trestu odnětí svobody, zda souvisel s drogovou kariérou, není z pochopitelných důvodů, znám.

Tabulka č. 18 Výkon trestu odnětí svobody ve zkoumaném souboru

VTOS	Pacienti bez drogy	Pacienti s drogou
	4	59

N=63

### 3.5 Výsledky SVR, ostatních virologických odpovědí a délka léčby ve skupině pacientů bez drog a s drogovou závislostí

Jak potvrdil průzkum MUDr. Mravčíka z roku 2012 mezi centry léčícími VHC v České republice, 90% lékařů zahájí terapii VHC po testovacím období na adherenci pacienta. Ani zde tomu není jinak. Pacienti v tomto centru jsou zařazeni do léčby VHC až po půlroce potvrzené abstinence jak odborníkem (nejčastěji psychiatrem), tak samotným pacientem po motivačním vstupním pohovoru. V době léčby tedy nebyl žádný pacient aktuálně užívající návykové látky.

Stejně tak je zde velmi pečlivě dbáno o ošetření psychiatrických komorbidit před zahájením léčby, neboť jak je známo o léčbě VHC, dochází zde vlivem pegylovaného interferonu alfa k vysokému výskytu depresí a to až se suicidiálními pokusy. Proto měl každý pacient před vstupem do léčby provedeno psychiatrické konsilium, a pokud psychiatr léčbu nedoporučil, nebyla zahájena. Tím si také vysvětlují nízký počet psychiatrických komorbidit ve výzkumném souboru (4,3% v souboru bez drogové anamnézy a 6,6% v souboru s drogovou anamnézou).

Tabulka č. 19 Výsledek léčby ve skupině bez drogy a s drogou

Výsledek léčby	Pacienti bez drogové anamnézy		Pacienti s drogovou anamnézou	
	počet	%	počet	%
Předčasné ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků	4	2,89	2	1,66
Předčasné ukončení léčby z důvodu ztráty kontaktu	4	2,89	29	24,16
Předčasné ukončení léčby z důvodu úmrtí	1	0,72	0	0
Předčasné ukončení léčby na vlastní žádost	2	1,50	0	0
Reinfekce po řádném ukončení léčby	0	0	1	0,83
Relaps (znovuobjevení sérové HCV RNA) po řádném ukončení léčby	15	10,86	1	0,83
Dosažení SVR	46	33,33	44	36,66
ETVR nedetekovatelná sérová HCV RNA metodou PCR se standardním detekčním limitem ve 24. Týdnu po řádném ukončení léčby	11	7,97	18	15
NR (null response) rezistence na léčbu	25	18,11	5	4,2
Breakthrough (fenomén průlomů) během léčby, po dosažení některé z forem vir. odpovědi došlo k novému vzplanutí infekce	3	2,17	1	0,83
DVR (pomalá virologická odpověď) ve 12. týdnu léčby je HCV RNA detekovatelná, ve 24. týdnu nedetekovatelná	27	19,56	19	15,83
Celkem	138	100	120	100

Významný rozdíl v průběhu léčby VHC byl zaznamenán v oblasti ztráty kontaktu během léčby, kdy ve skupině pacientů bez anamnézy drog byla ztráta kontaktu zaznamenána u 4 pacientů ze 138 tj. 2,9 % zatímco ve skupině s drogovou anamnézou, to bylo 29 případů

ze 120 pacientů, tj. 24,2 %. Ztráta kontaktu během léčby znamená, že pacient nepřišel na lékařem předepsaný termín kontroly v různém období léčby a nebyl kontaktovatelný a nepřišel již na žádnou kontrolu a ukončil tím samovolně léčbu. Tím byla snížena adherence k léčbě. Důvody tohoto jednání nejsou známy, lze se tedy jen domnívat, že zde mohly sehrát roli negativní faktory pro zdárné ukončení léčby jako je relaps užívání návykových látek, změna socioekonomických poměrů jako je nedostatek financí např. pro dojíždění za léčbou, ztráta motivace z jakýchkoli třeba i osobních důvodů. Ale také nezvládnutí nežádoucích účinků léčby, neznalost všech informací o léčbě a bariéry na straně zdravotnických pracovníků (stigmatizace uživatelů drog personálem léčebných center).

Počet relapsů onemocnění (znovuobjevení sérové HCV RNA) ve skupině pacientů bez drogové anamnézy 46 případů ze 138 pacientů tj. 10,9% zcela odpovídá statistickým číslům relapsu onemocnění v klinických studiích.

Setrvalá virologická odpověď (sustained virologic response SVR) je definována jako pokles HCV RNA pod mez detekovatelnosti 24 týdnů po ukončení terapie. V souboru pacientů bez drogové anamnézy dosáhlo SVR 46 pacientů ze 138 tj. 33,3 %. V souboru pacientů s drogovou anamnézou to bylo 44 pacientů ze 120 tj. 36,7 %. Počet dosažených SVR je tedy v obou souborech pacientů srovnatelný. Není zde zaznamenán rozdíl mezi pacienty, kteří nemají v anamnéze drogovou minulost a mezi těmi, kteří drogy užívali.

### 3.6 Zastoupení jednotlivých genotypů ve výzkumném souboru

U pacientů bez drogové anamnézy jasně převládá genotyp 1 v 89,1% případů. U pacientů s drogovou anamnézou je zastoupen genotyp 1 v 45% a genotyp 3 v podstatně vyšší míře 53,3% , zatímco v souboru bez drog je to pouhých 6,5%, což potvrzuje tvrzení o jeho úzkém spojení se šířením mezi IUD.

*Tabulka č.20 Složení HCV genotypu v jednotlivých souborech pacientů*

Genotyp	Pacienti bez drog.anamn.		Pacienti s drog.anamn.		Celkem	
	Počet	%	Počet	%	počet	%
1	123	89,13	54	45	177	69
2	5	3,62	1	0,83	6	2,33
3	9	6,52	64	53,34	73	28,30
Nelze určit	1	0,73	1	0,83	2	0,37
Celkem	138	100	120	100	258	100

Průměrná délka léčby, jak dokládá tabulka č. 21, byla ve skupině bez drog 8,5 měsíce a u skupiny s drogovou anamnézou 5,8 měsíce.

*Tabulka č. 21 Délka léčby v obou souborech pacientů*

Anamnéz a drog	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	Percentil 10	Percentil 90	p (Mann-Whitney)
Bez drog	138	8,5	9,1	0,0	113,1	2,5	11,0	<0.001
S drogou	120	5,8	5,3	0,0	17,2	0,0	11,0	

## Diskuse

Práce se zabývá tématem adherence pacientů k léčbě virové hepatitidy C. Srovnává výsledky léčby a výskyt faktorů, které by mohly mít vliv na adherenci k léčbě mezi pacienty bez drogové anamnézy a pacienty s drogovou anamnézou. Virová hepatitida C představuje závažný veřejnozdravotní problém, poněvadž právě injekční uživatelé drog tvoří dnes v rozvinutých ekonomických zemích převážnou část pacientů s touto diagnózou. Léčba virové hepatitidy C vykazuje významný preventivní prvek pro redukci šíření této choroby v celé populaci. Cíleně se práce zaměřuje na téma diskutované mezi odborníky na léčbu virové hepatitidy C. Jedná se o to, zda pacienti s drogovou kariérou mohou dosahovat stejných léčebných výsledků jako pacienti bez drogové minulosti (anamnézy), a současně jaké faktory působí na adherenci k léčbě virové hepatitidy C. Klinická data vykazují u injekčních uživatelů srovnatelnou adherenci drog k léčbě i výsledky léčby. Navzdory tomu se počty léčených IUD jeví jako nedostatečné a postoj odborníků na léčbu VHC přinejmenším za rezervovaný.

Cílem výzkumu na jednom z nejdůležitějších pracovišť na léčbu virové hepatitidy C v České republice bylo prokázat platnost dat o srovnatelnosti adherence a léčebných výsledků ze světových studií o adherenci a léčbě virové hepatitidy C u injekčních uživatelů drog. Jako základní omezení výzkumu vnímám to, že se jedná o data pouze z jednoho ze 17 center určených pro léčbu virové hepatitidy C v České republice. Mým původním záměrem bylo udělat průzkum ve všech centrech, ale narazila jsem zde, bohužel, na problém omezeného či nedostatečného záznamu o užívání drog, nebo na problém omezeného či nedostatečného záznamu sociodemografických dat v klinické dokumentaci pacientů s virovou hepatitidou C. Vzhledem k tomu, že se jedná o retrospektivní výzkum a spousta pacientů již není se svými lékaři v kontaktu, není možno toto ani dodatečně zjistit a těžké by bylo také posoudit validitu dat, protože se jedná o výzkum od roku 2006 a pacienti by si některé údaje nemuseli ani pamatovat. Také je škoda, že není udán konkrétní důvod předčasného ukončení léčby pacientem, neboť toto by mohlo napomoci konkrétním intervencím ke zlepšení adherence k léčbě.

Z adiktologického hlediska mi také v dokumentaci schází podrobnější informace o absolvované léčbě závislosti, které by mohly podrobněji popsat okolnosti léčby, zda proběhla např. některá intervence harm reduction (např. substituční léčba).

Zajímavé by také mohlo být doplnit výzkum o data vypovídající o výskytu četnosti komorbidit vyvolaných užíváním návykových látek jako je např. infekční endokarditida, infekce měkkých tkání a kůže či záněty žil a pohlavní choroby. Myslím, že tato epidemiologická data jsou vždy vítaná. Také se domnívám, že by bylo zajímavé zjišťovat na tomto klinickém pracovišti počet žádostí o léčbu virové hepatitidy C IUD celkově a kolika bylo vyhověno a vstoupilo do léčby.

Nepřekvapilo mne, že z výzkumu vyplývá, že ve zkoumaném souboru bylo více infikovaných mužů než žen, neboť podle Výroční zprávy o stavu ve věcech drog v české republice v roce 2014 (Mravčík et al. 2015) užívá nelegální drogy více mužů než žen a



mladých dospělých. Také věkové složení zkoumaného souboru ukázalo nižší věk ve skupině s drogovou anamnézou a to až o deset let nižší než ve skupině bez drogové anamnézy.

Jednou z výzkumných otázek bylo srovnat SVR u pacientů bez drogové anamnézy a s drogovou anamnézou jako mírou úspěšnosti léčby v obou souborech pacientů. Výzkum prokázal, že na tomto pracovišti platí výsledky jiných klinických studií, tudíž že výsledky léčby jsou srovnatelné u IUD s non IUD. V souboru pacientů bez drogové anamnézy dosáhlo SVR 46 pacientů ze 138 tj. 33,3 %. V souboru pacientů s drogovou anamnézou to bylo 44 pacientů ze 120 tj. 36,7 %. Počet dosažených SVR je tedy v obou souborech pacientů srovnatelný. To může být důsledkem také toho, že pacienti ve skupině s drogovou anamnézou byli jednak o 10 let mladší, než skupina pacientů bez drogové anamnézy, to znamená, že byli v lepší zdravotní kondici a dalším důvodem tohoto výsledku může být také to, že IUD bývají kratší dobu infikováni, tudíž jejich jaterní parenchym není poškozen tolik, jako u pacienta, který je nemocný VHC několik let.

Druhou výzkumnou otázkou byla míra adherence měřená dodržováním léčebného režimu a dokončením léčby vůbec. Významný rozdíl v průběhu léčby VHC byl zaznamenán v oblasti ztráty kontaktu během léčby, kdy ve skupině pacientů bez anamnézy drog byla ztráta kontaktu zaznamenána u 4 pacientů ze 138 tj. 2,9 % zatímco ve skupině s drogovou anamnézou, to bylo 29 případů ze 120 pacientů, tj. 24,2 %. Ztráta kontaktu během léčby znamená, že pacient nepřišel na lékařem předepsaný termín kontroly, nedodržel léčebný režim, nebylo možno ho kontaktovat a léčbu nedokončil. Zde tedy pacienti ve skupině s drogovou anamnézou vykázali významný rozdíl oproti skupině pacientů bez drogové anamnézy. Konkrétní důvod nebylo možno během výzkumu zjistit. Nahlížíme-li tedy na míru adherence měřenou dodržováním léčebného režimu a dokončením léčby jako na klíčový faktor úspěšnosti léčby, zde výsledky výzkumu poukazují na oprávněnost obav lékařů. Na druhou stranu je na tomto pracovišti aplikováno půlroční „zkušební období“ bez návykových látek potvrzené odborníkem na závislosti (nejčastěji psychiatrem) a vykonávání motivačního vstupního pohovoru. Lze se tedy domnívat, že nastavení výše zmíněných pravidel nemusí být dostačující, že je třeba mít stále na zřeteli specifika léčby této skupiny pacientů, že je třeba řádně je edukovat. Podle Řeháka (2012) je vhodné u pacientů s anamnézou drog před léčbou revokovat principy prevence relapsu a připravit plán při jeho případném výskytu. Zde vidím důležitý moment pro multidisciplinární spolupráci s adiktologem. Některé obtíže v souvislosti s léčbou virové hepatitidy C mohou připomínat abstinční potíže. Proto pravidelná a podrobná edukace může přispět k prevenci relapsu. Také podrobná edukace o nežádoucích účincích a o režimu léčby a důležitosti jeho dodržování by mělo být součástí každé návštěvy u lékaře. Vidím zde určitou podobnost s léčbou bezdomovců, kde MUDr. Pekárková (2013) poukazuje na bariéry na straně zdravotnického personálu, kdy neznalost specifity skupiny pacientů a práce s nimi může vést ke konfliktům a k předčasnému ukončení léčby. Zde opět spatřuji důvod pro spolupráci s adiktologem, který může poskytnout odbornou i psychosociální podporu oběma stranám, jak zdravotníkům, tak pacientům v rámci multidisciplinární péče. Spolupráce s adiktologem jako členem léčebného týmu zde není zavedena. Toto není nijak neobvyklá praxe na klinickém pracovišti léčícím virovou hepatitidu C. Výzkum léčby VHC u injekčních uživatelů drog v ČR MUDr. Mravčíka z roku 2012

ukázal, že přestože lékaři ve zkoumaném souboru uváděli častou spolupráci s psychiatrem nebo specialistou v oboru návykových nemocí, odborník pro léčbu návykových nemocí (adiktolog) je platným členem týmu pouze v několika málo centrech (cca v desetině). Necelá polovina center vůbec nespolupracuje s dalšími zdravotnickými nebo nezdravotnickými zařízeními v oblasti závislostí (Mravčík, 2012).

Riziko zhoršení psychiatrických obtíží je na tomto pracovišti ošetřeno konsiliárním psychiatrem, který vyšetřuje pacienta na začátku léčby a pokud se mu léčba jeví jako velmi riziková, pacienta do léčby nedoporučí. Počty pacientů s psychiatrickou diagnózou byli ve zkoumaném souboru v zanedbatelných počtech, což mne překvapilo. Pokud se objeví psychiatrické obtíže během léčby, je provedeno konsiliární vyšetření. Myslím si, že pokud je pacientovi s depresemi v současné době, nabízející několik generací antidepresivních léčebných možností, dobře indikována terapie deprese a je-li správně léčbou provázen, neměla by být dnes deprese tím, co brání léčbě virové hepatitidy C. A nastane-li éra bezinterferonových režimů, tak už vůbec by neměla být překážkou stran této diagnózy pro vstup do léčby. Z psychiatrických komorbidit se jeví také jako překážka vstupu do léčby tzv. závislost na jehle. Injekční uživatelé návykových látek, kteří absolvovali léčbu závislosti, mívají často obavu z injekční aplikace interferonu. Obava z nezvládnutí cravingu a následného relapsu bývá jedním z udávaných důvodů, který pacientům brání v léčbě virové hepatitidy C. Indikace tabletové bez-interferonové terapie se v případě takových pacientů jeví opodstatněná. Vhodná je v daném případě i součinnost s adiktologem, jehož pracovní náplní je odborná práce s cravingem a prevencí relapsu.

Obavy kliniků z reinfekce se v mém výzkumu nepotvrdily, neboť z celého souboru pacientů se reinfikovala pouze jedna pacientka.

Podle typů genotypu je soubor pacientů s drogovou anamnézou zastoupen v podstatně vyšší míře 53,3% genotyp 3, zatímco v souboru bez drog je genotyp 1 zastoupen v 89,1% a genotyp 3 je zastoupen v pouhých 6,5%. Toto potvrzuje tvrzení klinických odborníků (Krekulová, Řehák 2002) o úzkém spojení genotypu 3 se šířením mezi IUD. A genotyp 1 je celosvětově včetně ČR nejčastějším genotypem virové hepatitidy C. Klinická data také prokazují, že pacienti postižení genotypem 3 velmi dobře odpovídají na léčbu a to potom může mít vliv na srovnatelné výsledky SVR u IUD s populací, která drogy nikdy neužívala.

Nejčastěji užívanou drogou v souboru pacientů s drogovou anamnézou byl pervitin 38,3%, heroin 21,6%, Subutex i. v. 17,5%, alkohol 11,6% a Subutex sniff 2,5% (tabulka č. 14). Průměrná délka užívání drog byla ve zkoumaném souboru 6 let. Více než 77% pacientů v souboru s drogovou anamnézou užilo drogy nitrožilně. Ostatní forma užití je zastoupena v zanedbatelných počtech. Podle těchto zjištěných výsledků lze tedy jednoznačně konstatovat, že nitrožilní aplikace návykových látek souvisí s incidencí virové hepatitidy typu C u nitrožilních uživatelů návykových látek. Aplikace sniffem podle odborníků může být také cestou nákazy virovou hepatitidou C, neboť virus v krvi z nosní sliznice se přenese z inhalační fólie.

V rámci šetření sociodemografických dat jsem se zajímala o to, jak bydleli pacienti v době léčby, neboť fenomén bydlení může být jedním z faktorů ovlivňujících adherenci k léčbě. Pokud je pacient nucen za léčbou dojíždět, může se tento fakt promítnout do adherence k léčbě jak z hlediska časového, kdy mu cestování zabere mnoho času, který se pacientovi zdá neakceptovatelný, nebo se cestování promítne do finanční situace pacienta nebo není schopen cestovat z důvodu nezvladatelnosti kvůli nežádoucím účinkům léčby. Překážkou může být také fakt, že se během léčby přestěhuje z místa léčby do místa, odkud je třeba dojíždět a celkově může dojít k sociálněekonomické destabilizaci.

V oblasti bydlení zkoumaného souboru mi vyšlo, že pacienti, kteří neměli drogu v anamnéze, bydleli v 52,8 % v místě léčby (Brně) a 47,20 % byli pacienti mimobrněnský. V souboru pacientů s drogou v anamnéze to bylo 76,6 % bydlících v Brně a 23,4 % bylo mimobrněnských. Stálé bydliště mělo v souboru pacientů bez drogy 80,4% a přechodné bydliště 19,6%, zatímco v souboru s drogovou anamnézou 52,5% mělo stálé bydlení a 47,5 % mělo přechodné bydliště. Z tohoto mohu teoreticky odvozovat, že lidé bez anamnézy drog jsou ti, kteří jsou ochotni a více mohou dojíždět za léčbou než lidé s anamnézou drog. Do vysokého počtu léčených pacientů z Brna se může promítat vysoká koncentrace IUD, která dle odhadů činí 2500 IUD žijících v Brně. Zde opět vidím místo pro multidisciplinární spolupráci, kdy adiktolog vzdělaný nejen v oblasti závislosti, ale i v oblasti sociální, může pacientům poradit, jak čerpat dávku mimořádné okamžité pomoci z důvodu hrozící újmy na zdraví. Jedná se sice o nenárokovou dávku, ale v odůvodněných případech může být správním orgánem schválena a následně čerpána. Může to být provedeno v rámci provázení léčbou adiktologem. Adiktolog zde může také plnit funkci jakési „spojnice“ mezi zdravotnickým zařízením poskytujícím léčbu virové hepatitidy C a nezdravotnickým zařízením poskytujícím léčbu závislosti (to potvrzuje transdisciplinární přístup v práci adiktologa). Podle Treloara a kol.(2010) nasvědčuje vše tomu, že jako účinný postup se ukazuje sloučení léčby virové hepatitidy C a léčby závislosti.

Bez domova nebyl ani jeden pacient, což může svědčit o tom, že buď pacienti bez domova nejdou do léčby z vlastní vůle, nebo do ní nejsou přijati z důvodu většinou chybějících osobních dokladů a z obavy z nedodržení léčebného režimu. Bezdomovci mezi uživateli návykových látek patří za obzvlášť těžkou skupinu pro pomáhající organizace.

Zaměstnanost se jeví také, jako jeden z faktorů ovlivňujících adherenci k léčbě virové hepatitidy C. Dle mých vlastních předpokladů se potvrdilo, že ve skupině pacientů bez drogové anamnézy bylo 69,6 % zaměstnaných a 28,3 % nezaměstnaných, zatímco v souboru pacientů s drogovou anamnézou bylo zaměstnaných pouze 25,8% a nezaměstnaných bylo 72,5%. Pacienti v důchodu ať již ve stařeckém či invalidním byli v zanedbatelných počtech. Ekonomická kondice uživatelů drog je mnohdy velmi špatná. Mají, mimo jiné, problém najít zaměstnání. Pokud jsou zaměstnaní, může být překážkou v léčbě absence v rámci léčby a obava z propuštění kvůli těmto absencím či zatajování faktu nemoci před zaměstnavatelem.

Analýzou rodinného stavu pacientů ve výzkumu jsem zjistila, že v souboru pacientů bez drogové anamnézy je 48,5 % vdaných či ženatých zatímco v souboru s drogovou anamnézou je to jen 23,3%. Proti tomu je 32,6% svobodných v souboru pacientů bez drogy

versus 61% svobodných v souboru s drogou. U rozvedených je to 18,8% v souboru bez drogy a 15,8% s drogovou anamnézou. Podpora rodiny či partnera může být jedním z faktorů adherence k léčbě virové hepatitidy C. Na druhou stranu, žijí-li spolu dva partneři užívající nitrožilně drogy, měli by se léčit oba dva. Pokud nejsou oba motivováni, může léčbu jeden druhému komplikovat.

Klinika infekčních chorob Fakultní nemocnice v Brně zajišťuje léčbu virové hepatitidy C pro Vězeňskou nemocnici v Brně-Bohunicích a mužskou věznici čítající téměř 800 vězňů v Kuřimi. Toto shledávám jako velmi pozitivní fakt, neboť právě vězení se jeví, být vhodným místem pro zahájení léčby virové hepatitidy C. Zdá se, že nárůst léčby virové hepatitidy C ve věznicích má narůstající trend, což přisuzuji dohodě o spolupráci v oblasti této diagnózy mezi Generálním ředitelstvím Vězeňské služby ČR a centrem Remedis reprezentovaného MUDr. Vratislavem Řehákem. Vězněný ve věznici může mít vyšší motivovanost k léčbě a zdravotnický personál je schopen dohlédnout na dodržování léčebného režimu. Z celého souboru pacientů tj. 258 bylo ve výkonu trestu odnětí svobody 63 pacientů tj. 24,4% celého výzkumného souboru. Poměr výkonu trestu odnětí svobody v obou zkoumaných souborech je dán následujícími čísly, kde jasně převládá svými 93,7% versus 6,3% soubor pacientů s návykovými látkami v anamnéze. Důvod výkonu trestu odnětí svobody nebyl znám. Incidencí virové hepatitidy C a výskytem rizikových faktorů ve 4 vybraných českých věznicích jsem se zabývala ve své bakalářské práci a vysokou promořenost virovou hepatitidou C ve věznicích nejen v České republice, ale celosvětově, mi potvrzuje také můj aktuální výzkum v diplomové práci. Dostupnost drog a jejich užívání ve věznicích v České republice potvrzuje také Dotazníková studie mezi vězni ve výkonu trestu odnětí svobody, kterou realizovalo Národní monitorovací středisko a Generální ředitelství Vězeňské služby ČR. V této studii uvedlo celkem 31% respondentů injekční užití drogy alespoň jednou v životě. V posledních 30 dnech před nástupem výkonu trestu odnětí svobody užilo drogu injekčně 23% respondentů, celkem 12% jich sdílelo alespoň jednu jehlu či stříkačku, tj. 37% respondentů, kteří uvedli injekční užití drogy někdy v životě. 9% respondentů přiznalo užití drogy při pobytu ve vězení a 7% respondentů ve vězení sdílelo injekční náčiní, tj. 79% těch, kteří uvedli užití drog ve vězení. Problémových uživatelů drog je ve věznicích 30,4% , což na přepočítání všech vězněných představuje přibližně 4800 osob (Mravčík et al. 2015). V souvislosti s vězněním uživatelů návykových látek mne napadá, že prostředky vynakládané na věznění a trestání uživatelů drog by mohly být daleko efektivněji využity k prevenci a také ochraně veřejného zdraví. Masové věznění uživatelů drog proto nikdy nemůže přinést výrazný pokles incidence této choroby v této populaci pacientů.

## Závěry

Virová hepatitida C představuje celosvětově rozšířené chronické infekční onemocnění, které působí velké problémy ve veřejnozdravotní, ekonomické a sociální oblasti. V současné době dochází k jejímu šíření především díky nitrožilním uživatelům drog. Léčba virové hepatitidy C u této populace pacientů představuje nejen léčbu, zlepšení kvality života jedinců, ale i silný preventivní prvek pro šíření této infekční nemoci.

Dostupnost léčby pro injekční uživatele drog a dodržení léčebného režimu (adherence) se jeví jako klíčové ve veřejnozdravotní sféře. Z uskutečněného výzkumu vyplývá, že injekční uživatelé drog dosahují srovnatelné míry adherence k léčbě i úspěšnosti léčby jako ti, kteří drogu neužili. Naproti tomu stojí řada faktorů, a to jak na straně pacientů (uživatelů drog), tak na straně léčebného systému a léčby samotné, které mohou ovlivnit vstup do léčby, adherenci k léčbě, ale i účinnost léčby. Individuální přístup bez předsudků a bez diskriminace pacientů s drogovou anamnézou se ukazuje jako cesta k úspěšné léčbě.

Na straně pacientů se jako faktory, které znesnadňují vstup do léčby a léčebný proces, byly výzkumem prokázány a také v odborné literatuře podpořeny např. strach z diagnostických a léčebných procedur (např. biopsie jater) a z nežádoucích účinků léčby nebo z finančních nesnází, z problémů s dopravou ke kontrolám, chaotický způsob života s narušenými sociálními funkcemi, nestálé bydlení, psychiatrická komorbidita a deprese, HIV koinfekce, dekompenzace a relaps užívání drog, nedostatek informací o VHC infekci a léčbě, subjektivně vnímaná nízká účinnost léčby VHC.

Na straně odborníků zabývajících se léčbou virovou hepatitidou C a léčebného systému jako takového se jeví jako bariéry pro vstup do léčby - nedůvěra lékařů k adherenci k léčbě injekčních uživatelů drog, obavy z reinfekce a relapsu užívání drog. V léčebném systému je podceňováno poskytování informací a individuální přístup k IUD, téměř absence multidisciplinárního přístupu a v tomto ohledu nedostatečné složení léčebných týmů. Dále se jako nedostatečné jeví řešení vedlejších nežádoucích účinků léčby (např. deprese), prevence relapsu, nedostatek integrace léčby závislosti do léčby VHC, aplikace jakýchsi výběrových formálních kritérií pro léčbu IUD, a v neposlední řadě finanční limity péče nastavené plátcí péče (zdravotními pojišťovkami). Bariéry v léčbě na obou výše zmiňovaných stranách by měly být odstraňovány za účelem úspěšné léčby tak komplikované diagnózy. Významnou složkou úspěšné léčby je vytvoření důvěryhodného terapeutického vztahu mezi lékařem a pacientem, který by měl být přesvědčen, že je co nejlépe odborně léčen.

Výsledky výzkumu ukazují, že pacienti s drogovou anamnézou léčení s virovou hepatitidou C, vykazují stejné výsledky léčby jako pacienti, kteří drogy neužívali. Setrvalá virologická odpověď jako míra úspěšnosti léčby byla v rameni pacientů bez drogové anamnézy 33,3% a v rameni s drogovou anamnézou 36,7%. Pacienti s drogovou anamnézou vykázali navzdory nastaveným vstupním kritériím pro léčbu (půl roku abstinence, vyšetření psychiatrem, vstupní pohovor) vysokou míru drop-outu tj. 24,2%. Skladba genotypu virové hepatitidy C odpovídá údajům z literatury, genotyp 3 byl doménou v souboru s drogovou anamnézou, což pozitivně ovlivnilo výsledky léčby i přes nižší adherenci k léčbě u uživatelů

drog. Injekční užití drog alespoň jednou v životě udalo 77% pacientů, což potvrdilo tvrzení, že virová hepatitida C je především infekcí injekčních uživatelů drog.

V sociodemografických datech by se jako faktory bariéry pro vstup do léčby a dodržení léčebného režimu na straně pacientů-uživatelů drog mohla ukázat nízká čísla bydlení mimo Brno, tedy cestování za léčbou se jeví jako limitující. Vysoké číslo nezaměstnanosti 72,5% může být také omezující faktor v léčbě a adherenci. Vzhledem k tomu, že Klinika infekčních chorob v Brně léčí také virovou hepatitidu C pro Vězeňskou nemocnici v Brně a věznicí v Kuřimi, byl podíl pacientů ve výkonu trestu odnětí svobody 24,4%. Těch, kteří užíli drogu, bylo 97,3%, což vystihuje situaci s drogami v Českých věznicích.

Ve zkoumaném centru chybí multidisciplinární terapeutický přístup. Adiktolog zde není součástí terapeutického týmu, což může být faktor, který se spolupodílí na nízkém vstupu do léčby a adherenci k léčbě, neboť není dostatečně řešena oblast závislosti a tím se úspěšnost léčby snižuje.

Faktory ovlivňující úspěšnost léčby a adherenci k léčbě je třeba nadále zkoumat a podle jejich potřeby stanovovat správné intervence, aby bylo dosaženo úspěšnosti léčby virové hepatitidy C.

## **Zkratky:**

AIDS	syndrom získaného selhání imunity
ALT	alaninaminottransferáza
AST	asparátaminottransferáza
ČHS	Česká hepatologická společnost
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
ČR	Česká republika
EASL	Evropská asociace pro studium jater
FN	fakultní nemocnice
HCV	virus hepatitidy typu C
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti
IFN	interferon
IUD	injekční užívání drog / injekční uživatel drog / injekční uživatelé drog
i.v.	nitrožilně
PEG-IFN	pegylovaný interferon
RBV	ribavirin
RNA	ribonukleová kyselina
RVKPP	Rada vlády pro koordinaci protidrogové politiky
SIL	Společnost infekčního lékařství
SVR	setrvalá virologická odpověď
ÚZIS ČR	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
VHB	virová hepatitida typu B
VHC	virová hepatitida typu C
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
WHO	Světová zdravotnická organizace

## Seznam použité literatury:

- Dalgard, O., Bjoro, K., Hellum, K., Myrvang, B., Skaug, K., Gutigard, B., Bell, H. and Construct Group (2002) Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years' follow-up. *Eur Addict Res.* **8(1)**, 45-49.
- Dore, G.J., Hellard, M., Matthews, G.V., Grebely, J., Haber, P.S., Petoumenos, K., Yeung, B., Marks, P., van Beek, I., McCaughan, G., White, P., French, R., Rawlinson, W., Lloyd A. R., Kaldor, J.M. and Australian Trial In Acute Hepatitis C Study Group (2010) Effective Treatment of Injecting Drug Users With Recently Acquired Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterology* **138(1)**, 123-135.
- Edlin, B.R. (2002) Prevention and treatment of hepatitis C in injection drug users. *Hepatology* **36(5, Suppl. 1)**, S210-19.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009b) An overview of the problem drug use (PDU) key indicator. Lisbon: European Monitoring Centre for Drugs and drug Addiction.  
[http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_67060\\_EN EMCDDA-PDU-overview.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_67060_EN EMCDDA-PDU-overview.pdf).
- Galský, J., Husa, P., Kümpel, P., Plíšek, S., Šperl, J., Urbánek, P., Dvořáček, J., Popov, P. and Zábanský, T. (2008) Standard pro léčbu virových hepatitid u uživatelů drog. *Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR (částka 7/2008, č.j. 28629/2008)*
- Gazdik, F., Gazdikova, K., Laktis, K., Okruhlica, L., Fejdiova, K., Danis, D., Pijak, M.R., Wsolova, L., Kajaba, I. and Kratky, A. (2009) High virologic sustained response for former young intravenous drug users with chronic hepatitis C treated by pegylated interferon-alpha plus ribavirin. *Bratisl Lek Listy* **110**, 77-84.
- Gerra, G. (2009). Drug Demand Reduction: new challenges and perspectives. Working Paper. Vienna: UNODC, Health and Human Development Section.
- Grebely, J., Genoway, K.A., Raffa, J.D., Dhadwal, G., Rajan, T., Showler, G., Kalousek, K., Duncan, F., Tyndall, M.W., Fraser, C., Conway, B. and Fischer, B. (2008) Barriers associated with the treatment of hepatitis C virus infection among illicit drug users. *Drug and Alcohol Dependence* **93(1-2)**, 141-7.
- Grebely, J., Petoumenos, K., Matthews, G.V., Haber, P., Marks, P., Lloyd, A.R., Kaldor, J.M., Dore, G.J., Hellard, M. and ATAHc Study Group (2010) Factors associated with uptake of treatment for recent hepatitis C virus infection in a predominantly injecting drug user cohort: The ATAHc Study. *Drug and Alcohol Dependence* **107(2-3)**, 244-9.
- Grebely, J., Pham, S.T., Matthews, G.V., Petoumenos, K., Bull, R.A., Yeung, B., Rawlinson, W., Kaldor, J., Lloyd, A., Hellard, M., Dore, G.J., White, P.A. and ATAHc Study Group (2011) Hepatitis C virus reinfection and superinfection among treated and untreated participants with recent infection. *Hepatology* **55(4)**, 1058-69.
- Horák, J., Stříteský, J. (1999). Chronické hepatitidy. Praha. Grada. Publishing.



- Husa, P. (2005). Virové hepatitidy. Praha: Galén.
- Kalina, K. a kol, Klinická adiktologie. Praha: Grada Publishing.
- Krekulová, L., Řehák, V. (2002). Virové hepatitidy – 2. vydání. Praha: Triton.
- Martin, N.K., Vickerman, P. and Hickman, M. (2011) Mathematical modelling of hepatitis C treatment for injecting drug users. *Journal of Theoretical Biology* **274(1)**, 58-66.
- MacDonald, M., Crofts, N., Kaldor, J. Transmission of hepatitis C virus: rates, routes, and cofactors. *Epidemiol. Rev.* 1996, **18(2)**, 137-148.
- Martin, N.K., Vickerman, P., Miners, A., Foster, G.R., Hutchinson, S.J., Goldberg, D.J. and Hickman, M. (2012) Cost-effectiveness of hepatitis C virus antiviral treatment for injection drug user populations. *Hepatology* **55(1)**, 49-57.
- Melin, P., Chousterman, M., Fontanges, T., Ouzan, D., Rotily, M., Lang, J.P., Marcellin, P., Cacoub, P. and Cheobs Study Group (2010) Effectiveness of chronic hepatitis C treatment in drug users in routine clinical practice: results of a prospective cohort study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* **22(9)**, 1050-57.
- Němeček, V., Částková, J., Fritz, P., Linhartová, A., Švandová, E., Šrámová, H., Kříž, B. (2003). The 2001 serological survey in the Czech Republic-viral hepatitis. *Central European Journal of Public Health*, Vol 11 December 2003, 54-61.
- Nguyen, O.K., Dore, G.J., Kaldor, J.M. and Hellard, M.E. (2007) Recruitment and follow-up of injecting drug users in the setting of early hepatitis C treatment: Insights from the ATACH study. *The international journal of drug policy* **18(5)**, 447-51.
- Mravčík, V. (2012) Léčba VHC u injekčních uživatelů drog v ČR - průzkum mezi centry pro léčbu virových hepatitid. *Adiktologie* **12 (1)**, 10-22.
- Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Grolmusová, L., Tion Leštinová, Z., Rous, Z., Kiššová, L., Nechanská, B., Sopko, B., Vlach, T., Fidesová, H., Jurystová, L., Vopravil, J., Malinová, H. 2015. *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2014* [Annual Report on Drug Situation 2014 –Czech Republic] Mravčík, V. (Ed.). Praha: Úřad vlády České republiky. ISBN 978-80-7440-34-3.
- Pekárková, A., Zdraví osob bez domova. *Sociální služby* **13(5)**, 29-31.
- Plesník, V., (2005) Epidemiologie infekce VHC ve světě. *Lancet Infect Dis* 2005, Vol.5, september, 558-567.

- Robaey, G., Van Vlierberghe, H., Mathei, C., Van Ranst, M., Bruckers, L., Buntinx, F., BASL Steering Committee and Benelux Study Group (2006) Similar compliance and effect of treatment in chronic hepatitis C resulting from intravenous drug use in comparison with other infection causes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **18(2)**, 159-166.
- Roux, P., Fugon, L., Winnock, M. et al. Positive impact of hepatitis C virus (HCV) treatment on antiretroviral treatment adherence in human immunodeficiency virus-HCV coinfecting patients: one more argument for expanded access to HCV treatment for injecting drug users. *Addiction.* 2013, **107(1)**, 152-159.
- Řehák, V.(2012). Přímě působící antivirotika- na prahu nové éry v léčbě infekce virem hepatitidy typu C. *Adiktologie*, **(12)**1, 46-52.
- Shepard C.W., Finelli, L., Alter, M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005, **5**, 558-567.
- Schaefer, M., Hinzpeter, A., Mohmand, A., Janssen, G., Pich, M., Schwaiger, M., Sarkar, R., Friebe, A., Heinz, A., Kluschke, M., Ziemer, M., Gutsche, J., Weich, V., Halangk, J. and Berg, T. (2007) Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology* **46(4)**, 991-98.
- Schaefer, M. and Mauss, S. (2008) Hepatitis C Treatment in Patients with Drug Addiction: Clinical Management of Interferon-Alpha-Associated Psychiatric Side Effects. *Current Drug Abuse Reviews* **1(2)**, 177-87.(Abstract)
- Slezáková, S. and Okruhlica, L. (2011) Motivácia na liečbu hepatitídy C u užívateľ'ov psychoaktívnych látok. *Adiktologie* **11(3)**, 142-46.
- Státní zdravotní ústav Praha (2012). Virové hepatitidy 1996-2011 (EPIDAT).
- Notes: nepublikováno
- Sylvestre, D.L. and Clements, B.J. (2007) Adherence to hepatitis C treatment in recovering heroin users maintained on methadone . *Eur J Gastroenterol Hepatol.* **19(9)**, 741-47.
- Treloar, C., Newland, J., Rance, J. and Hopwood, M. (2010) Uptake and delivery of hepatitis C treatment in opiate substitution treatment: perceptions of clients and health professionals. *J Viral Hepat.* **17(12)** , 839-44.
- Urbánek, P. (2010). Virová hepatitida C. *Adiktologie* **10(2)**, 102-109.
- Urbánek, P., a kol. (2015). Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). *Internetové stránky:www.infekce.cz.*
- Van Thiel, D.H., Anantharaju, A. and Creech, S. (2003) Response to treatment of hepatitis C in individuals with a recent history of intravenous drug abuse. *Am J Gastroenterol.* **98(10)**, 2281-88.
- Vickerman, P., Martin, N. and Hickman, M. (2010) Can Hepatitis C virus treatment be used

as a prevention strategy? Additional model projections for Australia and elsewhere .  
*Drug and Alcohol Dependence* **113(2-3)**, 83-85.

Vickerman, P., Hickman, M., May, M. et al. Can hepatitis C virus prevalence be used as a measure of injection-related human immunodeficiency virus risk in populations of injecting drug users?: an ecological analysis. *Addiction*. 2010, **105**(2), 311-318.

Zeiler, I., Langlands, T., Murray, J.M. and Ritter, A. (2010) Optimal targeting of Hepatitis C virus treatment among injecting drug users to those not enrolled in methadone maintenance programs. *Drug Alcohol Depend.* **110(3)**, 228-33.