

# New EU MAGAZINE of MEDICINE



čtvrtletník • ročník 6 • 1–2/4 • 2011

Téma:

**Dermatologie**

**Plastická chirurgie**

**Gynekologie**

Toto číslo Vám přináší:

**Strataderm®**

Gel k léčbě jizev

**Stratamed®**

Gel k léčbě jizev pro lekařské použití

TM  
**NEU\$  
MM**

Odborný časopis o evropské medicíně

**1–2/4**

# AFLOVAG®

Vaginální výplach připraven k okamžitému použití

Snadná aplikace

## Běžný intimní úklid



- ▶ Běžná intimní hygiena 2x týdně
- ▶ Na bázi přírodních výtažků
- ▶ Zmírňuje svědění, pálení a podráždění

[www.aflovag.cz](http://www.aflovag.cz)

Zdravotnický prostředek CE Dostupný v lékárnách bez lékařského předpisu.  
Výhradní dovozce pro ČR a SR: Axonia, a. s., Obrovského 644/3, 141 00 Praha 4, [www.axonia.cz](http://www.axonia.cz)

**AXONIA**  
PHARMA

**Adresa redakce:**  
Medical Press s.r.o., NEUMM,  
Pobřežní 16/18, 186 00 Praha 8-Karlín  
tel.: 224 240 832, fax: 224 240 833

**Vydavatel:**  
Medical Press s.r.o., V Zápolí 1262/28, 141 00 Praha 4

Šéfredaktor: MUDr. Juraj Minárik  
e-mail: redakce@neumm.cz  
Grafická úprava: Šárka Krausová  
Tisk: Tiskárny Havlíčkův Brod, a.s.  
Objednávky inzerce: inzerce@neumm.cz  
Webové stránky: www.neumm.cz  
Zkratka pro citace: NEUMM  
Toto číslo vychází: duben 2011

Excerpováno v Bibliografia Medica Čechoslovaca  
ISSN:  
1802-1298, MK ČR: E 15522  
Distribuce:  
Casus Direct Mail a.s., Žilinská 5, 141 00, Praha 4

### Redakční rada

prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc.	prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
RNDr. Milada Dobílášová, DrSc.	prof. MUDr. Jan Štíhovec, DrSc.
prof. MUDr. Andrej Dukát, DrSc.	doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.
prof. RNDr. Ing. Stanislav Doubal, CSc.	prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc.
prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.	prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. jun.
prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.	
prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.	<b>Poradní sbor:</b>
prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.	MUDr. Miloš Bareš
PharmDr. Ján Mazag	doc. RNDr. Petr Klemera, CSc.
MUDr. Eva Medová	MUDr. Richard Kobza
prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.	MUDr. Sylva Kobzová
prof. MUDr. Ján Murin, CSc.	MUDr. Astrid Matějková
prof. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc.	MUDr. Ivo Minárik
doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.	MUDr. Aleš Omáčka
prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc.	MUDr. Petr Smejkal

Články uveřejněné v tomto časopise vyjadřují názory autorů.  
Redakce neodpovídá za správnost léčebných a diagnostických  
postupů popisovaných autory.

Za obsah a zpracování reklamních sdělení odpovídá zadavatel.  
Redakce neodpovídá za kvalitu a účinnost výrobků a služeb  
nabízených v inzerátech a reklamách.

## 5 EURO REVIEW

K. Klauzová  
*Jizvy*

## 15 EURO TERAPIE

R. Litvik, Y. Vantuchová  
*Hypertrofické a keloidní jizvy pohledem  
dermatologa*

## 19 EURO MEDIKAMENTY

J. Slíva  
*Lékařské využití silbiolu*

## 23 EURO MEDIKAMENTY

A. Barták  
*Dienogest jako unikátní antiandrogenní  
norsteroid pro orální kontraceptiva*

## 27 EURO MEDIKAMENTY

T. Fait  
*Současné trendy hormonální  
antikoncepcie*

## 32 EURO MEDIKAMENTY

T. Doležal  
*Generika versus originály – nesmiřitelná  
bitva nebo harmonická rovnováha?*

## 35 EURO INTERVIEW

J. Minárik  
*Být seriózním partnerem nejen pro  
lékaře, ale i pro uživatele našich  
produků – pro ženy...*

## 39 EURO HISTORIE

V. Holan, V. Holan ml., J. Minárik  
*Asklepion v Pergamonu a jeho odkaz  
pro současnou medicínu*

## 46 EURO VALENTÝN

B. Janurová  
*Mŕtvi nespievajú*

# Stratamed®

gel k léčbě jizev pro lékařské použití

## NOVINKA

# První silikonový gel na otevřené rány



Urychlení hojení



Prevence abnormálního jizvení



Aplikace 1x denně



Zdravotnický prostředek CE 1254

Přípravek není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

**Výrobce:** Stratpharma AG, CH 4051 Basilej, Švýcarsko

**Výhradní distributor pro ČR a SR:** Axonia, a. s., Obrovského 644/3, 141 00 Praha 4, [www.axonia.cz](http://www.axonia.cz)

**AXONIA**

**Stratpharma**  
Switzerland

# Jizvy

MUDr. Kateřina Klauzová, MBA

Asklepion, Klinika a institut estetické medicíny,  
Londýnská 39, Praha

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK, FNKV, Praha

## Úvod

Jizvy patří mezi běžné komplikace hojení ran, které postihují miliony osob. Ačkoli pigmentové a vaskulární změny spojené s hojením ran, jsou často přechodné, strukturální změny způsobené narušením kolagenu jsou často trvalé. Řada publikací byla napsána o ovlivnění vzhledu jizev, nicméně není stále jasné definován terapeutický protokol. Článek shrnuje možnosti ovlivnění jednotlivých typů jizev.

## Summary

Scars are common complications of wound healing that affect millions of individuals. Though the pigmentary and vascular alterations associated with wound healing are often transient, the textural changes caused by collagen disruption are often permanent. Many articles have been published on improving the appearance of scar, however, there are no definitive management protocols. This article show possibilities of therapy for various types of scar.

## Klíčová slova

jizva, strie, hojení kůže, keloid, atrofická jizva, laser, pulzní barvivový laser, frakcionovaný laser, diprophos, botulotoxin

## Keywords

scar, striae, skin healing, keloid, atrophic scar, laser, pulsed dye laser, fractional laser, diprophos, botulotoxin

## Hojení kůže

Proces hojení kůže lze pomyslně rozdělit do tří fází. Inflamační, proliferační (tvorba granulační tkáně) a remodelační (1). První fáze je charakterizovaná hemostázou, aktivací krevních destiček, neutrofilů, komplementu a uvolňováním řady mediátorů zánětu. Prvními buňkami, které reagují na trauma, jsou krevní destičky. Uvolňují řadu chemotaktických mediátorů (chemokinů) např. epidermální růstový faktor (EGF – epidermal growth factor), fibronektin, fibrinogen, histamin, destičkový růstový faktor (PDGF – platelet-derived growth factor), serotonin a von Willebrandův faktor. Degranulace destiček, obnažené antigenní struktury kolagenu a uvolněný tromboxan A<sub>2</sub> a prostaglandin 2α z traumatem poškozených tkání způsobí aktivaci komplementu, jeho složka C5a je mohutným chemoatraktantem pro neutrofyly. Neutrofyly jsou schopny destruovat bakterie a odstranit drobné částečky cizorodého materiálu z rány. V této první fázi dochází k hemostáze, aktivaci a migraci řady buněk do místa traumatu a čištění rány. Při druhé, proliferační fázi, dochází k migraci a aktivaci leukocytů a makrofágů (monocytů). Makrofágy jsou stěžejními buňkami v procesu hojení. Uvolňují obrovské množství enzymů a cytokinů – kolagenázu, inertleukiny, tumor nekrotizující faktor (TNF – tumor necrosis factor), který stimuluje fibroblasty k produkci kolagenu a angiogenezu, transformující růstový faktor (TGF – transforming growth factor), který stimuluje keratinocyty, insulinlike růstový faktor (IGF – insulinlike growth factor), epidermální růstový faktor a další. V této druhé fázi dochází k rekonstruování tkáně – epithelizaci, angiogenezi, vzniku granulační tkáně a kolagenových depozit. Nově produkovaný kolagen typu III je postupně nahrazován kolagenem typu I (2). Poslední fáze remodelační je někdy nazývaná maturační. Dochází k postupnému kontrahování tkáně jizvy. Jizva dosáhne maximální pevnosti přibližně za rok od jejího vzniku a to 30 % pevnosti normální kůže (3).

tem pro neutrofyly. Neutrofyly jsou schopny destruovat bakterie a odstranit drobné částečky cizorodého materiálu z rány. V této první fázi dochází k hemostáze, aktivaci a migraci řady buněk do místa traumatu a čištění rány. Při druhé, proliferační fázi, dochází k migraci a aktivaci leukocytů a makrofágů (monocytů). Makrofágy jsou stěžejními buňkami v procesu hojení. Uvolňují obrovské množství enzymů a cytokinů – kolagenázu, inertleukiny, tumor nekrotizující faktor (TNF – tumor necrosis factor), který stimuluje fibroblasty k produkci kolagenu a angiogenezu, transformující růstový faktor (TGF – transforming growth factor), který stimuluje keratinocyty, insulinlike růstový faktor (IGF – insulinlike growth factor), epidermální růstový faktor a další. V této druhé fázi dochází k rekonstruování tkáně – epithelizaci, angiogenezi, vzniku granulační tkáně a kolagenových depozit. Nově produkovaný kolagen typu III je postupně nahrazován kolagenem typu I (2). Poslední fáze remodelační je někdy nazývaná maturační. Dochází k postupnému kontrahování tkáně jizvy. Jizva dosáhne maximální pevnosti přibližně za rok od jejího vzniku a to 30 % pevnosti normální kůže (3).

## Typy jizev

Fyziologickým hojením kůže vznikne hladká, flexibilní, měkká bledá jizva. Přestože neexistuje standardní klasifikace jizev, nejběžnější je dělení patologických jizev na keloidní, hypertrofické a atrofické. Mnoho faktorů, jako je věk, rasa, anatomická lokalizace jizvy, typ traumatu může vést ke vzniku patologických jizev (4). Další problémy mohou jizvy působit svou bolestivostí či svěděním, různým zbarvením či tahem a samozřejmě i estetickým působením. Své specifika mají jizvy vzniklé po popálení, strie a jizvy vzniklé v souvislosti s aknou.

## Hypertrofické jizvy

Hypertrofické jizvy jsou typicky vyvýšené, tuhé a erytematovité (obr.1). Nadměrná syntéza kolagenu a současně snížená kolagenolýza díky snížené syntéze kolagenáz během remodelační fáze způsobuje vznik tlustých svazků kolagenu obsahující fibroblasy a fibrocyty. Na rozdíl od keloidu hypertrofické jizvy obsahují myofibroblasty, které hrají důležitou roli v patogenezi kontrakce. I přes toto zvýšenou produkci kolagenu se jizva pouze vyklenuje nad



Obr. 1 Hypertrofická jizva po sectio cesarea

úroveň okolní kůže, ale nepřesahuje hranice původního traumatu. Hypertrofické jizvy se zřídka vyvýšují více jak 4 milimetry nad kožní povrch (5). Tento typ jizev nejčastěji vzniká v místech, kde dochází k napětí kůže a k častým pohybům. Většina hypertrofických jizev vznikne do jednoho měsíce od poranění a mohou během času pozvolna samovolně regredovat, obvykle od jednoho do dvou let. Přibližně u jedné třetiny hypertrofických jizev je udáváno svědění a další dysestézie (2).

### **Keloidní jizvy (keloidy)**

Keloidy jsou vyvýšené, temně červeného až fialového zbarvení a typicky přesahují hranice původního traumatu (obr.2). První historická zmínka o keloidní jizvě je stará tisíc let. Termín „keliod“ nebo „cheliode“ byl poprvé užit Alibertem v roce 1817. „Chele“ pochází z řečtiny a znamená krabí klepeto. Keloidní jizvy jsou popsány pouze u lidí. Histologicky se skládají s dezorganizovaných silných vláken hyalinizovaného kolagenu a mukoidní matrix (3). Obsahují menší počet fibroblastů oproti hypertrofickým jizvám a neobsahují myofibroblasty.

U keloidu je přítomná dysbalance mezi biosyntézou kolagenu a degradací matrix. Převládající typy kolagenu přítomné v keloidech jsou I a III, v malém množství i typ IV a V. Syntéza kolagenu v keloidech je přibližně dvacetkrát



Obr. 2 Keloidní jizva po očkování

větší než v normální kůži a třikrát vyšší než u hypertrofických jizev (6). Dle některých autorů je na vině porucha apoptotického procesu, v popředí dalších výzkumů jsou růstové faktory, zejména transformující růstový faktor beta-1 (TGF-β1). Syntéza TGF-β1 je normálně ukončena při zhojení rány, při deregulaci tohoto faktoru dochází ke vzniku abnormální fibrózy. Mezi další látky, které zasahují významě do procesu reparace tkání, patří destičkový růstový faktor (PDGF), který se nachází ve zvýšené koncentraci v keloidních jizvách, tkáňové metaloproteinázy (MMPs - matrix metalloproteinases), interleukin I alfa (IL-1α), který se nachází ve snížené koncentraci a další faktory jako je histamin, karboxypeptidáza A a prostaglandin D (7,3). Fibroblasty získané z keloidu vykazují čtyřnásobně vyšší biosyntému fibronektinu než fibroblasty získané z normální jizvy. Fibronektin hraje důležitou roli ve tvorbě granulační tkáně a reepitelizaci (6). Některé studie podporují hypotézu, že důležitou roli při patologickém jizvení hrají imunologické mechanizmy. Tendence k tvorbě keloidních jizev je dědičná, dědičný přenos je autozomálně dominantní i autozomálně recesivní, byl zjištěn i vztah k HLA antigenům (predispozice ke keloidním formacím je spojována s HLA-DRB-16, B-14, a BW-16) a ke krevní skupině A. V mladším věku, zejména kolem druhé dekády, je riziko vzniku keloidní jizvy větší. Těsně po narození je riziko vzniku keloidu velmi malé. U starých lidí vznikají keloidy též vzácně. Největší riziko pro vznik keloidu je dětský věk a období těhotenství. Nižší riziko mají lineární jizvy vedoucí v čarách štěpitelnosti kůže. Přestože se keloidy vyskytují u všech typů pleti, výrazně častěji vznikají u pacientů s výším fototypem. Klinická manifestace keloidů je značně variabilní. Keloidy mohou vzniknout velmi časně po traumatu, nebo až po týdnech či měsících. Existují i spontánní keloidy, kdy není známo žádné předchozí trauma v postižené oblasti. Ke vzniku spontánních keloidů je náchylná zejména oblast hrudníku a ramen. Z dalších oblastí, které jsou postiženy keloidy častěji je to oblast ušních lalůčků a horní část zad. Naproti tomu se téměř nevyskytují na očních víčkách, genitálních a ploských nohou. Velikost keloidů může být od několika milimetrů drobných papulek až po tumory dosahující velikosti fotbalového míče (několik desítek centimetrů). Keloidy lokalizované na uších, krku a bříše mají tendenci být stopkaté, ve středu hrudníku, v horní části zad a na končetinách bývají rozsáhlé, ploché s širší bází (6).

### **Atrofické jizvy**

Atrofické jizvy jsou způsobené destrukcí dermálního kolagenu během zánětlivého onemocnění, např. cystické akné, varicella (obr.3), velmi často se nachází na pažích uživatelů intravenózních drog. Atrofická jizva může být i výsledkem chirurgického zásahu.



Obr. 3 Atrofické jizvy po varicelle

### Jizvy vznikající v souvislosti s akné

Akné má prevalenci mezi mladistvými více než devadesát procent, do dospělosti přetrvává přibližně u 12-14 procent lidí. Zhruba u jednoho procenta veškeré populace jsou přítomné na obličeji jizvy po akné (8). Jizvení může nastat jako důsledek poškození kůže v průběhu hojení aktivní akné. Existují dva základní typy jizvy vznikající v souvislosti s aknem. Osmdesát až devadesát procent lidí mající jizvy po akné mají jizvy, které jsou spojené se ztrátou kolagenu (atrofické jizvy) (obr.4), zbylých deset až dvacet procent má jizvy spojené s nadbytkem kolagenu (hypertrofické jizvy a keloidy) (8).

Existuje řada dělení atrofických jizev. Mezi nejpoužívanější patří jejich členění dle vzhledu. Jizvy typu Ice pick tvoří

Stupeň postižení	Popis
Makulární	Jizvy mají charakter plochých makul, které mohou být erytematózní, hypo či hyperpigmentované. Jsou lokalizované v úrovni kůže.
Lehký	Jizvy jsou mírě atrofické či hypertrofické, nejsou viditelné na vzdálenost 50 cm a větší, mohou být zakryty make-upem nebo krátkými vousy, které zůstávají po oholení.
Střední	Středně atrofické nebo hypertrofické jizvy, které jsou viditelné ze vzdálenosti 50 cm nebo větší, nejdou snadno zakrýt make-upem nebo stínem krátkých vousů. Při lokalizaci mimo obličej, při natažení kůže mizí.
Těžký	Výrazné atrofické nebo hypertrofické jizvy, patrné na vzdálenost 50 cm a větší, nelze zakrýt make-upem. Při lokalizaci jinde na těle po natažení kůže nemizí.

Tab. 1 Kvalitativní skórovací systém pro jizvy vznikající po akné

60 – 70 % jizev, Boxcar jizvy 20 % -30 % a Rolling jizvy tvoří 15 – 25 %. Další dělení je podle tíže postižení (tab.1).

**Icepick scars:** jsou úzké jizvy (2 mm), bodovité a hluboké. V průřezu tvoří písmeno „V“.

**Rolling scars:** jizvy tohoto typu mají fibrotické pruhy spojující dermis a subcutis, jsou obvykle širší než 4 až 5 milimetrů. Tyto jizvy dávají kůži vlnící se vzhled, jsou přirovnávány k písmenu „M“.

**Boxcar scars:** jsou kulaté nebo oválné jizvy s dobře utvořenými vertikálními hranami, jsou širší než icepick jizvy a nemají zužující se tvar. Jejich tvar se připodobňuje písmenu „U“. Někdy se označují jako makulární jizvy.



Obr. 4 Jizvy po akné (icepick, boxcar)

### Strie

Strie jsou lineární pruhy atrofické a zvrásněné kůže. Při vzniku mají červenofialovou barvu a postupem času blednou (obr.5). V histologickém obrazu strií se nachází ztenčená epidermis, ztenčené svazky dermálních kolagenních fibril, které jsou uspořádané paralelně s povrchem (9). Vytváří se nejčastěji na bříše, bocích, na prsou a v oblastech kloubů.



Obr. 5 Strie



Patogeneze strií zůstává neobjasněna, svou důležitou roli v destrukci elastických fibril mimo mechanické namáhání hraje i estrogen a degranulace mastocytů. Nejčastěji vznikají stře v těhotenství a pubertě, dále při endokrinních onemocnění (např. Cushingův syndrom), při užívání kortikosteroidů a při rychlém zvyšování váhy.

## Léčba hypertrofických a keloidních jizev

Navzdory stále se zvyšujícímu množství informací o hojení ran, je léčba a prevence vzniku hypertrofických a keloidních jizev stále problematická. Řada terapeutických možností je limitována vznikem vedlejších účinků, jako je atrofie, depigmentace apod (7).

## Chirurgická excize

První pravidlo chirurgie a plastické chirurgie je prevence keloidů. U pacienta, který má dispozici ke keloidům, by měl být prováděn každý chirurgický zákrok velmi uvážlivě. Všechny chirurgické rány bě měly být uzavřeny s minimálním napětím, v čarách štěpitelnosti kůže, nepřesahovat přes klouby a pokud lze, neměly by se provádět řezy ve střední části hrudníku.

Chirurgická excize keloidu stimuluje syntézu kolagenu a proto má pouze dočasný efekt a vysoké procento recidiv téměř 100 %. Recidiva keloidu je často větších rozměrů než původní jizva. Pokud je z nějakého důvodu chirurgický zákrok nutný (např. keloid obturující zevní zvukovod apod.), doporučuje se spíše intraleziona lní excize nebo excize s adjuvantní terapií (radioterapie, aplikace kortikosteroidů apod.). Při postoperačním použití kortikosteroidů se doporučuje ponechání stehů o tři až pět dní déle než je standartně doporučováno, jako prevence dehiscence rány (10). Chirurgické řešení se ponechává jako terapeutická možnost u torpidních nereagujících keloidů na jinou léčbu nebo u obrovských či špatně umístěných kelidů vyžadujících debulking.

U hypertrofických jizev se chirurgická revize skládá ze dvou přístupů. Prvním je excize a zúžení rozšířené jizvy, druhým přístupem je změnit směr jizvy pro příhodnější hojení, funkční a estetický efekt – tzv. Z nebo W-plastika. Jizva by měla ideálně ležet v čarách štěpitelnosti kůže a v přirozených skladech kůže. „Z“ plastika je schopna otočit hlavní osu jizvy o 90 stupňů. Jde o ideální volbu pro korekci jizev, které překračují klouby a vrásky v pravém úhlu. Předpoklad je, že lepší postavení jizvy zajistí lepší hojení. Na obličeji vyjma oblasti blízko vermillionu a očních víček je preferována „W“ plastika (6).

## Působení tlaku

Je empiricky dokázáno, že působení trvalého tlaku na jizvu zabraňuje tvorbě hypertrofického jizvení. Využívá se toho hojně u popálenin, kdy pomocí elastického prádla, místy vyztuženého destičkami, se zabraňuje tvorbě deformu-

jících jizev. Tento tlak se doporučuje aplikovat dlouhodobě 1–2 roky. Přesný mechanizmus účinku není znám, byl prokázán úbytek mastocytů a histaminu v tkáních, svůj význam má i lokální hypoxie způsobená tlakem (11).

## Silikonové gely

Na zhojenou jizvu je možno přikládat speciální silikonové gely, které působí na jizvy podobně jako tlakové masáže. Urychlují jejich vyzrávání, zabraňují jejich zbytnění. Přesný mechanizmus působení nebyl prokázán, nicméně se předpokládá, že díky jejich nepropustnosti chrání epidermis, podporují hydrataci, redukuje hyperémii a fibrózu. Samotná hydratace inhibuje proliferaci fibrocytů a následně i produkci kolagenních vláken. Pod okluzí byl popsán zvýšený počet mononukleárů i aktivace Langerhansových buněk. Silikonový gel by se měl aplikovat po dobu dvou měsíců (11).

## Farmakologická terapie

Na ovlivnění keloidních jizev je požívána řada farmakologických preparátů jako je penicillamin, vitamin E, kolchicin, dextran sulfát, systémová chemoterapie, avšak s velmi nejistým efektem. Pouze intraléziona lní aplikace kortikosteroidů se ukázala jako částečně efektivní. Aplikace retinoidů, imiquimod, bleomycinu, 5- fluorouracilu a interferonu na experimentální úrovni nebo v jednotlivých případech ukazuje také slibné efekty (12).

## Retinoidy

Retinoidy jsou přírodní i syntetické látky, jejichž biologická aktivita je podobná aktivitě retinolu (vitamINU A). Retinoidy lze dělit do tří generací. První generaci jsou nearomatické retinoidy. Patří k nim tretinojin (retinová kyselina) a isotretinojin (13-cis-retinová kyselina). Do 2. generace patří monoaromatické retinoidy jako etretinát a acitretin, které se uplatňují zejména v léčbě těžkých forem lupénky. Nověji syntetizované retinoidy 3. generace jsou polyaromatické retinoidy, tzv. arotenuoidy, mezi které se řadí např. adapalen nebo tazaroten. Pro terapii jizev se používá terapie tretinoinem. Retinoidy ovlivňují epidermální růst a kontrolují diferenciaci buněk. Snižují buněčnou přilnavost, stimulují mitotickou aktivitu keratinocytů, tlumí tvorbu keratinu a vedou ke ztenčení stratum corneum. Retinoidy mají výrazný účinek na aktivitu mazové žlázy. Aplikace krému s 0,05% tretinoinem po dobu 12 týdnů je schopna mírně zmenšit keloidní či hypertrofickou jizvu. Ve vyšší koncentraci působí příliš iritačně (13).

## Kortikosteroidy

Intraléziona lní aplikace kortikosteroidů se používá již více jak tříčet let. Výrazně utlumuje zejména pruritus. Kortikosteroidy difundují přes plazmatickou membránu do

nitra buněk a váží se na kortikosteroidní receptorový protein, který se nachází v cytoplazmě téměř všech buněk a je schopen vázat molekuly rozpustné v tucích. Aktivovaný komplex receptor-glukokortikoid potom proniká z cytoplazmy přes jadernou membránu do jádra a váže se na specifické responzivní struktury DNA. Dochází k ovlivnění transkripce a v důsledku toho syntéze proteinů citlivých na glukokortikoidy – lipokortinu, který tlumí uvolňování metabolitů kyseliny arachidonové a vazokortinu, jehož syntéza se po kortikosteroidní léčbě zvyšuje, což vede ke snížení permeability cév v zánětlivém ložisku. Kortikosteroidní receptory mohou stimulovat nebo inhibovat genovou transkripcí přímo nebo prostřednictvím regulace aktivity transkripcních faktorů. Tímto mechanizmem je potlačena exprese řady genů, např. genů pro tvorbu prozánětlivých cytokinů. Kortikosteroidy podporují tvorbu protizánětlivých cytokinů produkovaných Th2 lymfocyty, což může vést k útlumu tvorby prozánětlivých cytokinů produkovaných Th1 lymfocyty a ukazuje také na jejich antiproliferativní účinek. Intenzita účinku kortikosteroidů je ovlivňována vazebnou afinitou steroidní molekuly ke steroidnímu receptoru. Studie struktury vazby kortikosteroidu na receptor ukazují, že čím je vazba pevnější, tím je vyšší terapeutický efekt. Léčebný účinek spočívá v jejich aktivitě protizánětlivé (antiexsudativní), včetně složky cévní (vazokonstriktivní) a imunosupresivní a aktivitě antimitotické (14). Kortikosteroidy je možno kombinovat s lokálním anestetikem pro zmírnění dyskomfortu při jejich aplikaci. Aplikace se provádí jednou nebo dvakrát měsíčně. Nejběžnějším vedlejším efektem této terapie je kožní atrofie, hypopigmentace kůže a vznik teleangiektází (15). Dle řady studií dochází po ukončení terapie k 50% recidivě keloidu (3).

## Interferony

Interferony patří mezi cytokiny, které mají funkci intracelulárních poslů. Jsou to druhově specifické glykoproteiny. U člověka přichází v úvahu tři interferony. Interferon  $\alpha$  (z různých druhů buněk mj. z leukocytů), interferon  $\beta$  (rovněž z různých druhů buněk, př. z fibroblastů) a interferon  $\gamma$  (z T lymfocytů). Interferony účinkují virostaticky, antiproliferačně a zasahují do imunitních a zánětlivých reakcí (16). Jsou popsány jednotlivé případy výborného terapeutického efektu při ovlivnění keloidních jizev za použití interferonu  $\alpha$ -2b a interferonu  $\alpha$ -2a. Interferon  $\alpha$  je schopen snížit produkci kolagenu a proliferaci fibroblastů.

## Imiquimod

Imiquimod, imidazolchinolin amin je řazen mezi imunostimulátory. Moduluje expresi velkého počtu genů důležitých pro imunitní odpověď získanou i vrozenou. Zvyšuje expresi genů indukujících interferon spojených se

známou antivirovou, antiproliferativní a imunomodulační aktivitou. Ovlivňuje i různé Toll-like receptory, expresi genů spojených s aktivací makrofágů, dendritických, cytotoxických a NK (natural killer) buněk a aktivuje mechanismus apoptózy. Klinická data prokazují, že jeho topická aplikace stimuluje buňky v kůži k sekreci cytokinů a chemokinů, které způsobují vstup zánětlivých buněk do místa léze a navozují následně destrukci patologické léze mechanismem apoptózy a buňkami podmíněnou imunitní odpovědí. Ačkoliv je lokální aplikace imiquimodu v současné době indikována jen pro terapii anogenitálních bradavic, nemelanomových karcinomů a aktinických keratóz, je efektivita tohoto léku využívána v terapii řady dalších dermatóz. Byly popsány pozitivní léčebné účinky i na hypertrofické jizvy (17,18).

## 5-fluorouracil

Antimetabolit fluorouracil je fluoroderivát pyrimidinu. Po metabolické transformaci na 5-fluoro-deoxyuridin monofosfát (F-dUMP) blokuje metylaci kyseliny deoxyuridilové na kyselinu thymidyllovou. Tímto způsobem fluorouracil inhibuje syntézu DNA a způsobuje inkorporaci 5-F-dUMP jako "falešného" prekurzoru do RNA, jejíž syntéza je rovněž inhibována. 5-Fluorouracil působí specificky na buněčný cyklus, hlavně v S fázi. Přesný mechanizmus působení na jizevnatou tkáň není přesně znám, ale předpokládá se, že blokuje syntézu kolagenu.

## Bleomycin

Bleomycin je polypeptidové antibiotikum izolované z kulturní Streptomyces verticillatus. Má výrazné cytostatické, slabé antimikrobiální a žádné myelotoxicické účinky. Cytostatické efekty jsou fázově specifické s maximem ve fázi G2. Bleomycin vytváří extracelulárně chelát s ionty mědi. V této formě prostupuje buněčnou membránou. Intracelulárně se vazba uvolňuje. Volný bleomycin dosahuje jádra, a hydrolyzuje její N-glykosidovou vazbu. Tak bleomycin odštěpuje jednotlivé baze, přednostně thymin z deoxyribofosfátových řetězců a ty se následně štěpí na fosfodiesterové vazbě a vznikají fragmenty DNA. Současně bleomycin inhibuje DNA a RNA polymerázy a DNA ligázu. Tím také zabraňuje reparaci zlomů DNA. Účinek bleomycinu je specifický pro DNA. Předpokládaný účinek bleomycinu je interference se syntézou kolagenu (19).

## Botulotoxin A

Botulotoxin (BTX) je produkován anaerobními mikroorganismy rodu Clostridium. Různé kmeny bakterie Clostridium botulinum produkují 8 subtypů botulotoxinu, z nichž pouze 7 je schopno navodit svalovou paralýzu. Jednotlivé typy neurotoxinu (A-G) jsou antigenně odlišné polypeptidy s rozdílnými fyzikálními a klinickými vlastnostmi.

Dosud nejvíce je prozkoumán i používán typ A, který je i nejvíce toxicí. V současné době jsou registrovány botulotoxin typu A a B. (Z) Botulinové neurotoxiny se obecně vážou specificky na presynaptické neurony velmi rychle (do hodiny) a irreverzibilně, kde působí inhibici uvolňování acetylcholinu z presynaptického nervového zakončení. Predominantně působí na nervosvalovou ploténku, mohou se vázat i na autonomní cholinergní ganglia, ale to pouze při expozici extrémním dávkám. Kromě toho se BTX může i nespecificky vázat na tkáňové struktury štítné žlázy, ledvin a pankreatu, nicméně tato nespecifická vazba nemá klinické důsledky. Poslední práce ukazují, že BTX výrazně snižuje i produkci, resp. uvolňování nejenom acetylcholinu, ale i dalších neurotransmitterů jako noradrenalinu, dopaminu, serotoninu a gama-aminomáselné kyseliny. Stejně tak je prokázán přímý účinek BTX na periferní senzorická vlákna. Po subkutánní aplikaci BTX dochází k inhibici uvolňování glutamátu a substance P z periferních nervových zakončení, což sekundárně vede k útlumu uvolňování mediátorů zánětlivé reakce (bradykinin, serotonin, prostaglandin). Tento mechanizmus se podílí na antinociceptivním účinku BTX (20). Již dříve se využívala aplikace botulotoxenu do svalů okolo čerstvých jizev, jako prevence vzniku hypertrofických jizev a keloidů omezením hybnosti dané lokality (20,21), novinkou je však intralezionální aplikace botulotoxenu, která v jednotlivých pilotních studiích vypadá jako nadějná možnost ovlivnění keloidních a hypertrofických jizev. Mechanismus působení BTX na hypertrofické a keloidní jizvy nejspíše tkví v útlumu uvolňování dalších látek, mimo acetylcholin.

### Kryoterapie

Jedná se o léčebnou metodu, která používá k ovlivnění patologických útvarů v organizmu nízké teploty. Léčebného účinku se dosahuje zmrazením (kryo destrukcí) patologické tkáně při -180 až -190 °C. Nejčastěji se pro kryoterapii využívá tzv. kryokauter (22). Kryoterapie může významně zlepšit klinický vzhled hypertrofické či keloidní jizvy. Díky nízkým teplotám je v průběhu kryoterapie zpomalen průtok krve danou oblastí, vznikají intraluminální tromby a následně anoxie a tkáňová nekróza. Věk a velikost jizvy jsou důležitými faktory pro efektivitu této léčby. Mladší (doba trvání jizvy do 12 měsíců), menší a bohatě vaskularizované jizvy odpovídají na kryoterapii nejlépe. Během každého ošetření je aplikována kryoterapie ve 2-3 cyklech po dobu 25 sekund. Tuto metodu lze s výhodou kombinovat s následnou intralezionální aplikací kortikosteroidů. Předchozí kryoterapie má analgetický efekt a díky otoku se zlepšuje průnik injikované látky do tkáně. Možné nežádoucí účinky jsou hypopigmentace, hyperpigmentace, atrofie kůže a bolestivost. Kryoterapie se proto příliš nepoužívá na ovlivnění jizev v oblasti obličeje (6).

Vzhledem k citlivosti melanocytům na nízké teploty může být hypopigmentace trvalá, proto se kryoterapie neužívá při ovlivnění keloidních jizev u vyšších fototypů. Kryoterapie souhrnně však neprokazuje dle řady studií o mnoho lepší výsledky než prostá chirurgická excize jizvy.

### Ionizující záření

Radioterapie je v terapii keloidních jizev stále kontroverzní metodou. Byla sice prokázána nižší incidence recidiv po ozáření keloidních jizev, ale na druhé straně se výrazně zvýší riziko maligní transformace. Dalšími vedlejšími efekty ozáření je hypo a hyperpigmentace, erytéma, teleangiekázia a atrofie kůže (11). Nicméně při refrakterních keloidech stále zůstává jako metoda volby (dle studií u 72–92 % nedochází k recidivě) (23-27). Doporučuje se kombinace excize a následné ozáření, než prosté ozáření keloidu. Kumulativní dávky vyšší než 1200 radů již nesníží riziko rekurence keloidu.

### Lasery

První laser použitý na ovlivnění keloidní jizvy byl argonový laser o vlnové délce 488 nm. Výsledný efekt nebyl příliš přesvědčivý. Již s lepším efektem byl použit neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser (Nd:YAG laser) 1064 nm, který selektivně inhibuje syntézu kolagenu, nicméně efekt byl pouze přechodný. Vaporizace jizvy CO<sub>2</sub> (10,600 nm) laserem nebo erbium:yttrium-aluminum-garnet (Er:YAG) (2940-nm) vedlo do jednoho roku téměř vždy k recidivě. Revoluci přinesla teorie selektivní fototermolózy v osmdesátých letech dvacátého století, kdy se začaly používat specifické lasery pro daný cílový chromofor. Na řadě studií byl prokázán signifikantní efekt pulzních barvivových laserů (585 nm) na zlepšení textury, povrchu, barvy, vyvýšení i dyssestezi keloidních a hypertrofických jizev, který přetrval minimálně 6 měsíců od ošetření (28). Histologicky byl prokázán úbytek mastocytů (3).

### Pulzní barvivové lasery

I přes dobré klinické výsledky při ošetřování hypertrofických a keloidních jizev prokázané řadou studií, není stále jednotný názor na přesný mechanismus ovlivňování jizev. Předpokládá se vliv tkáňové hypoxie, zahřátí kolagenových vláken, selektivního ovlivnění prokrvení, ovlivnění mastocytů, změn hladin neuropeptidu Y, substance P, CGRP (calcitonin gene-related peptid) a následného ovlivnění metabolizmu kolagenu a jeho remodelace. Energie laserového záření pulzních barvivových laserů o vlnové délce 585–595 nm se akumuluje v hemoglobinu a způsobuje koagulační nekrózu. Díky tomu dochází k hypoperfuzi, tkáňové hypoxii a následné novotvorbě kolagenu. Zahřátím kolagenových vláken dojde k disociaci disulfidových můstků, vzniků fragmentů kola-

genu a ovlivnění aktivity fibroblastů. Některé další studie předpokládají ovlivnění keloidních jizev přes indukci apoptózy pomocí extracelulární kinázy (ERK) a MAP proteinu (p 38 mitogen-activated protein), snížením exprese TGF- $\beta$ 1, což je dáváno do souvislosti se zvýšením aktivity MMP-13 (kolagenáza-3) (29,30). Vzhledem k nízké vaskularizaci keloidních jizev oproti jizvám hypertrofickým, je efekt pulzních barvivových laserů u keloidních jizev menší. Nejčastějšími vedlejšími účinky po ošetření keloidních či hypertrofických jizev pulzními barvivovými lasery jsou pooperační purpura, hyperpigmentace, přechodné hypopigmentace a vznik puchýřů. Dalšími možnostmi ošetření hypertrofických a keloidních jizev, které se v současné době objevují v jednotlivých studiích je použití radiofrekvence a fokusovaného ultrazvuku říz rázové vlny.

### Léčba strií

Při ošetřování strií se doporučuje užití pulzních barvivových laserů. Velmi dobré zkušenosti jsou s ošetřováním strií frakcionovanými ablačními či neablačními lasery (31).

### Léčba atrofických jizev

Jedinou možností ovlivnění atrofických jizev byla v minulosti dermabraze a aplikace výplňových materiálů. V současné době existuje řada dalších terapeutických možností jejich ovlivnění. Nejčastěji léčenými atrofickými jizvami jsou jizvy po akné lokalizované v obličeji.

### Chemický peeling

Princip chemického peelingu spočívá v aplikaci různých chemických substancí, které mají schopnost odložit povrchové vrstvy kůže a urychlit proces hojení. Pokud jde o ovlivnění jizev po akné, nejlepší efekty jsou dosahovány u makulárních (boxcar) jizev. Nejčastěji se používají AHA kyseliny (alfa-hydroxykyseliny), patří mezi ně ky selina glykolová a mléčná. Dále BHA (beta-hydroxykyseliny), zástupcem je kyselina salicylová. PHA jsou polyhydroxykyseliny, zástupcem je glukonolakton a kyselina laktobionová. Souhrnně se označují jako „ovocné kyseliny“, protože mnohé z nich se vyskytují v ovoci.

Kyselina glykolová je nejznámější a nejpoužívanější. Získává se z cukrové třtiny, vyskytuje se mimo jiné v ananasu a žlutém melounu. Používá se v koncentracích od 15 do 70 %. V nízkých koncentracích způsobuje rozvolnění a urychlení deskvamace povrchovým keratinocytů. Ve vysokých koncentracích způsobuje epidermolýzu. Zvyšuje sekreci IL-6 (interleukin 6) a tím zvyšuje expresi genů pro dermální kolagen a kyselinu hyaluronovou. Nejběžnějším terapeutickým schématem při ovlivňování jizev je 5 ošetření 70% kyselinou glykolovou každé dva týdny.

Kyselina salicylová je na rozdíl od AHA kyselin rozpustná v tucích a proto se využívá zejména na ošetřování pletí

se sklonem k tvorbě akné. Nejúčinnější koncentrace na ovlivnění jizev po akné je o 30%. Aplikační schéma je 3–5 sezení každé 3–4 týdny.

Jessnerovo činidlo se používá k povrchovému či středně hlubokému peelingu. Skládá ze salicylové kyseliny (14 g), rezorcinolu (14 g) a mléčné kyseliny 85% (14 g) rozpuštěné ve 100 ml etanolu. Rezorcinol je strukturálně i funkčně shodný jako fenol. Dochází k narušení slabých vodíkových vazev v keratinu. Kyselina mléčná způsobuje odložení a deskvamaci stratum korneum (32).

Peeling pomocí kyseliny trichloroctové (TCA) byl poprvé popsán německým dermatologem (P.G. Unna) v roce 1882. Kyselina trichloroctová (TCA) se používá k povrchovému a středně hlubokému peelingu buď samostatně, nebo v kombinaci s dalšími přípravky. Hloubku průniku lze vizualizovat přídavkem modrého barviva – tzv. Blue peeling. TCA nemá systémovou toxicitu, ale stále je diskutovaná možnost produkce chloroformu (B). Po aplikaci na kůži dochází k tzv. keratokoagulaci, která je snadno pozorovatelná zbělením povrchové vrstvy kůže. TCA v koncentraci 10 %–20 % se používá na jemný superficiální peeling bez penetrace pod stratum granulosum. V koncentraci 25 %–35 % proniká celou tloušťkou epidermis. 40 %–50 % koncentrace již zasahuje do papilární dermis a 50 % koncentrace TCA zasahuje až do retikulární dermis. Opatrnost je třeba při použití koncentrací vyšších než 35 %, protože může vzniknout nepředvídatelné jizvení. Existuje však metoda tzv. TCA CROSS, kdy se používá vysokých koncentrací TCA pouze na jednotlivé izolované icepick jizvy (8).

Kyselina pyrohroznová je alfa ketokyselina s keratolytickými, antimikrobiálními a sebostatickými účinky. Podporuje novotvorbu kolagenu a vznik elastických vláken. Používá se v 40 %–70 % koncentraci pro ovlivnění mírných atrofických jizev, zejména po akné (8).

### Dermabraze, mikrodermabraze

Jedná se o resurfacingové metody, kdy principem je mechanické odstranění poškozené kůže s cílem podpořit reepitelizaci. Dermabraze zcela odstraňuje epidermis a proniká až na úroveň papilární nebo retikulární dermis. Dochází k přestavbě strukturálních proteinů kůže. Mikrodermabraze je více povrchní, odstraňuje pouze povrchové vrstvy epidermis, urychluje přirozený proces exfoliace. Obě techniky jsou zvláště účinné v léčbě jizev. Jednotlivé vrstvy kůže se odstraňují pomocí rotujícího jemného brusného kotouče (8). Dermabraze nelze použít v oblasti s tenkou kůží a má vysoké riziko vzniku hypopigmentací a fibrózy.

### Chirurgické metody

Své místo při ošetřování zejména hlubokých či rozsáhlých atrofických jizev má excize jizev, podříznutí jizev či autologní transplantace. Rozsáhlější plasticko-chirurgické kožní

přenosy se provádějí zejména v léčbě nestabilních jizev po rentgenovém záření a u chronických běrcových vředů. Mohou se také využít při korekci jizev po odstraňování velkých pigmentových něvů a vzácně u některých případů odstraňování tetování.

### **Transplantace tuku**

Tuk je snadno dostupný materiál, dobře tolerovatelný a bez výskytu nežádoucích účinků. Technika transplantace tuku má dvě části, odběr vlastního tuku (nejčastěji liposukčně) a následné umístění tuku na nové místo. Při korekci jizev se tuk aplikuje pod místa atrofie.

### **Tkáňové augmentace, fillery**

Dermální aplikace kolagenu, tuku či fibrinu vede většinou pouze k přechodným zlepšením. Injekční aplikace nevstřebatelných preparátů jako je silikon vede ke zvýšenému riziku vzniku granulomů a migraci materiálu. V současné době je pro svou bezpečnost doporučována aplikace kyseliny hyaluronové.

### **Rollery (dermarollery)**

Rollery jsou malé válečky, které jsou osazeny mikrojechlami o určité tloušťce, hustotě a délce. Pomocí těchto rollerů se za sterilních kautel a po použití lokální anestezie propichuje kůže pomocí válcování rolleru v místě atrofických jizev. Při terapii jizev by měly jehly pronikat 1,5 až 2 mm do dermis. Po ošetření dochází k drobnému přechodnému krvácení. V kůži vznikají mikrohematomy, které iniciují uvolňování a produkci složité kaskády růstových faktorů, jejímž výsledkem je produkce nového kolagenu. Na histologických řezech se prokazuje ztluštění kůže a dramatický nárůst nových kolagenových a elastinových vláken. Efekt je viditelný nejdříve za 6 týdnů, ale plný účinek může nastoupit až za 3 měsíce. Kožní textura se postupně vyhlazuje po dobu 12 měsíců. Většina pacientů potřebuje zhruba tři ošetření po 4 týdnech. Tato metoda má výrazně nižší riziko vzniku pozánetlivé hyperpigmentace než jiné metody (dermabraze, lasery...). Kontraindikace je nasazená antikoagulační terapie, aktivní kožní infekce, injekční výplně v předchozích šesti měsících v ošetřovaném místě a tendence ke vzniku hypertrofických nebo keloidních jizev.

### **Ablační lasery**

„Zlatým standardem“ pro ošetření atrofických jizev na obličeji se stal po dlouhá léta výbrus CO2 nebo Er:YAG laserem. Studie uvádí zhruba 50–80 % zlepšení textury pleti po tomto ošetření (8). Díky selektivní absorpcí ve vodě je efekt ablačních laserů reprodukovatelný, odhadnutelný a dobré ovlivnitelný na rozdíl od dermabraze. Působení Er:YAG laseru díky vyšší absorpcí ve vodě má téměř pouze ablační efekt. CO2 laser má nižší absorpcí ve

vodě a tudíž, jak ablační efekt, tak denaturuje okolní tkáň a termálně stimuluje kůži k produkci kolagenu a dalších proteinů. Dnes existují moderní Er:YAG lasery, které díky prodloženému pulzu se ve výsledku blíží CO2 laserům. Laserové ošetření je efektivní, avšak nese s sebou řadu rizik od přetravajícího erytému, bakteriálních či virových komplikací, hyper či hypopigmentací až po vznik plošných jizev. Minimálně rok by již nemělo být přítomno aktivní akné. Kontraindikací je perorální užívání retinoidů v kratší době než jeden rok a sklon k hypertrofickým či keloidním jizvám. Ošetření se provádí v celkové anestézii a doba rekovalessence se počítá na týdny. Obtížně se ošetřují oblasti s tenkou kůží jako je oblast v okolí očí, dekolte, dorza rukou apod. Byla proto snaha o nalezení nových metod, obdobně efektivních, ale s menšími riziky a kratší dobou rekovalessence. Tyto všechny požadavky splňují frakcionované lasery. Pracují na principu frakční fototermolózy. Laserový paprsek je rozštěpen do mnoha tenkých paprsků, které jsou schopny pronikat hluboko do kůže a vytvářejí zde sloupce termálního poškození, které se v literatuře označují zkratkou MTZ (microscopic thermal zones). V okolí MTZ je ponechána oblast nepoškozené tkáně, což velmi výrazně urychluje hojení. Díky této technologii je dosahováno efektu téměř srovnatelného s klasickým resurfacingem avšak s minimální dobou hojení a minimálními riziky, avšak je třeba větší počet ošetření.

### **Neablační lasery**

K remodelaci jizev se užívají i neinvazivní metody, které téměř nepotřebují žádnou rekovalessenci. Tyto lasery neodstraňují jednotlivé vrstvy kůže, stimulují novotvorbu kolagenu a vypínají pleť. Nevýhodou je nutnost řady opakování, velmi pozvolně nastupující efekt, výhodou již výše zmíněná nulová rekovalessence. Nejrozšířenější je ošetřování Nd:YAG lasery, Er:Glass a diodovými lasery. Většina těchto laserů existuje i ve frakční variantě.

### **Radiofrekvence**

Radiofrekvence (RF) je vysokofrekvenční elektromagnetická energie s termálními účinky na tkáň. Radiofrekvenční proudy jsou střídavé proudy s frekvencí nad 100 kHz. Základem této metody je změna polarity elektrod přístroje vyvolávající pohyb nabitéch částic tkáně, kdy se záporné a kladné částice pohybují k opačnému pólu elektrody a vzniká třecí teplo. Při hojení mikroskopických dermálních a subdermálních lézí dochází k remodelaci kůže a novotvorbě kolagenových vláken. Efekt remodelace je patrný ještě po dobu 3 až 6 měsíců po ošetření. Existuje jak neablační tak ablační frakcionované ošetření (obdobně jako u laserů). Frakční ablační radiofrekvence má menší ablační působení a větší a hlubší zónu termální denaturace a stimulace na rozdíl od frakčních ablačních laserů.

## Budoucnost

U rozsáhlých jizevnatých poškození, která vznikají velmi často jako následek popálenin, se vývoj orientuje na genetické inženýrství a kultivaci vlastní kůže či jednotlivých kožních struktur. Zcela inovativním nápadem, který již má prvotní laboratorní zkoušky za sebou, je implantace drob-

ných mikroskopických štěpů plné kůže do oblasti jizev. Jedná se o malé sloupce normální kůže z odběrového místa implantované do místa jizev. Výhodou je žádná jizva v odběrové části a postupně se regredující jizva v části implantované. Čas ukáže efektivitu a následnou klinickou aplikovatelnost této metody. Zatím se jeví jako velmi nadějná.

## Literatura

1. Clark RAF. Biology of dermal wound repair. *Dermatol Clin* 1993; 11:647–666.
2. Kauvar ANB, Hruza GJ. Principles and practices in cutaneous laser surgery, Taylor and Francis Group, Canada, 2005: 619–635.
3. Klauzová K. Jizvy. *Interní Med*, 2008, 10(11): 522–525.
4. Nouri K, Vidulich K, Rivas MP. Lasers for scars: a review, *J Cosmet Dermat*, 2008, 4:14–22.
5. Zuber TJ, Dewitt DE. Earlobe keloids. *Am Fam Physician* 1994;49: 1835–41.
6. English RS, Shenefelt PD. Keloids and hypertrophic scars, *Dermatol Surg* 1999;25:631–638.
7. Bouzari N, Davis SC, Nouri K. Laser treatment of keloids and hypertrophic scars, *International Journal of Dermatology*, 2007, 46:80–88.
8. Fabbrocini G, Annunziata MC, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello MC, Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment, *Dermatol Res Pract*. 2010;2010:893080. Epub 2010 Oct 14.
9. Burton JL, Lovel CR, Disorder of connective tissue, Striae. Rook, Wilkinson, Ebling, *Textbook of Dermatology* 6 th Edition, Vol. 3, Blackwell Science Ed. Oxford, 1998:2008–9.
10. Kauh YC, Rouda S, Mondragon G, Major suppression of pro-alpha 1 (I) type I collagen gene expression in the dermis after keloid excision and immediate intrawound injection of triamcinolone acetonide. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:586–9.
11. O'Sullivan ST, O'Shaughnessy M, O'Connor TPF. Aetiology and management of hypertrophic scars and keloids, *Ann R Coll Surg Engl*, 1996, 78:168–175.
12. Aggarwal H. Treatment of keloids and hypertrophic scars using bleom, *J Cosmet Dermat*, 2008, 7:43–49
13. Klauzová K. Současné možnosti rejuvenace, *Lékařské listy* 2010(19), 21.
14. Viktorinová M., Přehled lokálních kortikosteroidů v dermatologii 1. Možnost léčby kožních chorob kortikosteroidnímu externu. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 202–210
15. Manuskiatti W, Fitzpatrick RE. Treatment response of keloidal and hypertrophic sternotomy scars. Comparison among intralesional corticosteroids, 5-fluorouracil, and 585-nm flash-pumped pulsed dye laser treatments, *Arch Dermatol* 2002, 138:1149–1155.
16. Lüllmann H, Mohr K, Wehling M, Wenke M, Mühlbachová E, Farmakologie a toxikologie, Grada Publishing a.s., 2004, 555–556, ISBN 8024708361, 9788024708362
17. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006 Dec, 55(6): 1024–1031.
18. Korandová H, Imiquimod v terapii kožních onemocnění, *Dermatol. praxi* 2007; 1(4): 188–190.
19. Farahnaz FN, Jamshid N, Koroush A. Comparison of therapeutic response of keloids and hypertrophic scars to cryotherapy plus intralesional steroid and bleomycin tattoo. *Indian J Dermatol* 2005;50:129–32.
20. Krhut J, Botulotoxin – struktura, mechanizmus účinku a klinické použití, *Urolog. pro Praxi*, 2006; 5: 278–282.
21. Gassner H, Sherris D, Otley C, Treatment of Facial Wounds with Botulinum Toxin A Improves Cosmetic Outcome in Primates, *Plastic & Reconstructive Surgery: Volume 105(6) May 2000 pp 1948–1953*
22. Krajcová M, Kučerová R, Ph.D., Urbánek J. Kryoterapie a její využití v léčbě keloidních jizev. *Dermatol. praxi* 2008; 2(2): 94–95.
23. Borok TL, Bray M, Sinclair J, Plafker J, Labirth L, Rollins C. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:865–70.
24. Klumper DI, Murray JC, Anscher M. Keloids treated with excisions followed by radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:225–31.
25. Darzi MA, Chowdri NA, Kaul SK, Kahn M. Evaluation of various methods of treating keloids and hypertrophic scars: 10 year followup study. *Br J Plast Surg* 1992;45:374–9.
26. Kovalie JJ, Perez CA. Radiation therapy following keloidectomy. A 20 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:77–80.
27. Escarmant P, Zimmermann S, Amar A, et al. The treatment of 783 keloid scars by iridium 192 interstitial irradiation after surgical excision. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:245–51.
28. Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of scars. *Dermatol Surg*. 1995, 21:685–687.
29. Kuo YR, Wu WS, Jeng SF, et al. Activation of ERK and p38 kinase mediated keloid fibroblast apoptosis after flashlamp pulsed-dye laser treatment. *Lasers Surg Med* 2005; 36:31–37.
30. Younai S, Nicther LS, Wellisz T, et al. Modulation of collagen synthesis by transforming growth factor-β in keloid and hypertrophic scar fibroblasts. *Ann Plast Surg* 1994; 33: 148–151.
31. Adatto MA, Deprez P. Striae treated by a novel combination treatment – sand abrasion and a patent mixture containing 15% trichloracetic acid followed by 6–24 hrs of a patent cream under plastic occlusion, *J Cosmet Dermat*, 2004, 2:61–67.
32. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, *Textbook of Dermatology*, Blackwell Scientific, Oxford, UK, 1972.

# Strataderm®

## Gel k léčbě jizev

Prokazatelně  
**účinný**



Jizvy na hrudníku po operativním zákroku. Levá jizva zůstala neléčena. Pravá jizva po dvouměsíční léčbě gellem **Strataderm®**.



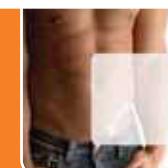
Jizva na hlavě po úrazu. Vlevo jizva před zahájením léčby, vpravo jizva po tříměsíční léčbě gellem **Strataderm®**.

**NOVINKA**

## Gel pro léčbu starých i nových jizev

Změkčuje a vyhlazuje jizvy  
Zmírňuje svědění, puntí a bolest v jizvě  
Snižuje zarudnutí

- Rychleschnoucí, nelepící, průhledný silikonový gel
- Prevence vzniku a léčba keloidních a hypertrofických jizev
- Vhodné i pro děti a citlivou pokožku



Zdravotnický prostředek C €

Žádejte ve Vaší lékárně. Dostupný i bez lékařského předpisu.

Výrobce: Stratpharma AG, CH 4051 Basilej, Švýcarsko

Výhradní distributor pro ČR a SR: Axonia, a. s., Obrovského 644/3, 141 00 Praha 4

[www.strataderm.com](http://www.strataderm.com) | [www.axonia.cz](http://www.axonia.cz)



# Hypertrofické a keloidní jizvy pohledem dermatologa

MUDr. Radek Litvik, MUDr. Yvetta Vantuchová, Ph.D.

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava

## **Definice, etiopatogeneza a epidemiologie**

Hypertrofické a keloidní jizvy lze definovat jako odchylky od typického hojení ran. Anabolické a katabolické procesy v ráně s fyziologickým hojením dosáhnou rovnováhy přibližně za 6–8 týdnů po původním poranění. V této fázi hojení rány je pevnost jizvy přibližně 30–40 %. S vyzráváním jizvy v čase se pevnost jizvy v tahu zvyšuje v důsledku postupného zesíťování kolagenních vláken přičními vazbami. Pokud dojde k poruše rovnováhy mezi anabolickou a katabolickou fází tvorby jizvy, vytváří se větší množství kolagenu, zejména kolagenu I a III, které není degradováno, a jizva roste ve všech směrech. Jizva se pak vyvýšuje nad kožní povrch a zůstává více prokrená. Nadměrné množství fibrózní tkáně je označováno termínem hypertrofická a keloidní jizva.

Přesný mechanismus vzniku hypertrofických a keloidních jizev zůstává nadále neobjasněn. Nicméně zvýšená prevalence keloidních jizev u osob se zvýšenou kožní pigmentací podporuje význam genetické podstaty nebo alespoň genetické souvislosti tohoto výsledného stavu hojení kůže. Traumata kůže, jak fyzikální (např. piercing ušního lalúčku, chirurgický zárok) tak patologická (např. akné, plané neštovice), jsou primární příčinou vzniku hypertrofické či keloidní jizvy. Přítomnost cizích látek, infekce, hematomu nebo zvýšeného napětí kůže v místě sutury rány může také přispět ke tvorbě hypertrofických a keloidních jizev. V literatuře byly popsány případy i spontánního vzniku keloidních jizev.

Keloidními jizvami je postižen pouze člověk. Byly popsány oba typy dědičnosti, jak dominantní, tak recessivní, a asociace keloidních jizev s HLA-B14, HLA-B21, HLA-Bw16, HLA-Bw35, HLA-DR5, HLA-DQw3 a krevní skupinou A. Nejvyšší incidence keloidních jizev je u osob ve věku od 10 do 30 let, postižena jsou obě pohlaví stejně. Keloidní jizvy jsou častější u etnika s vyšším fototypem, kavkazská rasa je postižena méně často.

## **Klinický nález, diagnostika a diferenciální diagnostika**

Keloidní jizvy představují nadměrný růst jizevnaté tkáně, obvykle v oblastech předchozího traumatu. Tyto jizvy se šíří do okolí oblasti poškození a vyčnívají nad úroveň okolní kůže. Přesahují tedy hranice původní rány (chirurgického

zátkoru), obvykle spontánně neregredují a mají tendenci recidivovat po opakování vyříznutí. Hypertrofické jizvy jsou charakterizovány jako klobáskovité, vyvýšené fibrózní léze, které obvykle neexpandují za hranice původního zranění a mohou spontánně během 12–24 měsíců zregredovat, i když regrese nemusí být kompletní. Hypertrofické a keloidní jizvy obvykle nepůsobí, kromě kosmetického diskomfortu, svým nositelům větší potíže. Vzácně pacienti popisují pocit bolestivosti, svědění či pálení.

V diferenciální diagnostice je nutno odlišit především dermatofibrom (tuhá, polokulovitá papule barvy kůže nebo nahnedlé barvy) a dermatofibrosarkom (projev napodobující keloidní jizvu, za kterou bývá často zaměněn). V obou případech pomůže histologické vyšetření odlišit tyto nosologické jednotky.

Diagnóza je obvykle založena na klinickém nálezu. Tíži klinického stavu jizvy lze skrobat podle nejrůznějších klasifikací jizev, v praxi se nejčastěji používá klasifikace z Vancouveru (tzv. Vancouver Scar Classification). V nejistých případech může potvrdit diagnózu biopsie.

V dermatohistopatologickém obraze jsou pro keloidy typická nadměrná depozita kolagenu v dermis, jejichž strukturální jednotkou jsou uzly kolagenu. Tyto uzly mají velké množství silně aktivních fibroblastů, bohatou vaskularizaci a vysoký obsah mezenchymálních buněk.

## **Léčba**

K výběru vhodné terapie musíme zvážit charakter, umístění, velikost a hloubku jizvy, věk pacienta a eventuální odpověď na předchozí léčbu. Léčba hypertrofických a keloidních jizev zahrnuje aplikaci okluzivních či semiokluzivních silikonových obvazů, kompresivní terapii, intralezionální aplikaci kortikosteroidů, 5-fluorouracilu (5-FU), bleomycinu, doxorubicinu či interferonů (IFN), promražení jizvy tekutým dusíkem, excizi jizvy či radioterapii. Lokálně lze také aplikovat verapamil, kyselinu retinovou, imiquimod či takrolimus a mnoho dalších látek.

Velmi slibné výsledky v léčbě hypertrofických a keloidních jizev vykazují antiangiogenní faktory, jako jsou inhibitory vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) bevacizumab či deriváty transformujícího růstového faktoru (TGF)- $\beta$ 3 a rekombinantní lidské interleukiny (rhIL-10), které účinně snižují syntézu kolagenu.

Velmi významnou součástí terapie hypertrofických a keloidních jizev je prevence. Je nezbytné pečlivě indikovat kosmetické chirurgické zádky u pacientů se sklonem k těmto druhům jizev. Sutura rány by měla vykazovat co nejmenší napětí, řezy by neměly překročit kloubní prostory. Všechny zádky by měly být realizovány ve směru štěpitelnosti kůže.

Léčba silikonovými náplastmi/fóliemi se využívá k léčbě jizev od roku 1982, klinická účinnost a bezpečnost byla prokázána mnohými studiemi, přičemž od roku 1994 je jednoznačně potvrzeno, že použití silikonových náplastí má významný preventivní efekt při vzniku keloidu, pokud se aplikuje následně po chirurgickém či laserovém ošetření jizvy. Léčba **okluzivními silikonovými tlakovými náplastmi/fóliemi** 24 hodin denně po dobu až 12 měsíců vedla k významnému zlepšení vzhledu jizev u 34 % pacientů, k mírnému zlepšení u 37,5 % pacientů, a u 28 % pacientů se neprokázalo žádné nebo nepatrné zlepšení.

Pacienti léčeni semipermeabilními, **semiokluzivními silikonovými obvazy** ve formě gelu po dobu 8 týdnů zaznamenali až v 85 % případů oploštování jizev. Přesný mechanismus účinku silikonového gelu není znám, semiokluzivní vlastnosti silikonového gelu snižují transepidermální ztráty vody, zvyšuje se tak hydratace jizvy, je rovněž obnovena hydratace keratinocytů s produkcí keratinocytárních růstových faktorů, které utlumí nadměrnou tvorbu extracelulární matrix a kolagenu v jizvě. U pacientů po excisi hypertrofické a/nebo keloidní jizvy byl semipermeabilní silikonový gel aplikován preventivně k zábraně vzniku abnormální jizvy. Abnormální jizva vznikla pouze u 36 % pacientů léčených silikonovým gelem vs. 83 % pacientů léčených placebem.

**Kompresní terapie** má efekt na ztenčování kůže a snížení soudržnosti kolagenových vláken, které bylo u hypertrofických jizev ošetřených tlakem opakovaně prokázáno elektronovým mikroskopem. Kompresivní léčba zahrnuje bodovou kompresi jizvy v kombinaci s elastickými adhezivními obvazy ze spandexu nebo elastanu.

**Intralezionální kortikosteroidy** ovlivňují nadměrné jizvení snížením syntézy kolagenu, změnou v syntéze glykosaminoglykanů a sníženou produkci prozánětlivých mediátorů fibroblastů při hojení jizvou. Nejčastěji používaným kortikosteroidem je triamcinolon acetonid (TCA) v koncentraci 10–40 mg/ml podávaný intralezionálně ve 4–6denních intervalech. Intralezionální terapie kortikosteroidy je využívaná buď samostatně nebo v kombinaci s excizí keloidní jizvy. Odpověď na terapii se pohybuje mezi 50–100 %, přičemž recidivy jsou popisovány u 9–50 % zcela zhojených jizev. Mezi komplikace léčby kortikosteroidy patří atrofie kůže, telangiaktázie a pigmentové změny.

Nové možnosti léčby hypertrofických a keloidních jizev zahrnují intralezionálně aplikované interferony (IFN), 5-FU, doxorubicin a verapamil. **Terapie interferony** vede ke snížení produkce kolagenu typu I, III a VI ve fibroblastech keloidních jizev. IFN $\alpha$  a IFN $\beta$  rovněž snižují produkci glykosaminoglykanů (GAG) ve fibroblastech, které tvoří lešení pro ukládání dermálního kolagenu. Interferony aplikované injekčně do sutury po excizi keloidu působí profylakticky a redukuje počty recidiv keloidních jizev. Berman a Flores prokázali na souboru 124 keloidních jizev statisticky významné snížení recidiv keloidů po pooperační injekční aplikaci interferonu alfa-2b (18 %) ve srovnání se samotnou excizí keloidní jizvy (51,1 %) a intralezionální aplikací TCA (58,4 %).

**Intralezionálně aplikovaný 5-FU**, analog pyrimidinu s antimetabolickou aktivitou, inhibuje proliferaci fibroblastů v tkáňové kultuře a redukuje tak pooperační jizvení. V retrospektivní studii zahrnující 1000 pacientů s hypertrofickými a keloidními jizvami sledovanými až 9 let od ukončené terapie bylo zjištěno, že nejúčinnějším terapeutickým režimem v léčbě abnormálních jizev je kombinovaná terapie 0,1 ml TCA (10 mg/ml) a 0,9 ml 5-FU (50 mg/ml) podávaná až 3× týdně intralezionálně do jizvy.

**Intralezionálně aplikovaný doxorubicin** (adriamycin) v koncentraci 1,5 IU/ml irreverzibilně inaktivuje prolyl-4-hydroxylázu ve fibroblastech a inhibuje tak kompletování  $\alpha$ -řetězců kolagenu. K celkové regresi keloidní jizvy dochází v 84 % případů.

**Intralezionálně podaný verapamil**, blokátor kalciového kanálu, inhibuje syntézu a sekreci molekul extracelulární matrix dermis (kolagen, GAG, fibronektin). Po chirurgickém odstranění jizvy lze intralezionálně aplikovat verapamil v dávce 2,5 mg/ml v pěti sezeních, ke zlepšení vzhledu keloidní jizvy dochází v 54 % případů.

Lokálně aplikované **deriváty kyseliny retinové** snižují syntézu tonofilament a keratohyalinu, zvyšují produkci glykosaminoglykanů, zvyšují růst epidermálních buněk, inhibují syntézu DNA a ovlivňují metabolismus kolagenu. In vivo aplikace 0,05% kyseliny retinové vede k redukci rozsahu hypertrofické jizvy u 50–100 % léčených pacientů a k redukci rozsahu keloidní jizvy u méně než 20 % léčených pacientů.

Dále lze experimentálně v léčbě hypertrofických a keloidních jizev využít imiquimod, takrolimus, lidský rekombinantrní TGF- $\beta$ 3 (avotermin) a lidský rekombinantrní IL-10. Všechny tyto lokálně podané látky v experimentu snižují následné jizvení po chirurgických zádkách.

Použití **radioterapie** v léčbě keloidů zůstává nadále kontroverzní, ačkoliv mnohé studie prokázaly účinnost této modality léčby se snížením počtu recidiv keloidních jizev. Podle srovnávacích studií je prokázáno, že poměr recidiv keloidních jizev je závislý na dávce radioterapie. Vyšší

počet recidiv vykázali pacienti léčení celkovou dávkou radioterapie menší než 12 Gy, proto by měla po chirurgické excizi jizvy následovat frakcionovaná radioterapie do celkové dávky minimálně 12 Gy.

**Kryochirurgická média** (tekutý dusík) ovlivňují mikrovaskularizaci jizvy a způsobují poškození buněk cestou tvorby intracelulárních krystalů, které navodí tkáňovou anoxii. Obecně jsou k dosažení požadovaného efektu užívány jeden až tři mrazící-rozehřívací cykly, každý trvající 10–30 sekund. Léčbu je nutné opakovat každých 20–30 dní. V monoterapii kryodestrukce keloidních jizev vede k úplnému odstranění keloidní jizvy bez recidiv u 51–74 % pacientů (sledování 30 měsíců od zhojení).

Vzhled jizvy lze také úspěšně korigovat **laserovými zákroky** (ablativní a cévní lasery), fotodynamickou terapií (PDT) a intenzivním pulzním světlem (IPL). IPL je účinné ve zlepšování vzhledu hypertrofických a keloidních jizev bez ohledu na jejich původ. Erol hodnotil hypertrofické a keloidní jizvy u 109 pacientů ošetřených IPL ve 2–4 týdenních intervalech s průměrným počtem ošetření 8. Celkové klinické zlepšení bylo zaznamenáno u většiny pacientů (92,5 %), léčba vedla k omezení výšky, zmenšení tuhosti a zmírnění zarudnutí jizvy.

**Fototerapie ultrafialovým zářením A** (UVA-1, 340–400 nm) je úspěšně využívána k léčbě lokalizované a systémové sklerodermie indukcí kolagenázy I (matrix metaloproteinázy I) produkované fibroblasty. Na zvířecích modelech bylo prokázáno významné snížení tloušťky jizvy a obsahu kolagenu v jizvách ozářených UVA-1 zářením.

Možná je rovněž **excize** keloidní jizvy. Zásady fyziologického operování s pečlivou suturou pod minimálním napětím a tahem okrajů souběžně s liniemi štěpitelnosti

kůže minimalizují riziko rozvoje keloidní jizvy. Pokud je to nutné, je vždy volen vnitřní steh (sutura po vrstvách kůže) redukující tah v ráně. V průběhu bezprostředního pooperačního období je vhodné používat tlakové obvazy a pomůcky u pacientů, u kterých se vyskytuje hypertrofické a keloidní jizvy v anamnéze. Snížený počet recidiv keloidních jizev je udáván po excizi jizvy kombinované s jinou pooperační metodou: radioterapií, intralezionální aplikací IFN, kortikosteroidu či 5-FU. Je prokázáno, že samostatná chirurgická excize vede k recidivě keloidní jizvy ve 45–100 % případů a neměla by proto být jako monoterapie v léčbě keloidních jizev používána.

## Závěr

Hypertrofické a keloidní jizvy představují typy abnormální jizvy s nadprodukcí kolagenu, které činí svým nositelům významné kosmetické obtíže. V praxi se používají nejrůznější metody, které korigují vzhled jizvy. Nejedná se o léčebné metody v pravém slova smyslu, neboť jizva nikdy nevymizí. Léčebnými modalitami se snažíme o co nejlepší kosmetický vzhled stávající abnormální jizvy. V přehledu byly popsány metody, jejichž výběr závisí na zkušenostech ošetřujícího personálu a charakteru, lokalizaci a velikosti jizvy, věku pacienta a eventuelní odpovědi na předchozí léčbu. Jsou zmíněny preventivní opatření fyziologického operování, které minimalizují výskyt hypertrofických a keloidních jizev. Velmi významnou metodou „léčby“ hypertrofických a keloidních jizev je aplikace semiokluzivního silikonového gelu, který významně snižuje riziko rekurence výše popsaných abnormálních jizev po chirurgickém zákroku.

## Literatura

- Borgognoni L. Biological effects of silicone gel sheeting. *Wound Repair Regen.* 2002 Mar-Apr;10(2):118–21.
- English RS, Shenefelt PD. Keloids and hypertrophic scars. *Dermatol Surg.* 1999 Aug;25(8):631–8.
- Fulton JE Jr. Silicone gel sheeting for the prevention and management of evolving hypertrophic and keloid scars. *Dermatol Surg.* 1995 Nov;21(11):947–51.
- Gold MH, Foster TD, Adair MA, Burlison K, Lewis T. Prevention of hypertrophic scars and keloids by the prophylactic use of topical silicone gel sheets following a surgical procedure in an office setting. *Dermatol Surg.* 2001 Jul;27(7):641–4.
- Hanasono MM, Lum J, Carroll LA, Mikulec AA, Koch RJ. The effect of silicone gel on basic fibroblast growth factor levels in fibroblast cell culture. *Arch Facial Plast Surg.* 2004 Mar-Apr;6(2):88–93.
- Mercer NS. Silicone gel in the treatment of keloid scars. *Br J Plast Surg.* 1989 Jan;42(1):83–7.
- Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH, Hobbs FD, Ramelet AA, Shakespeare PG, Stella M, Téot L, Wood FM, Ziegler UE; International Advisory Panel on Scar Management. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg.* 2002 Aug;110(2):560–71.
- Robles DT, Moore E, Draznin M, Berg D. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J.* 2007 Jul 13;13(3):9.
- Rulcová J. Keloidní jizva – nežádoucí výsledný stav zhojení. Hojení ran 2010, 3: 4–10.
- Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: a review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Feb;46 (2 Suppl.):S63–97.



# Sanagel Plus

HOJENÍ SLIZNIC S LOKÁLNÍM ANESTETIKEM

OKAMŽITÁ  
ÚLEVA  
PŘI SVĚDĚNÍ  
A BOLESTI  
(lidokain)

BAKTERICIDNÍ,  
VIROCIDNÍ  
A FUNGICIDNÍ  
ÚČINEK  
(silbiol)

PODPORA  
REGENERACE  
EPITELU  
(metyluracil)



## HOJENÍ SLIZNIC S LOKÁLNÍM ANESTETIKEM

SVĚDĚNÍ A BOLESTI POCHVY A VULVY

BOLESTIVÁ POSTIŽENÍ KONEČNÍKU

HERPETICKÝ VÝSEV V OBLASTI GENITÁLU

**Složení:** D-pantenol, silbiol, lidokain,  $\alpha$ -tokoferol, lecitin, methyluracil, metylparahydroxybenzoát, propylparahydroxybenzoát, trolamin, karbomer, etanol, čištěná voda.

**Působení:** Složky gelu podporují regeneraci a epitelizaci tkání; má změkčující účinek a mírně protizánětlivé působení.

**Způsob použití:** Aplikujte na postiženou oblast 3-4krát denně.

# Lékařské využití silbiolu

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. & 3. LF UK, Praha

Silbiol je biologicky aktivní látka s antibakteriálním a antivirovým účinkem; v České republice představuje hlavní součást zdravotnických prostředků Sanigel Plus, Stomagel Plus a Mentosil. Jelikož silbiol vykazuje baktericidní aktivitu proti Gram-pozitivním organismům a potlačuje růst plísňe *Candida albicans*, uvedené přípravky jsou využívány především u infekčních onemocnění dutiny ústní, urogenitálního systému či u akutních infekcí postihujících horní dýchací cesty; v zahraničí se s ním však můžeme setkat i v kosmetickém průmyslu.

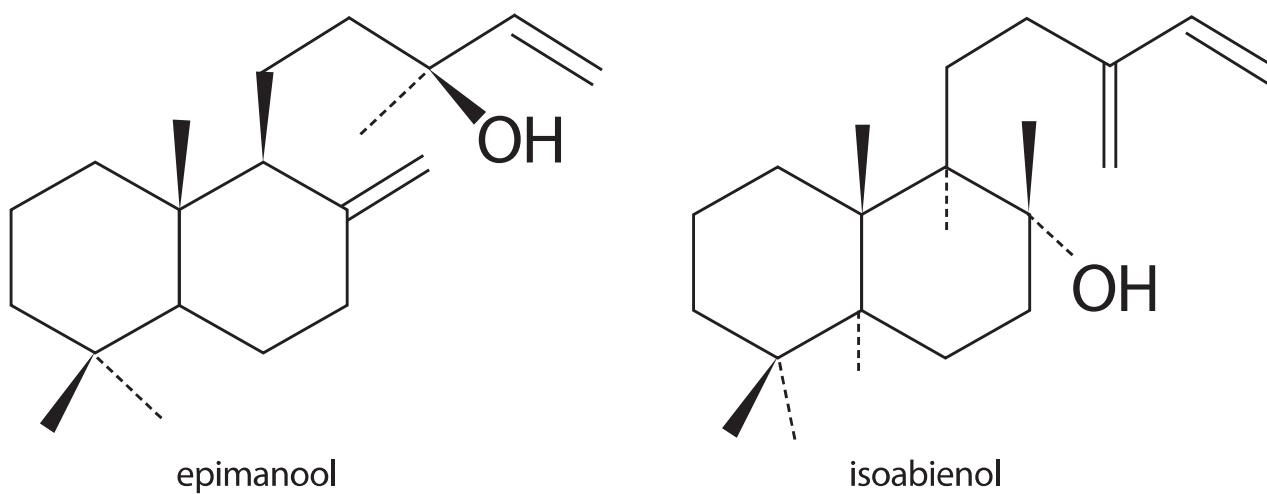
Po chemické stránce je silbiol směsí látek pocházejících z jehličí smrku a borovice, přičemž jejími hlavními komponentami jsou terpeny epimanool (ze smrku) a isoabienol (z borovice) – obrázek 1; dále však obsahuje i seskviterpeny, oxidy, aldehydy, steariny, sacharidy, polyprenoly aj. – tabulka 1.

## Antimikrobiální aktivita terpenů včetně silbiolu

Mechanismus antimikrobiálního působení terpenů není přesně znám. Předpokládá se však navození disrupce buněčné membrány. Např. terpenoidy přítomné v rostlinných olejích mohou ovlivňovat růst a množení *Listeria monocytogenes* [1]. V eta-

nolu rozpustná terpenoidní frakce prerijního jetele (*Petalostemum purpureum*) známá jako petalostemumol výrazně inhibičně působí na *Bacillus subtilis* a *Staphylococcus aureus*, méně pak i na gram-negativní bakterie či kvasinky *Candida albicans* [2]. Již několik desetiletí jsou velmi známé a v poslední době v léčbě malárie intenzivně využívané účinky sesquiterpenu artemisinu pocházejícího z pelyňku ročního (*Artemisia annua*) [3]. Široké antimikrobiální působení bylo zjištěno též u diterpenů izolovaných z kořenů rostliny *Plectranthus hereroensis*, které vykazovaly aktivitu proti *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas aeruginosa* či *Candida spp* [4]. Pozorovány byly i příznivé účinky terpenoidů izolovaných z afrického stromu *Pteleopsis suberosa* v léčbě žaludečního vředu. Třebaže není jasné, zda-li šlo o účinky spíše gastroprotektivní nebo vyloženě o antimikrobiální [5], pozorování, že diterpen trichorabdol A izolovaný z japonské rostliny *Rabdosia trichocarpa* přímo inhibuje *Helicobacter pylori* nasvědčuje spíše druhé možnosti [6].

V in vitro studiích byl u silbiolu zjištěn významný inhibiční vliv na růst či množení celé řady patogenních agens. Negativně působil např. na *Influenzavirus A* či *rhinovirus* (HRV-13). V Lotyšsku registrovaném přípravku s obchodním označením Virogel (mast



Obr. 1 Chemická struktura nejvýznamnějších komponent silbiolu

PREVENCE  
PŘED CHŘIPKOU  
A RÝMOU

ÚČINNÁ PREVENCE  
I PROTI VIRŮM  
PANDEMICKÉ  
CHŘIPKY

MOHOU UŽÍVAT  
I TĚHOTNÉ  
A KOJÍCÍ ŽENY

NA BÁZI  
PŘÍRODNÍCH  
BOROVICOVÝCH  
SILIC

Ochrání každý nos.

Novinka

# MENTOSIL

Gel pro preventivní ochranu před viry způsobujícími rýmu a chřipku.



ZDRAVOTNICKÝ PROSTŘEDEK CE

ŽÁDEJTE VE SVÉ LÉKÁRNĚ. DOSTUPNÝ BEZ LÉKAŘSKÉHO PŘEDPISU.

Výhradní dovozce pro ČR: Axonia, a. s., Obrovského 644/3, 141 00 Praha 4, [www.axonia.cz](http://www.axonia.cz)

**AXONIA**  
zdrowotnickej prostredok

Epimanool a/nebo isoabienol	ne méně než 30 %
Karotenoidy	7 %
Sacharidy	5 %
Steroly	17 %
Estery, aldehydy, oxidy	10 %
Alkoholy	7 %
Nonakosanol –10	1–2 %
Polyfunkční sloučeniny	15 %

Tabulka 1 *Chemické složení silbiolu*

určená pro intranazální aplikaci) vykazoval solidní účinnost proti *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* či *Candida albicans*. Protistafylokokové účinky přitom byly srovnatelné s působením draselné soli penicilinu a protikvasinkové působení s účinky nystatinu. *In vitro* byl navíc zjištěn i inhibiční vliv na růst některých vybraných nádorově změněných buněčných linií [7].

## Bezpečnost

Hodnota letální dávky LD<sub>50</sub> pro myši se pohybuje v rozmezí 10 500–14 000 mg/kg. V dosud provedených studiích silbiol prakticky nikterak nedráždil sliznice a je považován za jednu z nejbezpečnějších látok využívaných v humánní medicíně.

## Zkušenosti s přípravkem Sanagel

Jde o zdravotnický prostředek určený k léčbě mykóz postihujících sliznici dutiny ústní, ale obecně i stavů, mezi které lze zařadit zánět v dutině ústní, poradací popáleniny, aftózní stomatitidu či extrakci zuba. Vzhledem ke svému mechanismu účinku může být s úspěchem využit rovněž v léčbě urogenitálních potíží (vysychání či svědění sliznice, vaginitida, pooperační stavů) nebo např. u análních fisur. Doporučené dávkování je 3–4× denně do odeznění klinických projevů. Obsažené látky nejenom, že podporují regeneraci tkáně, ale současně disponují i zjemňujícími a mírně protizánětlivými účinky. Jde především o působení přítomného methyluracilu, jenž navíc působí imunomodulačně. Methyluracil v denní dávce 50 mg/kg měl významné antimetastatické účinky při perorálním podávání potkanům s lymfogenními nebo lymfohematogenními metastázami lymfosarkomu či karcinosarkomu [8]. Při lokální aplikaci 5% methyluracilu ve formě krému či masti na kůži zdravých dobrovolníků působil protektivně proti ultrafialovým zářením indukovanému erytému. Příznivé účinky byly zjištěny i u nemocných trpících porphyria cutanea tarda, a to při perorálním užití [9]. Obsažený lidocain působí lokálně anestezujícím účinkem.

De facto tak lze hovořit o přípravku s trojím působením – antisepticky, proregeneračně a místně anesteticky.

## Literatura

- Aureli P, Costantini A, Zolea S. Antimicrobial activity of some plant essential oils against *Listeria monocytogenes*. *J.Food Prot.* 1992; 55:344–348.
- Hufford CD, Jia Y, Croom EM, Jr. et al. Antimicrobial compounds from *Petalostemum purpureum*. *J Nat.Prod.* 1993; 56:1878–1889.
- Lee IS, elSohly HN, Croom EM, Hufford CD. Microbial metabolism studies of the antimalarial sesquiterpene artemisinin. *J Nat.Prod.* 1989; 52:337–341.
- Batista O, Duarte A, Nascimento J, Simoes MF, de la Torre MC, Rodriguez B. Structure and antimicrobial activity of diterpenes from the roots of *Plectranthus hereroensis*. *J Nat.Prod.* 1994; 57:858–861.
- Germano MP, D'Angelo V, Biasini T et al. Anti-ulcer, anti-inflammatory and antioxidant activities of the n-butanol fraction from *Pteleopsis suberosa* stem bark. *J Ethnopharmacol.* 2008; 115:271–275.
- Kadota S, Basnet P, Ishii E, Tamura T, Namba T. Antibacterial activity of trichorabdal from *Rabdodia trichocarpa* against *Helicobacter pylori*. *Zentbl.Bakteriol.* 1997; 286:63–67.
- Li EW, Gao X, Gao K, Jia ZJ. Labdane diterpenoid glycosides from *Aster veitchianus*. *Chem.Biodivers.* 2007; 4:531–538.
- Yaremenko KV. Prevention of the metastatic spread of transplanted tumors by preparations with anaolic properties under surgical stress conditions. ONKOL-OGIYA (KIEV) 1973; 4.
- Smirnov VS. Utilization of methyluracil as a photoprotective means. *Vestn Dermatol* 1973;68–71.



# Dienogest jako unikátní antiandrogenní norsteroid pro orální kontraceptiva

MUDr. Alexandr Barták

Paříkova 94/6, 190 00 Praha 9

Jedním z progestinů, užívaných v orálních kontraceptivech je dienogest, relativně nový originální hormon syntetizovaný v polovině 90. let Ponsoldem a jeho spolupracovníky v laboratořích firmy Jenapharm (4). Tento hormon vykazuje velmi silný progestační efekt na endometrium při jen slabých antigenadotropních účincích. Kombinuje některé pozitivní vlastnosti gestagenů ze skupiny 19-norsteroidů a tzv. „čistých“ C21-progestinů.

Jeho hlavními přednostmi jsou silný gestagenní efekt při absenci androgenního působení a současně značný účinek antiandrogenní, neboť antagonizuje účinky androgenů na genové úrovni (potlačuje proliferaci buněk stimulovanou androgeny). Podobně jako dosud nejúčinnější známý antiandrogen cyproteronacetát (CPA) rovněž inhibuje endogenní biosyntézu androgenů. Jeho účinek je sice asi o 30 % slabší než účinek CPA (ale silnější než u chlormadinonacetátu), na druhé straně však CPA postrádá některé jeho pozitivní vlastnosti (3).

Dienogest je derivátem 19-nortestosteronu, na rozdíl od jiných gestagenů této skupiny má však na pozici 17 místo ethynylové skupiny skupinu cyano-metalovou. Tato ve světě steroidních hormonů zcela originální struktura (z přírodních látek se vyskytuje např. u vitaminu B12) mu propůjčuje řadu nových vlastností. Například tu, že se vyhýbá oxidativní metabolizaci na jaterním cytochromovém systému P-450 a nedochází tedy k interferencím s odbouráváním jiných endogenních látek ani léčiv.

Na rozdíl od všech ostatních derivátů 19-nortestosteronu dienogest nepůsobí androgenně, nýbrž naopak má efekt antiandrogenní. K progesteronovému receptoru má afinitu relativně slabou, k receptoru estrogennímu, glukokortikoidnímu a mineralokortikoidnímu pak prakticky nulovou.

Po p.o. podání se dienogest velice dobře vstřebává a minimálně se váže na transportní proteiny v krvi. Tím je dána jeho vysoká biologická dostupnost

a také vysvětlení, proč dienogest, i přes relativně slabou afinitu k progesteronovému receptoru *in vitro*, má silný gestagenní účinek *in vivo*. Tento norsteroid má zdaleka nejkratší poločas vylučování ze všech antikoncepčně využívaných progestinů (9 hodin) a nedochází proto k jeho kumulaci v organismu.

Dienogest má příznivý vliv na periferní metabolismus androgenů nejen tím, že nevykazuje parazitní androgenní efekty jako jiné 19-norsteroidy a má i účinek antiandrogenní, ale významný je i fakt, že nevytěšňuje androgeny z vazby na transportní proteiny. Vede tak k významnému poklesu sérových koncentrací volného testosteronu a ovlivňuje příznivě androgen-dependentní kožní jevy, zvláště akné.

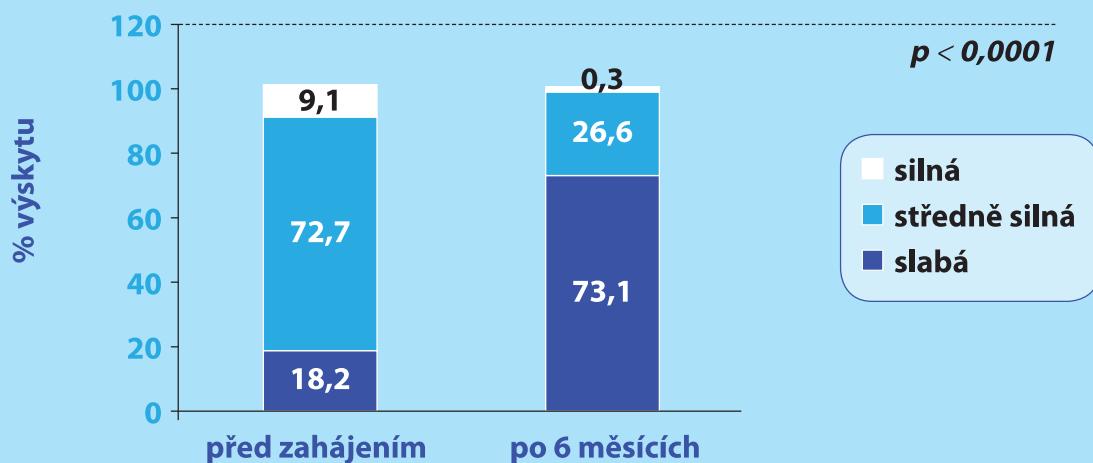
Výraznými periferními účinky a zároveň poměrně slabými centrálními účinky lze vysvětlit, proč má dienogest velmi silné postovulační účinky antikoncepční (i když účinek antigenadotropní je jen slabý) a proč je velmi vhodným lékem např. pro léčbu endometriózy (5).

Celkově lze shrnout, že ačkoliv strukturálně je odvozen od moderních 19-norprogestinů, výrazně se od nich odlišuje a blíží se vlastnostmi spíše derivátům 17-oxy-progesteronu. Proto se někdy označuje za hybridní progestin.

Díky uvedeným vlastnostem je tento progestin velmi vhodný k použití v orálních kontraceptivech; v České republice jsou přípravky s dienogestem dostupné od roku 2001 (1).

V současné době jsou v ČR na trhu dva druhy perorálních kontraceptiv s dienogestem. Jednak je to jednofázový přípravek klasického střihu s 30 µg ethinylestradiolu a 2 mg dienogestu v jedné tabletě (Jeanine®, Dienille), kromě toho existuje tzv. vícefázový přípravek s proměnlivou dávkou progestinu a poněkud neobvyklým užitím mikronizovaného „přírodně identického“ estradiolu jako složky estrogenní (Qlaira®). Jednofázové přípravky se

## Intenzita menstruačního krvácení

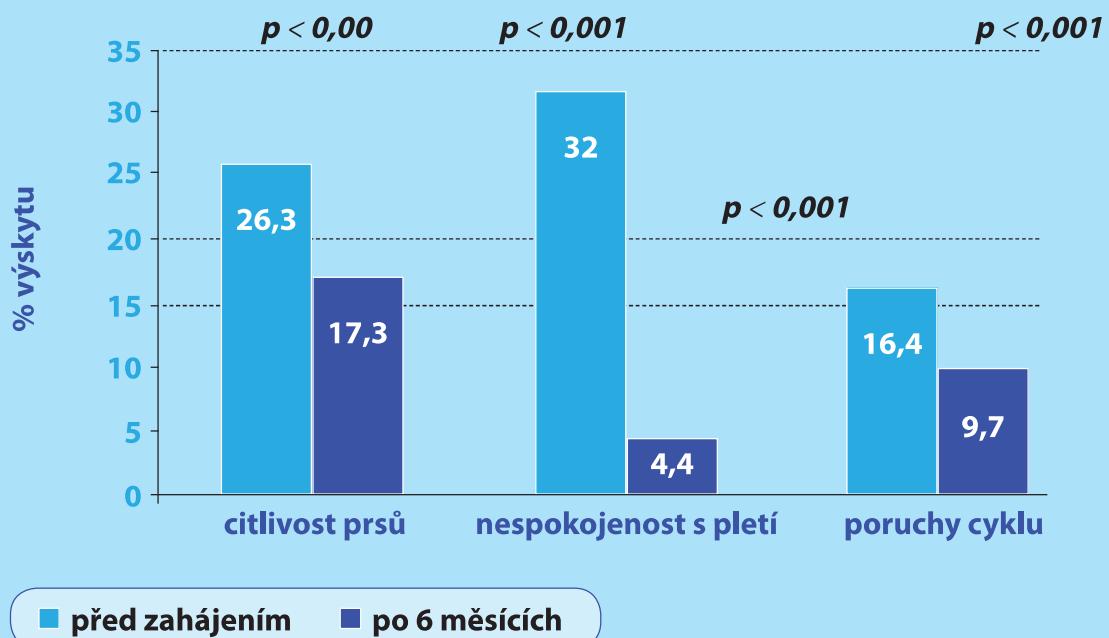


Obr. 1 Pokles intenzity menstruačního krvácení během užívání kontraceptiva s dienogestem (7).

užívají v obvyklém cyklickém režimu, kdy se od 1. do 21. dne užívají aktivní tablety a poté následuje sedmidení pauza s pseudomenstruačním krvácením. Takový přípravek je indikován jako hormonální kon-

traceptivum a k léčbě mírných až středně závažných projevů akné u žen, které si současně přejí antikonceptci. Od tzv. kombifázického přípravku s postupnými přechody hormonálních hladin v organismu

## Udávané subjektivní obtíže



Obr. 2 Zlepšení subjektivního stavu nových uživatek kontraceptiva s dienogestem.

**Literatura**

1. Cibula, D.: Přípravek kombinované hormonální kontracepce s novým gestagenem – dienogestem. Moderní gynekologie a porodnictví. vol. 11, č. 1., suppl. A, 2002.
2. Cibula, D. et al.: Základy gynekologické endokrinologie, Praha : Grada, 2002
3. Jeanine tolerability study. Data on file. Bayer Schering Pharma, Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2.
4. Ponsold, K., Teichmüller, G.: Konzeption und Chemie der 17 $\alpha$ -CH2X-Gonadiene. In: Dienogest - Praktikum und Klinik eines neuen Gestagens. Teichmann, A.T. (Ed.). Walter de Gruyter: Berlin / New York 1995, 3-9.
5. Sasagawa, S. et al.: Effects of M18575 (dienogest) on experimental endometriosis. Jpn J Pharmacol 1995, 67 (Suppl. 1): Abst P1-308.
6. Moore, C., Walter, F., et al.: Dienogest - Praktikum und Klinik eines neuen Gestagens; de Gruyter Verlag, 1995, 203 – 212
7. Barták, A.: Dienogest – zajímavý a perspektivní progestin pro orální kontracepcí. Gynekolog, 16, 2007, č. 5, 184-186

(Qlaira®) se zase čeká odstranění nepříjemných subjektivních příznaků, které u některých uživatelek doprovázejí náhlé změny koncentrací hormonů v organismu.

V roce 2007 proběhla u nás studie firmy Bayer – Schering s cílem vyhodnotit snášenlivost jednofázového konceptu užívání kombinovaného kontraceptiva s dienogestem a 30 µg ethinylestradiolu při jeho předepisování v rutinní gynekologické praxi (7) na 832 ženách sledovaných po dobu 6 cyklů.

Podle očekávání se velmi snížil výskyt nepravidelných menstruačních cyklů a významně se snížila intenzita menstruačního krvácení (silnou menstruaci udávalo jen 0,3 % uživatelek), zkrátila se i délka menstruačního krvácení, významně poklesla dysmenorrhoe.

Z ostatních subjektivních příznaků u nových uživatelek nejvýraznější pokles zaznamenala akné (pokles z 32 % na 4,4 %).

Při sebehodnocení subjektivního stavu uživatelek na vizuální analogové se pocity žen významně zlepšily ve všech parametrech; ženy byly spokojenější se svou hmotností a stavem pleti, lépe se cítily před menstruací, méně cítily napětí v prsou a také se cítily fyzicky atraktivnější.

Na druhé straně nejčastější nežádoucí účinek kontraceptiv s diegestem představuje intermenstruační krvácení; tato skutečnost je vysvětlitelná krátkým poločasem vylučování dienogestu. Kontraceptivum s tímto hormonem je tedy poměrně citlivé na přesné užívání. Tato jistá nevýhoda je však vyvážena tím, že rychlá eliminace tohoto steroidu vylučuje jeho kumulaci v organismu a tedy výskyt dalších nežádoucích efektů, častých u kontraceptiv se staršími norsteroidy. Další výhodou dienogestu je skutečnost, že mně často než jiné progestiny působí psychické rozladu a snížení libida. Tato vlastnost, která je dána zřejmě minimálním ovlivněním metabolismu neurotransmitterů v CNS je dobře dokumentována některými studiemi (6).

Dienogest je tedy gestagenem, který vykazuje v jistém smyslu unikátní vlastnosti a jako součást kontraceptiv je tak pro určitou část uživatelek těžko nahraditelný.

# Současné trendy hormonální antikoncepce

T. Fait

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Hormonální antikoncepce je nejúčinnější reverzibilní prevencí nechtěného těhotenství. Při dodržení základních pravidel podávání a kontraindikací (tab. 1) přínosy jednoznačně převažují nad riziky jejich podávání (tab. 2).

## 1. Účinnost

Účinnost antikoncepce je hodnocena takzvaným Pearl indexem, tedy počtem žen ze 100, které by otěhotnely při užívání sledované metody po dobu jednoho roku. Při řádném užívání je perorální kombinovaná antikoncepce (COC) velmi účinná. Pearl index je udáván mezi 0,0 a 0,4. Perorální kombinovaná antikoncepce je dominantní hormonální antikoncepční metodou. Pro její absolutní význam v zabránění nechtěného otěhotnění svědčí nepřímá úměra mezi jejím užíváním a počtem potratů v České republice. Mezi roky 1990 a 1999 se zvýšil počet uživatelů hormonální antikoncepce o 613 % a snížil počet potratů o 60 % (1). Mezi jednotlivými preparáty nejsou v účinnosti významné rozdíly. Spolehlivost může být ovlivněna narušením enterohepatálního oběhu omezením střevní flóry významné pro dekonjugaci EE působením antibiotik (tetracykliny, cefalosporiny) nebo indukcí enzymatických systémů jater současnou medikací (tuberkulostatika, některá antikonvulziva). Jedním z možných zdrojů snížení účinnosti antikoncepcí jsou poměrně časté chyby při užívání ve smyslu zapomenutí tabletky. Zejména snahou o eliminaci tohoto problému je veden vývoj nonperorálních forem antikoncepcí. Vaginální kroužek (NuvaRing) uvolňující denně 0,015 mg ethynodiolu (EE) a 0,12 mg etonogestrelu se aplikuje na 3 týdny.

Další si žena zavádí po týdenní pauze, ve které probíhá pseudomenstruace. Transdermální antikoncepční systém (Evra) s týdenní aplikací dobou uvolňuje denně 0,02 mg EE a 0,15 mg norelgestrominu (2).

## 2. Bezpečnost

Dlouhodobá snaha o vývoj absolutně bezpečného preparátu je spojována se snižováním dávky estrogenu. Dle dávky EE dělíme COC na vysoko (40–50 µg), nízko (30–37,5 µg) a velmi nízko (15–20 µg) dávkovanou. Někteří autoři definují dávku velmi nízkou 25–20 µg a extrémně nízkou < 20 µg. Nejčastěji diskutované je téma relativního rizika (RR) trombembolické nemoci (TEN). Pečlivě odebraná anamnéza může odhalit ženy ve vyšším riziku TEN (anamnéza TEN v 1. a 2. linii, body mass index nad 30). U těch je pak vhodné vyšetření vrozených trombofilii, jako je například APC rezistence či mutace MTHFR. Při mnohdy bouřlivé diskusi je naprostě nezbytné si uvědomit, RR TEN v těhotenství je 5,5–6, tedy vždy vyšší než při kterékoli dostupné CC, kde se pohybuje mezi 2 až 4. Jednou z cest jak snížit riziko TEN při užívání COC je snižování dávky EE. Dávky nižší než 50 µg nesou nižší riziko než v 70. letech používané vyšší dávky. Většina studií neprokázala další snižování rizika při poklesu dávky EE pod 35 µg. Otázkou je význam užitého progestinu. Jick prokázal kohortovou analýzou RR 1,9, analýzou případů a kontrol 2,3 pro progestiny 3. generace proti 2. generaci (3). V roce 2001 EMEA uzavírá diskusi reanalýzou, z které vyplývá, že RR pro 3. generaci je 1,5–2krát vyšší, tedy incidence se zvýší z 20/100 000 na 30–40/100 000.

Absolutní kontraindikace	Relativní kontraindikace
Těhotenství, šestinedělí, kojení do 6. měsíce	Kojení po 6. měsíci
Kouření silné (15 cigaret ve věku nad 35 let)	Kouření
Nekorigovaná hypertenze s TK 160/100	Zvýšené riziko kardiovaskulárních nemocí
Tromboembolická nemoc a její osobní anamnéza, nosičství trombofilní mutace	Hypertenze
Migréna s aurou	Migréna bez aury
Nemoci jater s poruchou funkce a nádory jater	Karcinom prsu po 5 letech od léčby
Komplikovaný diabetes mellitus	Cholelithiáza a nemoci jater
Karcinom prsu	Trombofilní mutace
	Lékové interakce

Tabulka 1 Kontraindikace kombinované kontracepce (25)

Přínosy		Rizika	
Prokázané	Možné	Prokázaná	Možná
Kontrola krvácení	Benigní nemoci prsu	Kardiovaskulární komplikace	Karcinom hrdla děložního
Hyperandrogenní syndrom	Kolorektální karcinom		
Sideropenická anémie	Děložní myomy		
Pánevní záněty	Rheumatoidní arthritis		
Funkční ovariální cysty	Thyreopatie		
Karcinom ovaria	Žaludeční vředy		
Karcinom endometria	Kostní hmota		
Mimoděložní těhotenství			
Dysmenorea			
Kongestivní pelipathie			

Tabulka 2 Přínosy a rizika kombinované kontracepce

Relativní riziko infarktu myokardu pro uživatelky CC je 2–3,2. Prakticky není zvýšeno u žen do 35 let. Nicméně v kombinaci s kouřením se riziko razantně zvyšuje. Zavedení progestinů 3. generace do praxe výrazným snížením tohoto rizika vedlo k rozšíření COC i do rizikových skupin žen. U žen v riziku infarktu myokardu preferujeme progestiny 3. generace (5).

Riziko krvácivé cévní mozkové příhody (CMP) se nezvyšuje, mírně narůstá riziko ischemické CMP s RR 0,89–2,99. V kombinaci s arteriální hypertenzí či kouřením však riziko významně stoupá na RR 3,1–7,2, respektive 10,7. Dle některých studií migrenózní bolesti hlavy zvýšují riziko CMP dvakrát a v kombinaci s COC 6krát. Závislost byla nalezena na dávce EE, nikoli na typu gestagenu(6).

Riziko karcinomu prsu není při užívání COC významné. Závěry Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer opřené o reanalyzu 54 studií s 53 297 ženami s karcinomem prsu a 100 239 kontrolami jsou považovány za závazné. Relativní riziko uživatelek COC je nízké s RR 1,24 (1,15–1,33), po vysazení klesá během 10 let na 1,16 respektive 1,07 a jeho míra závisí na věku užívání (7). Současná COC nemá vztah k RR karcinomu prsu (8).

Nižší prevalence užívání bariérové kontracepce v kombinaci s častějším výskytem ektopie jsou teoretickým podkladem zvýšení výskytu karcinomu hrdla děložního u uživatelek CC s RR 1,2–3,5. Nicméně po očištění od dalších rizikových faktorů (kouření, koitarché, počet sexuálních partnerů) není toto riziko výrazné (9).

Na vzniku hypertenze po podání orálních kontraceptiv se podílí několik mechanismů: zvýšená syntéza angiotenzinogenu ve stimulovaných játrech, snížení syntézy dopaminu v hypothalamu a přímé působení

progestinů na cévní stěnu (10). Průměrná změna se pohybuje mezi 1 a 2 mmHg. Maximálně u 2,5 % žen hodnoty tlaku překročí normu.

### 3. Neantikoncepční přínosy kombinované hormonální antikoncepce

Progestiny v COC lze označit jako reziduálně androgenní (norethisteron, lynestrenol, levonorgestrel), slabě androgenní až s téměř nulovou reziduální androgenní aktivitou (desogestrel, gestoden, norgestimat) a antiandrogenní (cyproteronacetát, chlormadinonacetát). Na základě chemické struktury lze progestiny dělit na deriváty 17-hydroxyprogesteronu (cyproteronacetát, chlormadinonacetát) a 19-nortestosteronu, které se dělí na estrany (norethisteron, lynestrenol, dienogest) a gonany (levonorgestrel, gestoden, desogestrel, norgestimat). Gestoden, desogestrel a norgestimat jsou pro svoji minimální androgenicitu řazeny mezi tak zvané progestiny III. generace.

Samostatnou skupinu tvoří derivát spirolaktonu drospirenon. Jedinečnost jednotlivých preparátů je založena právě na zvoleném progestinu (11). Indikací k podání COC je nejen její antikoncepční účinek, ale také tak zvané neantikoncepční terapeutické účinky. COC je indikována v léčbě poruch menstruačního cyklu ve smyslu plus i minus. Snižuje riziko opakování mimoděložního těhotenství, pánevních zánětů snad změnou prostupnosti cervikálního hlenu s RR 0,2–0,3, navzdory prokázané vyšší prevenci (RR 1,5–3) chlamydiové infekce (12), a ovariálních cyst, pravděpodobně potlačením ovulace s RR 0,5 (13). Zachování této protektivní role u velmi nízkodávkovaných preparátů je však otázkou. Při užití

nízkodávkovaných preparátů se slabě androgenními progestiny nebo antiandrogeny je COC lékem volby pro syndrom polycystických ovarií. Pro léčbu akné jsou vhodné preparáty s antiandrogenním progesinem, speciálně pro tuto léčbu registrované. Estrogeny jsou schopny indukovat tvorbu SHBG a IGFBP v játrech a tím nepřímo snižovat hladinu volného testosteronu.

COC rovněž snižuje produkci androgenů v ovariích celkovou supresí jejich činnosti a pravděpodobně i v nadledvinách. Některé gestageny jsou schopny snížit aktivitu 5alfa-reduktáz, která je zodpovědná za periferní konverzi testosteronu na účinnější dihydrotestosteron (14). Některé studie naznačují pozitivní vliv užívání COC na thyreopatie (15), rheumatoидní arthritis (16) a kolorektální karcinom (17), ale klinický význam těchto izolovaných dat je diskutabilní.

Možný nežádoucí hmotnostní přírůstek uvádí jako hlavní nevýhodu COC 73% žen (18). Dosud známé efekty sexuálních steroidů na metabolismus shrnuje ve své práci z r. 1992 Karlsson et al.: stimulace renin-angiotensinového systému, zvýšená retence tekutin, změny v metabolismu sacharidů, snížená sekrece sérového cholezystokininu (19).

#### **4. Nové progestiny**

Současné snahy o zlepšení snášenlivosti a neantikoncepčních přínosů COC se ubírají cestou vývoje nových progestinů. Nové progestiny jsou někdy řazeny do tak zvané čtvrté generace (20): dienogest, drospirenon, nestoron, nomegestrol acetát a trimegeston. Dva z nich jsou dostupné i u nás.

Dienogest (DNG) je derivát 19-nortestosteronu s minimální antiestrogenní a významnou antiandrogenní aktivitou. Jeho antiandrogenní aktivita je zprostředkována inhibicí aktivity 5-reduktázy v pokožce. Dle Hershbergerova testu dosahuje 40 % potenciálu antiandrogenicity cyproteronacetátu. DNG současně nesnižuje pozitivní estrogenní efekty, má nulovou vazbu na SHBG a CBG (nevytěsnuje testosteron a kortizol z jejich vazeb). Zajímavé jsou prokázané vlivy na CNS a endometrium, osteoprotektivní působení, antiproliferační, proapoptický a antiangiogenní vliv, výborná snášenlivost a neutralita k tělesné váze.

Pro kombinaci 0,03 mg EE + 2 mg DNG (Jeanine tbl) bylo ve sledovaných 28 183 cyklech u 2 290 žen dosaženo Pearl indexu 0,68 a po adjustaci k další medikaci, chybě užívání a sníženému vstřebávání 0,21. Kontrola endometria je výborná – po 12 cyklech udávalo špinění 2,3 % žen a ztrátu menstruačního krvácení 1 %. Nežádoucí účinky jako napětí prsů,

bolest hlavy, nevolnost, deprese a otoky se po 3 měsících pohybovaly pod hranicí 5 %. Incidence trombembolické nemoci (TEN) u uživatelek byla 2,5/10000 žen/rok. Změny libida při ročním užívání se pohybovaly do 3 % ve smyslu minus a do 1 % ve smyslu plus. U 80 % uživatelek došlo k zlepšení kožních projevů charakteru akné.

Prakticky nulový antiestrogenní účinek dienogestu umožňuje v antikoncepční kombinaci úplně částečné nahrazení EE 17-β-estradiolem, což by mohlo zlepšit bezpečnostní profil COC ve vztahu ke kardiovaskulárnímu systému (21).

Drospirenon je derivátem spironolaktonu. Z toho vyplývá jeho antimineralokortikoidní účinek. Afinita k mineralokortikoidním receptorům je 5krát vyšší než u aldosteronu. Má dlouhý biologický poločas 32 hodin a vysokou biologickou dostupnost 66 %. Jeho antimineralokortikoidní aktivita přináší snížení účinků EE, který indukuje tvorbu angiotenzinogenu v játrech. Brání tedy retenci tekutin vedoucí k váhovým přírůstkům i případné elevaci krevního tlaku (22).

Drospirenon má rovněž antiandrogenní aktivitu na úrovni 30 % ve srovnání s cyproteronacetátem. Kombinace 0,03 mg EE + 3 mg drospirenon v souboru 2 263 žen s 29 735 cykly dosahuje nekorigovaného Pearlova indexu 0,57, korigovaného pak 0,09. Již v prvním cyklu bylo dosaženo pravidelnosti krvácení v 75–80 %, špinění bylo zaznamenáno v 6–7 % cyklů, krvácení z průniku jen v 0,5 %, incidence amenorey 0,9 %. Na rozdíl od ostatních preparátů COC je spojen s mírným poklesem hmotnosti v prvním roce užívání (23).

Vzhledem k tomu, že jedním z mechanismů premenstruačního syndromu je retence tekutin, je vysoká účinnost COC s drospirenonem v řešení tohoto problému v klinické praxi vysvětlitelná (24).

#### **5. Závěr**

Cílená volba dávky ethynodiolu a zejména progestagenní složky je základem pro možnost úplného využití antikoncepčního a neantikoncepčního potenciálu COC. Každý originální preparát přináší s sebou prohloubení možnosti individuálního výběru antikoncepční metody. Další snižování dávky EE bude pravděpodobně vyštírdáno snahou o využití 17-β-estradiolu. Dominantu novinek zavedených do každodenní praxe v antikoncepci jsou nové progestiny.

*Tento článek byl převzat z Moderní gynekologie a porodnictví 15, 2006, č. 1, supplementum s laskavým svolením autora a vydavatele.*

**Literatura**

1. Fait, T., et al.: Procurable safety contraception leads to reduction of abortion risk. *Eur J Contraception and Reproductive Health Care* 9(suppl. 1):54, 2004.
2. Fait, T., et al.: Přínosy a rizika moderní kombinované hormonální antikonceptce. *Čas. Lék. Čes.* 4:238, 2005.
3. Jick, H., et al.: Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptive with different progestagen components. *Lancet* 346(8990):1589, 1995.
4. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 349:102, 1997.
5. Jespersen, J.: Oral contraception and cardiovascular diseases, biologie effects. *Eur. J. Contracept. and Reprod. Health* 7(suppl I):20, 2002.
6. Thorogood, M.: Stroke and steroid hormonal contraception. *Contraception* 53(suppl 1):19, 1998.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast Cancer and hormonal contraceptives. *Lancet* 347:1713, 1996.
8. Strnad, P., Daneš, J.: Nemoci prsu pro gynekology. Grada, Praha 2001, s. 324.
9. Delgado-Rodriguez, M., et al.: Oral contraceptives and cancer of the cervix. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 71:368, 1992.
10. Thorogood, M.: Stroke and steroid hormonal contraception. *Contraception* 53(suppl. 1):19, 1998.
11. Cibula, D., et al.: Základy gynekologické endokrinologie. Grada Publishing, Praha 2002, 344.
12. Spinillo, A., et al.: The impact of oral contraception on chlamydial infection among patients with pelvic inflammatory disease. *Contraception* 54:163, 1996.
13. Vessey, M., et al.: Ovarian neoplasms, functional ovarian cysts and oral contraceptives. *BMJ* 294:1518, 1987.
14. Rabe, T., et. al.: Inhibition of skin 5alpha-reductase by oral contraceptive progestin in vitro. *Gynecol Endocrinol.* 14:223, 2000.
15. Frank, P., Kay, C.R.: Incidence of thyroid disease associated with oral contraceptives. *BMJ* 293:359, 1986.
16. RCGP Oral Contraception Study: Reduction in the incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. *Lancet* 1:569, 1978.
17. Fernandez, et al.: Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 9:295, 1998.
18. Oddens, B.J.: Womens satisfaction with birth control: a population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning and sterilization among 1446 women. *Contraception* 59:277, 1999.
19. Karlsson, R., et al.: Suppression of 24-hour cholecystokinin secretion by oral contraceptives. *AJOG* 167:58, 1992.
20. Sitruk-Ware R.: New progestins, *EurJ Contracept. and Reprod. Health* 9 (suppl. 1):26, 2004.
21. Nikolov, R., et al.: Dienogest, A clinical Study update on dienogest containing products, *Drugs of Today* 35 (suppl. C), 1999.
22. Sitruk-Ware R.: New progestogens. *Drugs Aging* 21:866, 2004.
23. Oelkers, W., et al.: Effect of an oral contraceptive containing drospirenone on the reninaldosterone system. *Gynecol. Endocrinol.* 14:204, 2000.
24. Freeman, E., et al.: Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J. Womens Health Gen. Based Med.* 10:561, 2001.
25. Čepický, P., et al.: Doporučení k předpisu kombinované hormonální kontracepce. *Čes. Gynek.* 70:320, 2005.

# informační revoluce

v ČESKÉ MEDICÍNĚ



[www.mednews.cz](http://www.mednews.cz) | lékařský portál  
[www.pharmnews.cz](http://www.pharmnews.cz) | lékárnický portál



# Generika versus originály – nesmiřitelná bitva nebo harmonická rovnováha?

MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D.

Institut pro zdravotní ekonomiku a technology assessment (iHETA)



Obr. 1 Moderní zařízení pro výrobu genických léčiv.

Čas od času se objeví více či méně doložené tvrzení, že generické léky mají problémy s kvalitou, účinností nebo že dokonce mohou ohrožovat pacienty. Za těmito tvrzeními je možné vytušit vliv farmaceutických firem vyrábějících originální léčivé přípravky. Na druhou stranu mnohdy slyšíme od generických výrobců tvrzení o „značkových generikách“. Z obou stran se vždy jedná o snahu porušit pravidla hry a zabrat část území svého konkurenta. Situace je přitom naprostě jednoznačně vymezená. Výrobce originálních léčiv je chráněn patentovou ochranou (20 let), po níž může uplatňovat oprávněný monopol a snažit se o návratnost vložené investice, která je ze své povahy nemalá (kolem 1 mld. USD) a riziková (registrována je jedna z tisíce objevených molekul). Po vypršení patentu se trh otevírá výrobcům generik,

kteří jdou na jistotu a mají nesrovnatelně nižší náklady na výzkum a vývoj.

Podívejme se na to z pohledu zdravotního systému, ten profituje jednoznačně z koexistence obou typů léčiv. Zásluhou originálního výzkumu získáváme nové v lepším případě dokonce inovativní léky a možnosti účinné léčby se rozšiřují. Zásadním přínosem generik je snížení nákladů na léčiva po vypršení patentu a možnost jejich rozšíření na další skupiny pacientů a odborností (např. pro praktické lékaře). Pokud si své role obě skupiny začnou plést, trpí tím systém a možnosti jeho financování. To je příklad hry na jistotu ze strany originálů ve smyslu vývoje ne skutečně inovativních (nových mechanismů účinku), ale spíše zaměnitelných (tzv. me-too) molekul. Na druhou stranu, pokud se gene-



Obr. 2 Moderní zařízení pro výrobu genických léčiv.

rické firmy snaží fixovat své ceny v blízkosti originální molekuly, nezískáme potřebné finanční prostředky, které mohou být použity na úhradu inovativních molekul. Proto jsou v úhradových systémech zakotvena pravidla o nuceném poklesu úhradové hladiny po vstupu generik (v ČR o 20 %, ale v jiných zemích až o 50 % a více), a proto jsou tak ekonomicky zajímavé systémy generické substituce nebo dokonce generické preskripce. Kdo si vzpomene, že v roce 1992 hradily zdravotní pojišťovny za denní dávku statinů téměř 57,35 Kč a dnes je základní úhrada této skupiny pod 10 Kč denně.



Obr. 3 Moderní zařízení pro výrobu genických léčiv.

A co se týče pochybností o zaměnitelnosti a srovnatelné kvalitě nebo účinnosti generických produktů? Tuto problematiku musíme rozdělit na otázku kvality, bioekvivalence a účinnosti. Je pravdu, že i v Evropě prodávaná generika, nebo spíše jejich účinné látky, často pocházejí z Indie nebo Číny. Tyto ale musí splnit stejné podmínky na kvalitu substance, lékové formy a výrobního postupu jako léčiva vyráběná v Evropě a místem tzv. propouštění je vždy země v rámci EU. Diskuse o přílišné volnosti (80–125%) kritérií bioekvivalence je také dlouhodobá a EMEA ji stále reflektuje a aktualizuje podle ní pravidla. Pravdu je, že u drtivé většiny léčiv se jedná o naprostě dostačující rozmezí, které neznamená pro pacienta žádné riziko nežádoucích účinků, nebo jak je často falešně uváděno, dokonce riziko alergických reakcí. Můžeme diskutovat o léčivech s úzkým terapeutickým rozmezím (např. antiepileptika, imunosupresiva nebo antiarytmika), ale zde je většinou vyžadováno více bioekvivalentních studií (po jednorázové dávce, po opakovaném podání v ustáleném stavu, po jídle) s cílem snížit nejistotu bioekvivalence.

Posledním často používaným argumentem proti generikům je, že bioekvivalence u zdravých dobrovolníků neznamená stejnou účinnost u pacientů. Tato otázka byla v 70. a 80. letech široce testována v klinických studiích v Japonsku se závěrem zaměnitelnosti. V prosinci 2008 byla v časopisu JAMA publikována meta-analýza, která měla za cíl srovnat účinnost generických a originálních léčiv v terapii kardiovaskulárních onemocnění (Kesselheim 2008). Do analýzy bylo zahrnuto 47 komparativních klinických studií prakticky se vsemi základními skupinami kardiovaskulárních léčiv a výsledek jasně ukázal, že nebyla nalezena superiorita originálních léčiv nad generickými (interval spolehlivosti kolem rozdílu v účinnosti od -0,15 do +0,08).

Zcela odlišná je problematika ekvivalentů biotechnologických léčiv, kde pravidla pro chemická generika aplikovat nelze a všechny regulační agentury je ošetřují zcela odlišným způsobem. Protože téma jde nad rozsah tohoto sdělení, odkazují čtenáře na svůj článek „Biosimilars - mají biotechnologie svá generika?“ v Medical Tribune 1/2008 ze 14.1.2008.

Nezbývá než pobídnout originální výrobce k výzkumu a vývoji skutečně inovativních léčiv, které posouvání lékařskou vědu kupředu a generické výrobce k vývoji co nejlevnějších generických ekvivalentů, které se objeví co nejdříve po vypršení patentové ochrany, tak aby byl zdravotní systém dlouhodobě udržitelný.

# Být seriózním partnerem nejen pro lékaře, ale i pro uživatele našich produktů – pro ženy...

Rozhovor s ředitelkou společnosti LADEEPHARMA CZECH s.r.o., **Mgr. Janou Dosoudilovou**

MUDr. Juraj Minárik

NEUMM

*...taková je vize – ambice farmaceutické společnosti LADEEPHARMA CZECH, která nově vstupuje na český trh.*

*Na farmaceutickém trhu se dnes pohybuje poměrně velký počet větších či menších farmaceutických společností, a proto nás zajímalo, jaké to je pro novou farmaceutickou společnost vstoupit na takto kompetitivní trh. Zeptali jsme se rovněž, jaké jsou očekávání a co chce společnost LADEEPHARMA CZECH nabídnout svým partnerům. Na to vše jsme se ptali Mgr. Jany Dosoudilové, ředitelky společnosti.*

## Můžete nám krátce představit Vaši společnost a její portfolio?

Společnost LADEEPHARMA CZECH s.r.o., je dceřiná společnost jednoho z největších výrobců léků na světě, společnosti CHEMO ESPAÑA, a je součástí skupiny Chemo Group (skupina Chemo je nadnárodním uskupením firem zaměřených na různé oblasti farmaceutického a chemického průmyslu). Chemo Group využívá v rámci svého podnikání řetězec na sebe navazujících činností, od vývoje přes výrobu a distribuci až k obchodování s generickými a originálními léčivými. Skupina má zastoupení ve 29 zemích (Evropa, Latinská Amerika, USA a Asie) a patří do ní obchodní, distribuční i výrobní společnosti. Celosvětově zaměstnává více než 3 000 odborníků. Součástí skupiny je také společnost Leon Farma se sídlem ve španělském městě Leon, která se specializuje na výzkum, vývoj a výrobu hormonálních přípravků, jako je antikoncepcie a HRT. Je proto zcela logické, že LADEEPHARMA bude na českém trhu nabízet výrobky právě tohoto výrobce.

Již nyní můžeme nabídnout přípravky z oblasti hormonální antikoncepcie Dienille a Jangee, jejichž propagaci dočasně zajišťuje společnost Axonia. Oba tyto produkty jsou zajímavé svým složením, neboť se vždy jedná o kombinaci ethynilestradiolu a z hlediska vlastností velmi zajímavého progestinu.

Dienille obsahuje progestin dienogest a je lékaři vnímán jako velmi spolehlivá antikoncepcie s příznivým účinkem na pleť. Zároveň je vhodný k prevenci i léčbě akné.

Nabídku antikoncepcie rozšiřuje Jangee 0,020 mg



Mgr. Jana Dosoudilová

ethynilestradiol a Jangee 0,030 mg ethynilestradiol, obě varianty v kombinaci s 3 mg drospirenonou. Tato kombinace je léty vyzkoušená a ověřená vysokým počtem lékařů a patří k přípravkům s velmi dobrou antikoncepční spolehlivostí. U Jangee ženy oceňují především vliv drospirenonu, který nezpůsobuje zadržování vody v těle a následně pak nevyvolává pocit odulosti a nárůst hmotnosti. Přidaná hodnota Jangee je i v jejím příznivém vlivu na pleť. Dienille a Jangee jsou k dostání nejen u nás, ale i v dalších zemích – jako například v Maďarsku, Polsku, Po- baltí, Španělsku, Thajsku, USA (schváleno FDA) atd. Tyto přípravky nabízejí vysokou kvalitu, excellentní spolehlivost a velmi příznivou cenu.

Právě díky přátelským cenám, které se rozhodla společnost nabídnout, se Jangee a Dienille staly dostupné prakticky pro každou ženu a díky kvalitě a spolehlivosti jsou velmi oblíbené a žádané.

Postupně budou na trh uváděny i další přípravky z oblasti doplňků stravy, diagnostiky, prevence a léčby LADEEPHARMA CZECH chce být aktivním partnerem lékařům i ženám především v oblasti zdraví žen každého věku. Jejím cílem je poskytovat profesionální služby, moderní a cenově dostupné přípravky vysoké kvality.





Náročná výroba hormonů v LEON FARMA.

### Jak velkou budete společností například z pohledu počtu zaměstnanců na trhu?

Společnost LADEEPHARMA CZECH byla založena poměrně nedávno a do konce roku vytvoříme nevelký, ale progresivní tým, který se v následujících letech bude aktivně podílet na splnění vytčených cílů a starat se o spokojenosť našich zákazníků. V současné době má společnost řadu dalších partnerů, externích spolupracovníků, kteří jí poskytují potřebnou podporu v klíčových firemních procesech, jako je například prodej, registrace léčiv, distribuce, finanční agenda, IT služby apod.

### Být u rozjezdu nové farmaceutické firmy určitě musí být zajímavé, ale také velmi obtížné – jaký z toho máte pocit?

Jaký mám pocit? Určitě můžu hovořit o vzrušení z něčeho nového, ale zároveň i náročného. Vybudovat v České republice novou farmaceutickou společnost je pro mě určitě velká výzva a já věřím, že v této své nové roli obstojím a zároveň mě tato práce bude profesně naplňovat. Každý začátek vyžaduje nejen obrovské osobní nasazení a vysokou časovou náročnost, ale i pokoru. Pro mě osobně to znamená i učit se řadu nových věcí a osvojit si velmi širokou škálu různorodých kompetencí. To, co mě však na této práci hlavně přitahuje, je možnost seberealizace a možnost podílet se na něčem novém a já doufám, v budoucnu i úspěšném.

### V čem hlavně si myslíte, že se Vaše společnost bude lišit od velkých mezinárodních společností?

Určitě zde bude mnoho odlišností, ale já budu hovořit jen o těch nejdůležitějších. Jak už jsem uvedla, LADEEPHARMA CZECH bude malou společností, ve které nebudeme mít žádná specializovaná podpůrná oddělení, a o to těžší pro nás bude prosadit se v konkurenci velkých farmaceutických firem. Musíme být prostě jiní než konkurence, nabídnout zákazníkovi něco nového, originálního. Základem pro úspěch společnosti jsou zcela určitě kvalitní a cenově dostupné přípravky, ale to je jen začátek. Úspěch společnosti bude záviset především na týmu lidí, na jeho schopnostech, znalostech, vystupování, flexibilitě, pracovitosti, lojalitě a ochotě navzájem spolupracovat. Jedním z mých hlavních cílů je budovat přátelské pracovní prostředí založené na motivaci, respektu a důvěře. Přátelská a seriózní atmosféra se pak nutně musí projevit i v přístupu zaměstnanců k zákazníkovi, a tak přispět k budování společnosti, která se bude lišit od ostatních.

### Dovolte mi ještě jednu otázku. Jaké si myslíte, že to bude – být ženou-manažerkou a zároveň si uchovat i nadále typicky ženské vlastnosti, jako je například něžnost nebo smysl pro romantiku?

Této otázce se musím poučmát. Jaký je vlastně rozdíl mezi ženou-manažerkou a mužem-manažerem? Ještě nikdy jsem se nesetkala s tím, aby se podobné otázky



Balící linka v LEON FARMA.

kladly mužům. Pracuji léta v oblasti farmacie, kde již řadu let působí v manažerských pozicích velké množství žen, a troufám si říct i velmi úspěšných a schopných žen-manažerek.

Také si nejsem jistá, jestli něžnost a smysl pro romantiku jsou pouze ženské vlastnosti. Řada mužů-manažerů by se zcela určitě cítila uražena, pokud bychom jim tyto vlastnosti odpíraly.

Jediné, co na tuto otázku mohu odpovědět, je, že žádná z manažerských pozic, kterou zastáváme, by neměla pozměnit náš charakter, přirozenost a naši osobnost.

Jen pro zajímavost, společnost CHEMO se rozhodla jít cestou ředitelk-žen, a tudíž i v dalších zemích se můžete setkat u společností LADEEPHARMA s ředitelkami-ženami.

**Na závěr mám pro Vás možná ne zcela příjemnou otázku. Opakovaně jsem se v odborných kruzích setkal s tvrzením, že antikoncepce Jangee porušuje patentová práva jiných farmaceutických firem a že snad by mohl být prodej tohoto přípravku zakázán. Mohla byste se k tomuto tvrzení vyjádřit?**

Máte pravdu, s tímto tvrzením se v poslední době setkávám a sami lékaři nás často žádají o upřesňující informace. Ve skutečnosti tomu tak samozřejmě není. Tyto nepravidlivé zprávy naši společnost i antikoncepci Jangee velice poškozují, a to hlavně u lékařů, kteří mají někdy

zbytečné obavy. Pravda je taková, že účinné látky drospirenon ani ethynilestradiol nejsou nijak patentově chráněny a že společnost Leon Farma je vyrábí unikátním způsobem, který sama vyvinula. Antikoncepce Jangee obsahuje obě účinné látky ve formě, která je zcela obvyklá u přípravků podávaných perorálně a která umožnuje jejich dobrou biologickou dostupnost v organismu.

Skutečně v daném případě nejsou porušována žádná patentová práva jiných farmaceutických společností a jistě by bylo zajímavé se zabývat tím, kdo může mít zájem na šíření této dezinformaci. Přestože se s těmito dezinformacemi setkáváme již od listopadu 2010, tak jsme zatím nezaznamenali žádnou žalobu ani jiný oficiální podnět směřující k nějakému zákazu apod. Já osobně toto chápu jako jistý projev obavy z konkurence a pocitu vlastního ohrožení. Způsob, jakým je tato informace lékařům poskytována, vnímám, jako neetický a možno říci i protiprávní. Je politováníhodné, že se hned v počátku musím zabývat podobnými záležitostmi. Za společnost LADEEPHARMA CZECH s.r.o. mohu říci, že se chceme věnovat především našim zákazníkům a dosažení našich cílů. Věřím, že takovéto neetické chování nebude mít v našem oboru v budoucnosti žádný prostor.

**Děkuji za rozhovor a přeji Vám hodně úspěchů ve Vaší práci.**



# Stomagel Plus

Hojení ústní sliznice s lokálním anestetikem

## Ústní gel s lidokainem



- okamžitá úleva  
při léčbě aftů a oparů
- regenerace  
a epitelizace tkání
- léčba nekrotických  
a zánětlivých stavů



**AXONIA**

Zdravotnický prostředek **CE**

Přípravek není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dostupný v lékárnách.

Distributor pro ČR a SR: Axonia, a. s., Obrovského 644/3, 141 00 Praha 4, [www.axonia.cz](http://www.axonia.cz)

# Asklepion v Pergamonu a jeho odkaz pro současnou medicínu

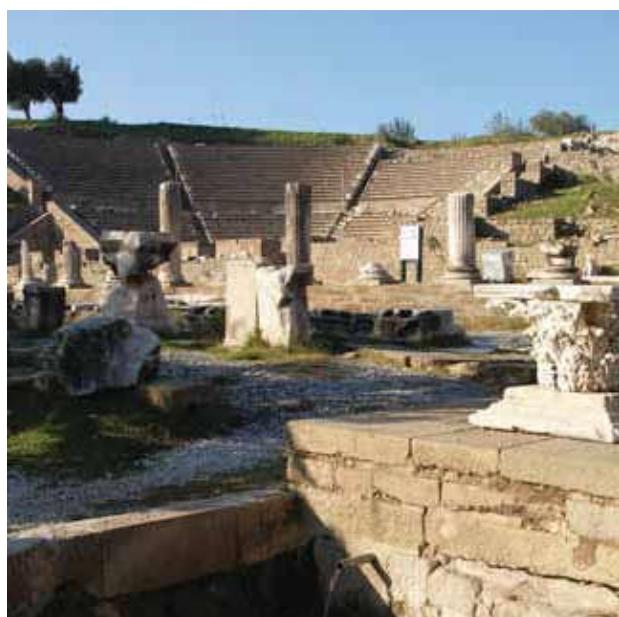
Viktor Holan, Viktor Holan ml., Juraj Minárik



Každý rok cestuje za odpočinkem i poznáním stále více našich turistů do Turecka. Láká je především moře, sluníčko a krásné nové hotely za přijatelné ceny. Málokdo si však uvědomuje, že Turecko není jen samotné moře. Odpočinek se nemusí trávit jen ležením na pláži a čerpáním různých služeb hotelů. Turecko má však také krásnou, turistickým ruchem nezničenou přírodu, s velikým množstvím antických památek. Většina památek se nachází přímo na mořském pobřeží, tedy v blízkosti turistických středisek. Stačí si jen vybrat a vyrazit.

## **Starověký Pergamon**

Jedním z nejkrásnějších míst, které můžete navštívit je město Pergamon s přilehlými lázněmi Asklepion. Njdeme je u dnešního města Bergama, ve kterém dnes žije kolem 75 tisíc obyvatel. Samotné antické město Pergamon se rozprostírá na vrcholu nedaleké hory.



Obr. 1 Asclepion – Svatý pramen, v pozadí zrestaurovaný amfiteátr

Ano hory, nejedná se o žádný kopeček. Z důvodu vzrůstajícího zájmu turistů o tuto nádhernou památku, postavili místní podnikatelé na vrchol hory moderní sedačkovou lanovku. Památka, ne památka, byznys je byznys. Na druhou stranu, díky tomu se však dostanou všichni návštěvníci do města rychle a pohodlně. Po vystoupení z lanovky se nám otevře nádherná scenérie okolní přírody. Pohled z orlího hnizda, něco takového by člověk očekával v Peru a ne v Turecku. Stavitelé však dobře věděli, proč město postavili až u samých nebes. Město bylo ve své době nedobytné a mohlo se v klidu rozrůstat. Stavební umění tehdejších obyvatel je pro nás i v dnešní době nepochopitelné. Jak ale tak překrásné místo vzniklo, kdo jej postavil a žil v něm?

Pergamon (řecky Πέργαμος), případně Pergamum, byla původně starověká řecká obec na území Mýsie v severozápadní Malé Asii. Toto město, jež se rozkládalo na útesu vypínajícím se na severním břehu řeky Kaikos, asi ve vzdálenosti 25 kilometrů od břehů Egejského moře, se stalo centrem mocného a významného helénistického království, kterému mezi léty 282 až 133 př. n. l. vládla dynastie Attalovců.

Podle legendy založili Pergamon kolonisté z Arkádie vedení Télefem, jedním z Héraklových synů. Télefova matka Augé sloužila jako kněžka bohyně Athény ve městě Tegea, přičemž je třeba zmínit, že Athéna Polias byla patronkou Pergamu. Tento mýtus tudíž spojuje arkádský původ obyvatel Pergamu s tvrzením, že zakladatel města byl synem kněžky pergamského ochranného božstva. Pergamon není v historických análech nijak zmiňován až do doby Xenofonta, za něhož se prý na vrcholu pergamské skály rozkládalo malé opevněné město. Na důležitosti získal Pergamon teprve na počátku 3. století př. n. l., kdy jeden z Alexandrových nástupců,



Obr. 2 Pohled na Pergamon z Asklepionu

Lýsimachos, uložil do této pevnosti svůj poklad, ohromnou sumu 9000 talentů, jejímž hlídáním pověřil eunucha Filetaira. V roce 282 př. n. l. se ale Filetairos v důsledku intrik na Lýsimachově dvoře vzbouřil a přešel na stranu Seleuka I. Jelikož Lýsimachos padl dříve, než mohl tuto vzpouru potlačit, stal se Pergamon centrem malého, fakticky nezávislého státu. Částečně díky obratné diplomacie, využívající napětí mezi soupeřícími helénistickými králi, částečně v důsledku zmatků vyvolaných příchodem Keltů do Malé Asie se Filetairovi podařilo udržet poměrně dobré vztahy se svými sousedy.

Po Filetairově smrti v roce 263 př. n. l. se vlády v Pergamu chopil jeho synovec Eumenés I., který teritoriálně rozšířil svojí doménu poté, co v roce 261 př. n. l. zvítězil nad seleukovským králem Antiochem I. v bitvě u Sard. Jeho nástupce Attalos I. dosáhl u pramene řeky Kaikos vítězství nad obávanými Galaty, pročež jako první

z rodu Attalovců příjal královský titul. V letech 229 až 222 př. n. l. si pak podrobil značnou část Anatolie. Okolní monarchové, především seleukovští a bithýnští králové, však pohliželi s nevraživostí na Attalův mocenský vzestup a zhruba kolem roku 222 př. n. l. pozbyl Pergamon většinu svého území v Malé Asii. Během první makedonské války podporoval Attalos od roku 212 př. n. l. nepřátele makedonského krále Filipa V., římskou republiku a aitolský spolek. V roce 201 př. n. l. se obrátil na Římany se žádostí o zakročení proti Filipově pokračující expanzi, načež byla zahájena druhá makedonská válka. Za Attalova panování se Pergamon povznesl mezi vůdčí helénistické státy. Kromě snahy o mocenský rozvoj království Attalos štědře podporoval rozvoj vědy a umění v četných řeckých obcích a ve svém sídle, jehož akropoli přebudoval podle athénského vzoru. Rostoucí bohatství Pergamu a králova záliba v monumentální oslavě svých vítězství vedla k rozmachu sochařské „pergamské školy“.

Proslulost Pergamu dosáhla svého vrcholu na počátku 2. století př. n. l., za vlády Eumena II., který navázal na prořímskou politiku svého otce. Po boku Římanů se účastnil války se seleukovským králem Antiochem III., v níž sehrál klíčovou roli v rozhodující bitvě u Magnésie. Za tyto své zásluhy byl na základě míru z Apameie z roku 188 př. n. l. odměněn seleukovským územím až k pohoří Taurus. Pergamské království poté zahrnovalo Mýsii, Lýdií, Pisídii, Pamfýlii a většinu Frýgie a Iónie. Ve třetí makedonské válce zůstal Eumenés loajálním spojencem Římanů v boji proti králi Perseovi. Přesto poslední léta Eumenovy vlády byla nepríznivě pojmenována nemilosťí Římanů, kteří ke králi pozbyli důvěru. Polybios i Livius v této souvislosti spekulují o Eumenových tajných stycích s Perseem, jež ovšem nebyly nikdy prokázány. Eumenés II. byl skutečným zakladatelem pergamského



Obr. 3 Ruiny Asklepiova chrámu v Asklepionu

# Cicatridina®

## První pomoc proti stárnutí a jizvám



- | Obsahuje kyselinu hyaluronovou
- | Ochrana před jizvením ran
- | Rychlejší proces hojení
- | Aplikace ve formě spreje, nebo masti

BEZ LÉKAŘSKÉHO  
PŘEDPISU

Zdravotnický prostředek CE 0373. Dodržujte návod k použití.



[www.cicatridina.info](http://www.cicatridina.info)



Obr. 4 Asklepion – zrestaurované divadlo

královského kultu. Po roce 180 př. n. l. byl na pergamské akropoli vztyčen Velký Diův oltář, jenž připomíнал Eumenovo vítězství nad Galaty.

Po Eumenovi nastoupil v roce 159 př. n. l. na trůn jeho bratr Attalos II. Tento zkušený vojevůdce a diplomat stál po většinu života věrně při svém bratrovi, ačkolи ho Římané pobízeli k jeho svržení. Do období jeho vlády spadá dokončení Pergamského oltáře započatého Eumenem. Rovněž nechal rekonstruovat po něm pojmenovanou Attalovu stou v Athénách. V roce 138 př. n. l. se ujal moci syn Eumena II., Attalos III. Tento podivinský a bezdětný král odkázal ve své závěti pergamské



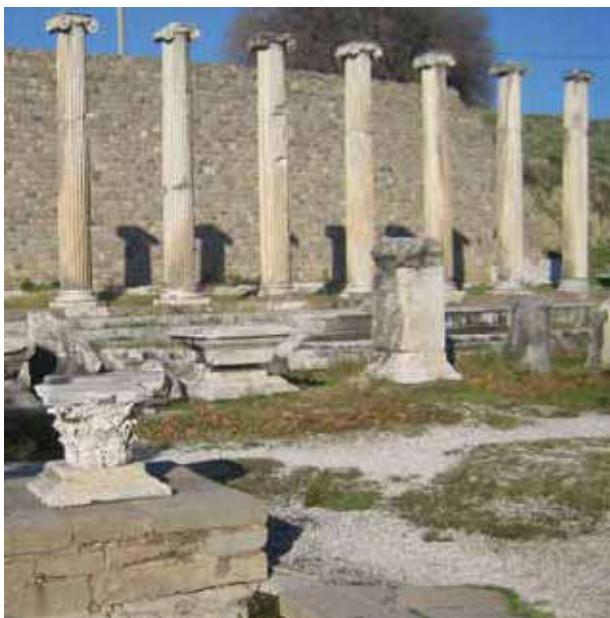
Obr. 5 Asklepion – Svatý pramen

království římskému lidu. Po Attalově smrti v roce 133 př. n. l. se Pergamon pokusil ovládnout jeho nevlastní bratr Aristoníkos. S podporu chudiny a vzbouřených otroků zorganizoval lidové povstání, namířené proti Římanům, přičemž celé toto hnutí mělo výrazný sociální podtext. Po počátečních neúspěších se Římanům podařilo Aristoníka dopadnout, načež byl v roce 129 př. n. l. v Římě popraven. Většina teritoria pergamské říše byla poté přeměněna v provincii Asii.

V prvních dvou staletích římské nadvlády setrvával Pergamon v pozici hlavního města provincie a později představoval společně s Efesem a Smyrnou nejdůležitější obchodní a kulturní středisko Asie. Na konci 1. století př. n. l. zde byl vztyčen jedinečný chrám, zasvěcený Augustovi, jenž se stal centrem kultu tohoto císaře. Pergamon byl také jedním z hlavních sídel uctívání boha léčitelství Asklépia. Císařové Traianus a Hadrianus finančně podpořili Pergamon a nechali rekonstruovat místní chrámy. V dobách raných křesťanů patřil Pergamon mezi významná střediska církve. Utužení císařského centralismu a pozvolný úpadek římské moci v období pozdní antiky měly negativní dopad na hospodářský vývoj města, které tak pozbylo mnoho ze své někdejší velikosti. V byzantských dobách razantně poklesl počet jeho obyvatel, neboť Pergamští opustili v důsledku ničivých arabských nájezdů níže položené „nové město“. V roce 716 byl Pergamon vypleněn Araby a na počátku 14. století připadl Osmanské říši. Tím toto slavné místo upadlo do zapomnění.

### Objev ruin Pergamonu

Jako hrad Šípkové Růženky bylo město znova objeveno čírou náhodou. Prvním impulzem k této činnosti byl nález části vlysu, získaného z hradeb města Bergama a dodaného v roce 1873 do Berlíně. Zkoumáním tohoto materiálu bylo zjištěno, že se jedná o součást Velkého Diova oltáře budovaného Eumenem II. Na něm byl znázorněn zápas bohů a gigantů (gigantomachie), symbolizující boj mezi pergamskými Řeky a barbarskými Galaty. Lokalita antického města se tak po roce 1878 stala místem rozsáhlých výkopových prací, iniciovaných Berlínským muzeem Vykopávky na jižním konci akropole vedly k objevu vlastního oltáře a zbytků vlysu, které byly zrestaurovány a vystaveny v Berlíně (bohužel tento oltář se stále nachází v pergamském muzeu v Berlíně a proto jako po jediné památce ve městě zůstalo jen prázdné místo). Tyto plastiky se svým propracovaným znázorněním emocí představovaly nejlépe dochované dílo pergamské školy, jež v tomto směru překonávala všechny předchozí řecké sochařské školy. Vrchol pergamské akropole, tzv. „staré město“, byl tvořen tržištěm – Horní agorou, která ležela na jižní straně, a královským



Obr. 6 Asklepion – Severní kolonáda

palácem na severu. Mezi nimi se nacházel Velký Diův oltář, který autor Apokalypy označil za „trůn satanů“ a jehož základy dosud zůstávají na akropoli, dále Dionýsův chrám, hexastylový dórský chrám bohyně Athény na východě, divadlo s dlouhou terasou na západě, Pergamská knihovna a velký, v korintském stylu postavený Trajánův chrám (Trajanum).

Postaven zde byl rovněž Heroon – svatyně, v níž byli uctíváni králové, především Attalos I. a Eumenés II. Pergamská knihovna soupeřila s knihovnou Alexandrijskou a byla druhou nejsvětlejší knihovnou antické řecké civilizace. Z tohoto důvodu Ptolemaiovci na počátku 2. století př. n. l. zastavili vývoz papyru, aby poškodili své pergamské konkurenty. To však na šikovné Řeky neplatilo. Začali zpracovávat zvířecí kůže tak dlouho, až Pergamští vynalezli nový materiál vhodný k uchování textů, nazývaný pergamitus či pergamen (pergamen). Pergamská knihovna prý obsahovala kolem 200 000 svitků, které však Marcus Antonius věnoval ptolemaiovské královně Kleopatře jako svatební dar. Pergamské divadlo dokázalo pojmut 10 000 diváků a vyznačovalo se nejstrmějšími sedadly mezi všemi známými antickými divadly. V nižších patrech akropole stálo gymnasium a chrám Démétry. „Nové město“, část Bergamu, obývaná obchodníky, řemeslníky a chudinou, se rozkládala pod akropolí, nedaleko Velké Eumenovy brány. Na jeho místě se dnes rozkládá město Bergama.

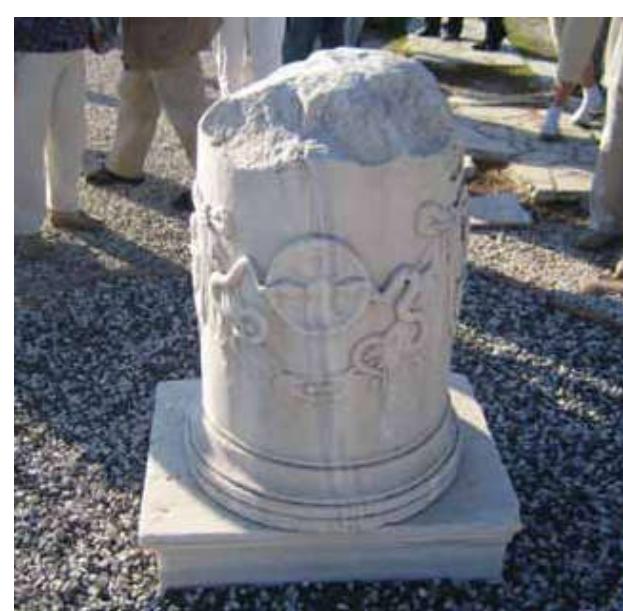
## Asklepion

V roce 129 se v Bergamu narodil slavný lékař Galenos (posloužil později jako předloha K. Čapkovi v díle Bílá nemoc), který nedaleko později založil věhlasné lékařské středisko ASKLEPION. Asklepion byl s Bergamensem spojen tzv. svatou cestou. Toto působivé, až „lázeňské“

místo, bylo pojmenované po bohu zdraví Asklepiovi. Starořecký bůh Asklepios, uctívaný ve starověku jako patron zdraví a léčitelství, byl podle bájí synem boha Apollóna a nymfy Koronis. Umění léčit se naučil od moudrého a učeného kentaura Chirona. Asklepios je často vyobrazován stojící s dlouhou dřevěnou holí, kolem které je ovinutý dlouhý had. Tato hůl, symbolizující strom života, a stočený had představují mystické léčivé síly země a jsou pozůstatkem před-řeckých kultů uctívajících Zemi. V antice tu prosperovala známá lékařská škola.

Asklepiovy chrámy – Asklepiony (psáno i Asclepion, Asklepion apod.) – byly vždy postavené na místě, kde vyvěraly posvátné prameny, jejichž voda se připisovaly léčivé účinky zemských duchů. Protože se věřilo, že Asklepios ovlivňuje uzdravení nemocných skrze sny, pacienti hledající pomoc se nejprve vykoupali, popili vodu z pramene a posléze spali v areálu chrámu (v tzv. abatonu). Během snů se nemocnému zjevil sám Asklepios nebo jeho hadi (asistenti) a dal mu návod na uzdravení. Léčba zahrnovala také naprostou hladovku před i během času stráveného v abatonu, koupele, modlitby a snění. Kněží, přestože byli ve svatyni přítomni, nefungovali jako lékaři, stejně tak ani neexistují žádné záznamy o lékařských ošetřeních v Asklepionech.

Po úchvatné prohlídce Bergamonu stojí za to prohlédnout si i zbytky těchto známých, slavných lázní. Samotné lázně byly založeny na posvátném místě. Toto místo bylo uctíváno již od 4 století př. n. l. Příjemná procházka začíná od Asklepiova chrámu na kruhovém půdorysu, podzemním tunelem zdraví a severní stopou ke svatému prameni u malého amfiteátru. Procházka v tunelu, na jehož začátku vyvěrá a po schodech stéká voda z pramene, se používala jako součást léčby. Věřilo se, že zvuk tekoucí vody působí blahodárně na psy-



Obr. 7 Asklepion



Obr. 8 Svatá cesta v Asklepionu, v pozadí hora s ruinami Pergamonu

chiku pacientů a zlepšuje tak i jejich somatické zdraví. Spolu s výše popsanou analýzou snů se tedy už před dvěma tisíci lety jednalo o psychoterapeutický postup znovuobjevený později až Sigmundem Freudem. I dnes se tedy můžeme osvěžit vodou, kterou se léčily i římští císaři např. Marcus Aurelius, Commodus, nebo Caracalla. Současný rozbor této vody potvrdil její radioaktivní vlastnosti. Za povšimnutí určitě stojí při prohlídce prvního nádvoří oltář, na které je napsaný znak moderní medicíny, had. Na pravé straně nádvoří je císařský pokoj, který byl také používán jako knihovna. Kruhově klenutý chrám Asklepios, o průměru 23 metrů, připomíná slavný Pantheon, který byl dokončen jen o 20 roků dříve. Na různých místech v centru areálu jsou celkem tři bazény s fontánami, které byly využívány ke koupání, pití a dalším formám léčby. Severní kolonádou se 17, ještě zachovalými sloupy, se dostaneme od knihovny k obnovenému (zrestaurovanému), do svahu zasazenému divadlu. V divadle se každý rok pořádá Bergama festival zaměřený na klasické hry.

Po prohlídce obou památek člověk pochopí, že k načerpání svých nových sil takový výlet poslouží lépe, než sebeklidnější lezení pod slunečníkem u moře. Antické lázně jsou tedy schopny léčit i více než po tisíci let po svém zničení a opuštění.

### Literatura

- OLIVA, P. Řecko mezi Makedonií a Římem. Praha: Academia, 1995. ISBN 80-200-0435-1.
- ŠWIDERKOVÁ, A. Tvář helénistického světa. Praha: Panorama, 1983.
- ZAMAROVSKÝ, Vojtěch. Řecký zázrak. Praha: Euromedia Group – Knižní klub, Erika, 2000. ISBN 80-242-0403-7.
- [www.asklepion.cz](http://www.asklepion.cz).

© Foto autoři

# PRENOX

NOVINKA

Pro dospělé  
a děti  
již od 2 let

NEKOMPROMISNĚ PROTI VŠÍM

VÝHODNÁ  
CENA



- **Účinný proti vším ve všech vývojových stádiích**
- **Esenciální oleje pokryjí vši a způsobí jejich udušení**
- **Jedna aplikace stačí**

**Složení:** 1 g roztoku Prenox obsahuje: olej z jehličí borovice 2 mg; eukalyptový olej 2 mg; silice z máty peprné 2 mg, permethrin, etanol, isopropylalkohol, čistěná voda.

**Působení:** K vyhubení vší ve všech vývojových stádiích (vajíčka, hnidy, nymfy, dospělý hmyz) u dospělých a dětí ve věku od 2 let.

**Způsob použití:** Navlhčete vlasy a kůži na hlavě vatovým tampónem namočeným v roztoku a důkladně vmasírujte. K jedné aplikaci je potřeba 25 až 50 ml roztoku v závislosti na délce vlasů. Nechte působit 40 minut a pak vlasy umyjte běžným šamponem. Vyčešte mrtvá vajíčka (hnidy) drsným kartáčem.

Distributor:  
AXONIA, a.s.  
Obrovského 644/3, Praha 4  
[www.axonia.cz](http://www.axonia.cz)

**AXONIA**  
PHARMA

Zdravotnický prostředek CE  
PDK: 4750513000207  
APA: 2339555

# Mŕtvi nespievajú

Bea Janurová

*Zaručene, okamžite po prečítaní nadpisu mnohým skrsne v hlave otázka, prečo takéto čierne úvahy v čase, kedy sa hovorí, píše, oblieka a myslí do červena.*

*Vedť tento mesiac máme predsa najväčší sviatok sv. Valentína.*

*Za našich čias si nepamäťame žiadne „blahorečenie“ tohto svätca, takže naša generácia ho príliš nezbožňuje a tí, ktorí ho majú v láske, tak im treba.*

*Vlastne, ani neviem napr. čo by sa dalo o tomto sviatku napísat. Iba tolko, že presne „DEŇ PO“ sa zmenia všetky farby v obchodoch z červenej na zelenú, pretože je na rade aj v Kanade veľmi populárna St. Patrik.*

*Počas dlhej kanadskej zimy hoci tento rok veľmi slnečnej, ale predsa len človek akosi upadá do pasivity, stráca energiu a inšpiráciu.*

*Asi pred tromi dňami som mala trochu melancholickú náladu a presne v ten čas som sa rozhodla napísat článok do „Kanadského Slováka“*

*Nech som sa snažila akokoľvek, moje pero nebolo schopné urobiť ani jedinú čiarku. Bola som úplne v koncoch. Mojim mozgom nepretiekla ani jediná myšlienka. Zmenila som preto zo zúfalstva tému a pozrela som si na internete najaktuálnejšie odvysielané slovenské „televízne noviny“. Spravodajstvo v nich je vždy obširne a pre našinca viac než zaujímavé. Medzi množstvom najrozmanitejších informácií ma zaujala jediná a vlastne v ten deň najaktuálnejšia, lebo sa ľou konečne začal zapodievať aj slovenský parlament.*

*V poslednom čase sa na Slovensku vyskytol veľmi pálčivý problém a ku podivu s nebožtíkmi.*

*Pohrebnícke firmy sa vraj navzájom kvôli nim žerú, rozbijajú si autá a robia množstvo iných schválností. Doslova a do písmena sa o nich bijú, kto ich pochová.*

*Vraj pacient, ktorý ide ležať do nemocnice musí podpísať, že v prípade neúspešnej liečby bude pochovaný tou a tou konkrétnou firmou. Je pozoruhodné ako tvrdili v „televíznych novinách“, že mnohí lekári na Slovensku majú svoje akcie či iné záujmy práve v spomínanych kompaniach. Na prvý pohľad je tento fenomén nanajvyš zaujímavý, že práve lekári sa vehemennne angažujú v pohrebníctve. Vysvetlenie je však podľa mňa veľmi jednoduché. Lekári sú totižto ľudia narodení pod šťastnou hviezdou. Na ich úspechy svieti žiarivé slnko a ich neúspechy zakrýva čierna zem. Zrejme je v tom kus logiky.*

*Teda, ak si pacient podpíše svoj ortiel a lekárska pomoc zlyhá, potom pohrebníci „zaspievajú“ pozostalým horibilné sumy za svoje služby.*

*Po skončení „televíznych novín“ som ešte dlho do noci meditovala o tom, čo som počula. Po vyše dvadsiatich rokoch sa človek v emigrácii cíti ako schizofrenik. Už vlastne ani nevie kam patrí a kde je jeho domov. Veľmi ďažko sa nám vyberá a rozhoduje.*

*Ja som však definitívne rozhodnutá. Pochovať sa dám doma na Slovensku.*

*Všetci veľmi dobre vieme aký je to fantastický pocit ak má niekto o vás záujem, ak niekomu na vás veľmi záleží, alebo dokonca sa o vás bije!*

*Ja som v ŽIVOTE nemala to šťastie.*

# Cicatridina®

ORIGINAL

Poševní čípky s kyselinou hyaluronovou

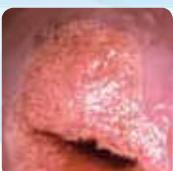
## Rychlé hojení vaginálních poranění

URYCHLUJE HOJENÍ RAN V POCHVĚ A NA DĚLOŽNÍM ČÍPKU<sup>1,3</sup>

- + po konizaci
- + po porodu
- + po operativním zákroku

ZMÍRŇUJE VAGINÁLNÍ SUCHOST<sup>2</sup>

URYCHLUJE ZRÁNÍ METAPLAZIE DĚLOŽNÍHO ČÍPKU



Jediný klinicky  
ověřený vaginalní  
hyaluronát  
v ČR.<sup>1,2,3</sup>

### ZÁKLADNÍ INFORMACE O PŘÍPRAVKU:

**Název:** Cicatridina®. **Forma:** Poševní čípky. **Složení:** sodná sůl kyseliny hyaluronové 5 mg, olejový výtažek z pupenku asijského 60 mg, olejový výtažek z měsičku lékařského 60 mg, olejový výtažek z aloe pravé 60 mg, esenciální olej z čajovníku australského 2 mg. **Indikace:** Doplňkový přípravek při obnově atrofických a dystrofických stavů vaginalní sliznice. Napomáhá hojení po porodu, gynekologické chirurgii, při dystrofii po chemoterapii, ionizačním záření, při vysychání sliznice i z důvodu nedostatku estrogenu. **Kontraindikace:** Zjištěná přecitlivělost na některou složku tohoto přípravku. **Způsob užití:** 1 čípek večer zasuňte hluboko do pochvy. **Balení:** 10 poševních čípků po 2 g. **Způsob uchovávání:** Pokud možno při teplotě 4–25 °C. Chraňte před světlem a teplem. **Výrobce:** FARMA-DERMA s. r. l. Via dei Bersaglieri 10, 40010 Sala Bolognese (BO), Itálie. **Distributor:** AXONIA, a. s. Obrovského 644/3, 141 00 Praha 4.

1. Boselli F, Vezzani C, Chirossi G. Terapia topica con acido ialuronico dopo trattamento electrochirurgico della cervice uterina. La Colposcopia in Italia Anno XVIII; No. 2: 25–28.

2. Tea M-KM, Priemer V, Kubista E. Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluron-Säure-Zäpfchen (Cicatridina®) bei der Behandlung hormon-oder chemotherapieinduzierter vaginaler Atrophie bei Mammakarzinopatientinnen. Journal für Fertilität und Reproduktion 2006 16 (2): 17–19.

3. Markowska J, Markowska A, Madry R. Evaluation of Cicatridina efficacy in healing and repairing process of uterine cervix, vagina and vulva – open non-randomized clinical trial. Ginekol Pol 2008; 79, 494-498

Všechny kolposkopické snímky pořídil a laskavě zapůjčil prof. Giovanni Minello, Bari, Itálie.

# VITAgyn C®

vaginální krém s kyselým pH

Trojí účinek  
k zabránění rekurence  
bakteriální vaginózy  
a úpravě vaginální  
mikroflóry



Použijte vždy po léčbě:  
\* metronidazolem  
\* klindamycinem

- ▶ Okamžité snížení pH  
(askorbyl fosfát sodný)
- ▶ Stimulace růstu laktobacilů  
(maltodextriny)
- ▶ Potlačení přemnožených patogenů  
(citran stříbrný)

#### Zkrácená informace o přípravku

Název: Vitagyn C® vaginalní krém s kyselým pH. Forma: vaginalní krém. Složení: askorbyl fosfát sodný, citran stříbrný, tokoferylacetát, maltodextriny, kyselina mléčná, bambucké máslo. Indikace: pomocný prostředek při léčbě a prevenci bakteriálních vaginóz a recidivujících infekcí močových cest. Jeho použití je obzvláště prospěšné u recidiv a po farmakologických léčbách antibiotiky. Obnovuje a udržuje fyziologické pH v pochvě a napomáhá růstu přirozené laktobacilové flóry. Tímto způsobem zabrání vzniku podmínek, které usnadňují rozvoj bakteriálních vaginóz, také během těhotenství. Kontraindikace: již zjištěná přecitlivost na jednu nebo více složek zdravotnického prostředku. Dávkování: aplikujte do pochvy jednou denně, nejlépe večer před uložením ke spánku, po dobu šesti po sobě jdoucích dní. Pro prevenci používejte 1 - 2 aplikace týdně po dobu 3 měsíců nebo déle. Uchovávání: chráněte před světlem a teplem. Balení: tuba s 30 g krému a 6 jednorázových aplikátorů. Přípravek není vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojistění.

\* Miniello G. Una associazione Vitamina C e Argento nella profilassi della Vaginosi Batterica ricorrente. La Colposcopia in Italia Anno XXI - No.2: 17-21.



ZDRAVOTNICKÝ PROSTŘEDEK CE 0373

Výhradní distributor pro ČR a SR: Axonia, a. s., Obrovského 644/3, 141 00 Praha 4, [www.axonia.cz](http://www.axonia.cz), [www.vitagyn.cz](http://www.vitagyn.cz)