

New EU
MAGAZINE
of
MEDICINE



Téma:

Revmatologie/Neurologie



Odborný časopis o evropské medicíne

3/4

Editorial



Vážení čtenáři,

dostává se Vám do rukou třetí letošní číslo časopisu *New EU Magazine of Medicine*. Toto vydání se věnuje především poruchám imunitního systému a novinkám v jejich léčbě.

Jednou ze závažných nemocí, kde se předpokládá významný vliv imunitního systému je roztroušená skleróza (RS). V ČR je přes 10 000 pacientů postižených různým stupněm tohoto onemocnění. Vzhledem k nákladnosti terapeutických přístupů ve formě tzv. DMDs (disease modifying drugs = interferony β) a glatiramer acetátu je léčba v naší zemi soustředěna do několika málo center. V ČR je DMDs léčeno pouze asi 3000 nemocných ačkoli poslední dobou narůstá počet důkazů, že časná intervence dokáže lépe zabránit nezvratnému změnám v CNS následujícím po jednotlivých atakách. Tato situace je způsobena do velké míry i cenou terapie, kdy ročně léčba jednoho pacienta stojí pojišťovny 300 000 – 450 000 Kč.

Všechna tato léčiva je nutné aplikovat parenterálně ve formě s.c. či i.m. injekcí jednou či několikrát týdně a pro uživatele tak nejsou příliš pohodlná. Nové terapeutické přístupy v léčbě RS představují zejména vylepšené formy interferonu a natalizumab. První perorální terapie je ještě ve stádiu vývoje.

Nová forma interferonu, která se objevuje v naší republice (Rebif) neobsahuje již žádné lidské či zvířecí komponenty, má tenčí jehlu a nový autoinjektor. Vylepšila se tolerance a komfort léčby a snížila se tvorba neutralizačních protitěk. V případě natalizumabu (Tysabri) se jedná o první terapii podávanou v i.v. infuzi jednou za 4 týdny, což pro mnohé pacienty může představovat přijatelnější alternativu k autoaplikaci injekcí. Navíc se nejedná o interferon, ale o monoklonální protilátku selektivně inhibující zánětlivou reakci v CNS. Použití je prozatím u nás vyhrazeno pro pacienty nereagující na léčbu DMDs, podle mého názoru také kvůli ceně, která je oproti DMDs asi dvojnásobná.

Zdraví,
Juraj Minárik

Šéfredaktor: MUDr. Juraj Minárik
Grafická úprava: HLAVEŠ – reklama – DTP – tisk
Sazba: Michael Kabrle
E-mail redakce: redakce@neumm.cz
Objednávky inzerce: inzerce@neumm.cz
Manažer marketingu a inzerce:

Miroslav Horbas
tel.: 731 907 320
e-mail: m.horbas@neumm.cz

Webové stránky: www.neumm.cz
Zkratka pro citace: NEUMM
Toto číslo vychází: 25. 6. 2007

Excerpováno v Bibliografia Medica Čechoslovaca

Vydavatel: Adresa redakce:
Medical Press s.r.o. Medical Press, s.r.o., NEUMM
V zápolí 1262/28 Boženy Němcové 1881/5
141 00 Praha 4 120 00 Praha 2
Tel.: 224 240 832
Fax: 224 240 833

ISSN:
1802-1298, MK ČR: E 15522

Distribuce:
Casus Direct Mail a.s., Žilinská 5, 141 00, Praha 41

Redakční rada

Předseda as. MUDr. Martina Olejárová, CSc.
Členové Prof. MUDr. Vladimír Bartoš, DrSc.
RNDr. Milada Dobrášová, DrSc.
Prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
Prof. RNDr. Ing. Stanislav Doubal, CSc.
Prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc.
Prof. MUDr. Peter Kráštufek, CSc.
Prof. MUDr. Jan Kvasnička, DrSc.
Prof. MUDr. Alois Martan, DrSc.
PharmDr. Ján Mazag
MUDr. Eva Medová
Prof. MUDr. Václav Monhart, CSc.
Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
Prof. MUDr. Jiří Neuwirth, CSc.
Doc. MUDr. Karel Němček, CSc.
Prof. MUDr. Igor Riečanský, CSc.
Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.
Prof. MUDr. Jan Švihovec, DrSc.
Doc. MUDr. Marek Trněný, CSc.
Prof. MUDr. Jiří Vitovec, CSc.
Prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc. jun.

Poradní sbor MUDr. Miloš Bareš
Doc. RNDr. Petr Kleméra, CSc.
MUDr. Richard Kobza
MUDr. Sylva Kobzová
MUDr. Astrid Matějková
MUDr. Ivo Minárik
MUDr. Aleš Omáčka
MUDr. Petr Smejkal



www.neumm.cz

3

Editorial

6

Léčebné užití cyklosporinu A u prvně zánětlivých systémových autoimunitních revmatických onemocnění

*Ctibor Dostál***14**

Natalizumab v léčbě roztroušené sklerózy

*Eva Meluzínová, Marianna Mináriková***21**

Imunogenetický potenciál a snášenlivost nové formy interferonu- β -1a

*Redakční článek***24**

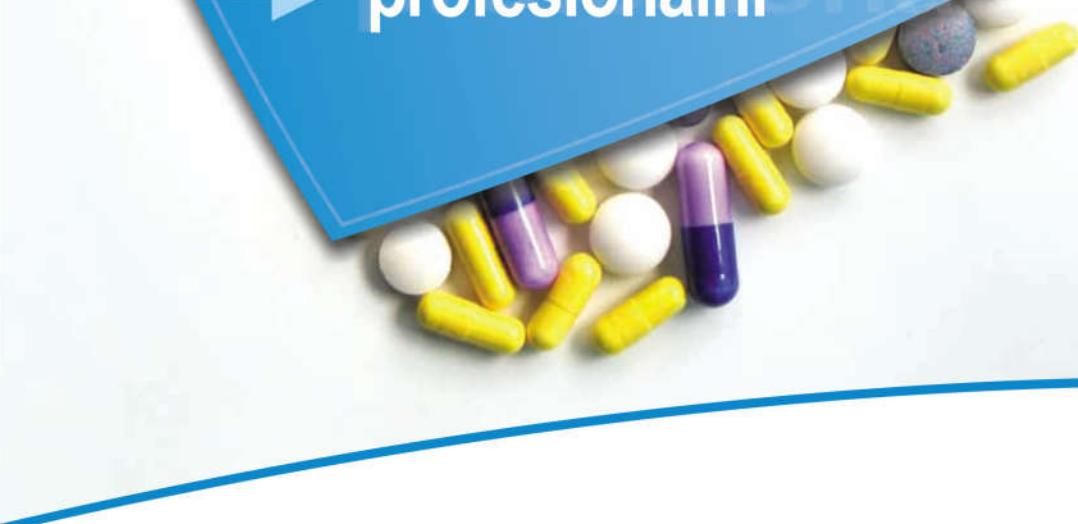
Hyaluronát – známý neznámý

Jiří Slíva

dynamická

spolehlivá

profesionální



AXONIA
PHARMA

Outsourcing léčivých přípravků

www.axonia.cz

Léčebné užití cyklosporinu A u prvotně zánětlivých systémových autoimunitních revmatických onemocnění

Ctibor Dostál
Revmatologický ústav

Úvod

Systémová revmatická autoimunitní onemocnění přesahují svým charakterem a významem samotnou oblast oboru revmatologie. Hned na začátku je však potřebné uvést ty samostatné klinické jednotky, které jsou v současné době do této skupiny chorob obecně zařazovány (Tab. č. 1).

Tab. č. 1
Hlavní systémová revmatická autoimunitní onemocnění

1.	Systémový lupus erythematoses
2.	Revmatoidní artritida
3.	Progresivní systémová skleróza (sklerodermie)
4.	Psoriatická artritida
5.	Revmatická horečka

Je nutné též se zmínit o tom, že onemocnění, která postihují kloubní systém člověka se obecně jeví „a priori“ jako povšechná kloubní postižení; ta jsou buď prvotně zánětlivá – polyartritidy nebo prvotně nezánětlivá, jejichž hlavním představitelem je tzv. artrotický proces, postihující převážně jednotlivé klouby, ale výjimečně více kloubů jako zvláštní typ označovaný termínem „generalizovaná osteoartróza“.

Mezi jednotlivé léčebné prostředky, které jsou v současné době užívány s úspěchem u výše uvedených prvotně zánětlivých kloubních postižení – polyartritid, je vedle skupiny glukokortikoidů (GK) též početná řada nesteroidních antirevmatik (NSA), a v současné době též tzv. „biologických prostředků“, které jsou schopny přímo blokovat vylučující prozáhnětlivé cytokiny. Toho času je to na prvním místě jeden z významných prozáhnětlivých cytokinů – tumor nekrotizující faktor (TNF-α), jehož blokování je v současné době už rutině užívaným způsobem k léčbě shora uvedených kloubních onemocnění. K této skupině lze též připadnout cyklosporin A (CyA), dále tacrolimus a sirolimus (rapamycin). Pokud jde o látky, které mohou interferovat s CyA jsou uvedeny v Tab. č. 2.

Tab. č. 2
Léčiva, která interferují s metabolismem cyklosporinu

Léčiva zvyšující koncentraci	Léčiva snižující koncentraci
ketokonazol	rifampicin
makrolodová antibiotika (včetně erytromycinu)	barbituráty
blokátory kalciového kanálu (diltiazem, verapamil, ale nikoli isradipin a nifedipin)	deriváty karbamazepinu
	fenytoin
	i.v. aplikovaný sulfamidi
	trimetoprim

Obecně se tyto látky váží na cytoplazmatický imunofilylin zvaný cyklofilin. V buňkách takto vytvořený komplex zasahuje do procesu intracelulárních signálních cest; jejich konečným efektem je inhibice transkripčních faktorů nutných k aktivaci některých cytokinových genů, zejména pak pro IL-2, IL-3, IL-4 a interferon gamma. Tímto účinkem dochází k potlačení časně fáze aktivace T-lymfocytů; dále potlačení sekrece IL-2 zamezuje aktivaci dalších lymfocytů. Vzniklý komplex léčiva s imunofilyinem následně blokuje působení kalcineurinu zodpovědného za aktivaci RNA – polymerázy, která reguluje transkripcí genů pro IL-2 a jiných cytokinů.

Cyklosporin je cyklický oligopeptid produkovaný plísni *Toxopodium inflatum* nebo *Toxopodium terricola*. Tato látka účinně potlačuje odpověď lymfocytů T na antigenní podněty přítomné v organizmu. Děje se to blokováním receptoru pro IL-2 ve smyslu shora uvedených mechanizmů.

CyA je imuno-selektivní prostředek, jehož základním mechanismem účinku je zábrana transkripcie genu pro některé cytokiny v T buňkách. Zablokování této kličkových cytokinů potlačuje aktivaci T buněk a finálně též celou imunitní odpověď závislou na T buňkách.

Například u revmatoidní artritidy byl potvrzen výrazný účinek CyA na artritidu, který je provázen obvykle zástavou progrese erozivních změn chrupavek postižených kloubů. U jiných systémových onemocnění je tento lék schopen významně ovlivnit též vývoj postižení pro život důležitých vnitřních orgánů. To se týká zvláště onemocnění, u kterých na prvním místě dochází hned na počátku k postižení orgánů pro život nezbytných

jako jsou ledviny, plíce, mozek současně s postižením kloubů, svalů a kůže.

Mezi tato onemocnění patří na prvním místě systémový lupus erytematoses a systémové vaskulitidy, které mohou být průvodným postižením dalších systémových revmatických chorob jako je systémová sklerodermie a autoimmunitní polymyozitida. Současně se vyskytuje vaskulitida též u revmatoidní artritidy s obvykly závažným průběhem, kde se kloubní postižení komplikuje postižením viscerálních orgánů. Dále je to psoriatická artritida, jež je refraktérní k obvykle používaným lékům a u těžkých generalizovaných forem (psoriasis vulgaris, arthropatia, pustulóza).

Nicméně nejčastěji je CyA užíván v transplantologii zejména, k profylaxi a terapii reakcí transplantovaných orgánů a kostní dřeně, dále k profylaxi a terapii reakce štěpu proti hostiteli zvláště tehdy, kdy se uplatňuje imunopatologický mechanismus IV. typu.

Revmatoidní artritida

CyA patří mezi relativně novější chorobu modifikující léky (DMARDs). I když byl zkoušen u revmatoidní artritidy (RA) už v roce 1979, tak např. v USA ho pro tuto indikaci schválili až v roce 1997.

Jaké jsou racionální důvody k používání této látky v léčbě RA? Toto onemocnění je bezesporu klinickou jednotkou v jejíž patogenezi mají důležitou roli CD4+ T buňky, které se tak stavají cílem terapeutických intervencí (1).

Časně, otevřené a dávkové studie

První studie s aplikací CyA v léčbě RA byla publikována v roce 1979 a brzy následovaly studie další (2). Na základě zkušenosti z transplantační medicíny z 80. let byly používány dávky většinou kolem 10 mg/kg/den. Účinek léčby byl většinou dobrý, ale nefrotoxicita, projevující se zvýšením sérového kreatininu, byla neúnosně vysoká.

Později byly získány nové poznatky o histopatologii ledvin po léčbě CyA a zároveň nové metody na hodnocení sérových koncentrací CyA, které pomáhaly vytvářet postupy, jež by se vyhnuly jeho nefrotoxicitému vlivu. Na přelomu 80. a 90. let pak byly provedeny některé významné dvojíčele-slepé studie, např. Van Rithovenem (3), Dougadosem (4) nebo Tugwellmem (5), který ve své studii poprvé použil dávkovací schéma, které sám nazval „go low, go slow“ a jež se později stalo základem pro dokument „International consensus report“ (6). Tugwell navrhl zahajovat léčbu dávkou 2,5 mg/kg/den a při nedostatečném účinku zvyšovat o 0,5 mg do maximální dávky 5 mg/kg/den. Dále pak setrval na nejúčinnější dávce. Při monitorování bezpečnosti navrhl sledovat hladinu kreatininu a za alarmující považovat zvýšení o 30% oproti výchozí hodnotě. Tyto principy byly zapracovány do výše zmíněného dokumentu a publikovány v roce 1993 (7). Jako indikovaní pacienti byli určováni nemocní s aktivní artritidou, kteří neměli příznivou odpověď na léčbu konvenčními DMARDs – jinými slovy pacienti s tzv. refraktérní formou revmatoidní artritidy.

Celá 90. léta jsou pak obdobím nového pohledu na léčení RA, a určitým změnám ve strategii léčby se proto nemohl vyhnout ani CyA. Nové epidemiologické studie prokázaly především skutečnost, že RA je chorobou s vyšší morbiditou a mortalitou než se dříve v literatuře uvádělo. Zároveň se ukázalo, že dosavadní užívání tzv. pyramidálního přístupu je u části nemocných nevyhovující. Objevily se hlasy doporučující časnější zahájení agresivní léčby, např. v různých modifikacích tzv. obrácené pyramidy (8). Dále se velmi rozšířil způsob kombinované léčby, jež užívá více chorobu modifikujících léků najednou (6). Mnoho poznatků se ziskalo ze studií časně revmatoidní artritidy, které potvrdily značný výskyt erozivních změn chrupavky již v prvních měsících nemoci a tedy nutnost časně agresivní léčby (9).

V této situaci byl pak uveřejněn druhý konsensuální dokument (10). V uvedeném dokumentu jsou kromě indikaci léčby též kontraindikace CyA a stavy relativně kontraindikované nebo stavy, kdy je nutno indikaci léčby pečlivě zvážit a při provádění léčby zachovat zvýšenou opatrnost (tab. 3). Například při přítomnosti aktivní infekce se doporučuje léčbu cyklosporinem ukončit.

Tab. č. 3
Kontraindikace léčby cyklosporinem

Absolutní kontraindikace
• malignita současná nebo v anamnéze
• nekontrolovaná hypertenze
• ledvinová dysfunkce (zvýšený sérový kreatinin)

Opatrnost při léčbě (relativní kontraindikace)
• věk nad 65 let
• kontrolovaná hypertenze
• imunodeficiency (kromě selektivní IgA deficiency)
• leukopenie (kromě Feltyho syndromu)
• obezita
• současně použíti léčiv, která interferují s metabolismem cyklosporinu nebo mají vysoký nefrotoxicitní potenciál
• současně nebo minule podávání alkylačních látEK, např. cyklofosfamu
• premalignity (leukoplakie, monoklonální paraproteinemie, myelodysplasticní syndrom a dysplastické névy)

Léčba CyA v těhotenství a laktaci nemá zatím stanovená pravidla. Omezené zkušenosti z transplantační medicíny sice neuukázaly zvýšené riziko, ale vzhledem k nedostupnosti kontrolovaných studií se doporučuje stále podávat CyA u RA v gravitidě jen ve výjimečných případech, kdy očekávány přínos přesáhne rizika. Je prokázáno, že CyA přestupuje do mateřského mléka, takže se u matek léčených CyA nedoporučuje současně kojit.

Doporučení před zahájením léčby

Před zahájením léčby je vždy nezbytné provést kompletní anamnestické, klinické a laboratorní vyšetření. V anglosaských zemích existují písemné informace pro nemocné o vlastní léčbě CyA, které obdrží před zahájením léčení. Důležitost se zdůrazňuje pro:

- hodnoty krevního tlaku;
- sérový kreatinin (vyšetření 2x v jednom týdnu a vzít jako základní hodnotu průměr);
- sérový bilirubin;
- funkční jaterní testy;
- sérový draslik;
- přítomnost bilikoviny v moči.

Doporučované dávkovací schéma

Základním principem je vyhodnotit pro nemocného optimální dávku CyA podle jeho účinnosti a snášenlivosti u nemocného a optimalizovat tak poměr proti riziku (Obr. 1).

Sama účinnost léčby se posuzuje po 4–6 týdnech podávání; je-li dosaženo optimálního účinku, je možno pokračovat v léčbě stejnou dávkou. Je-li účinek slabý, lze zvýšit dávku o 0,5 mg/kg/den v měsíčních intervalech až do maximální dávky 5 mg/kg/den.

Je-li aplikována maximální účinná dávka a další zlepšení již není možné očekávat, redukuje se dávka o 0,5 mg/kg/den ve dvouměsíčních intervalech na nejnižší účinnou dávku. Ta se pak se souhlasem ošetrujícího lékaře a nemocného podávána jako dávka udržovací. Je-li nejvyšší snášená dávka podávána

6 měsíců a není zaznamenávaná příznivá odpověď, je nutné léčení ukončit.

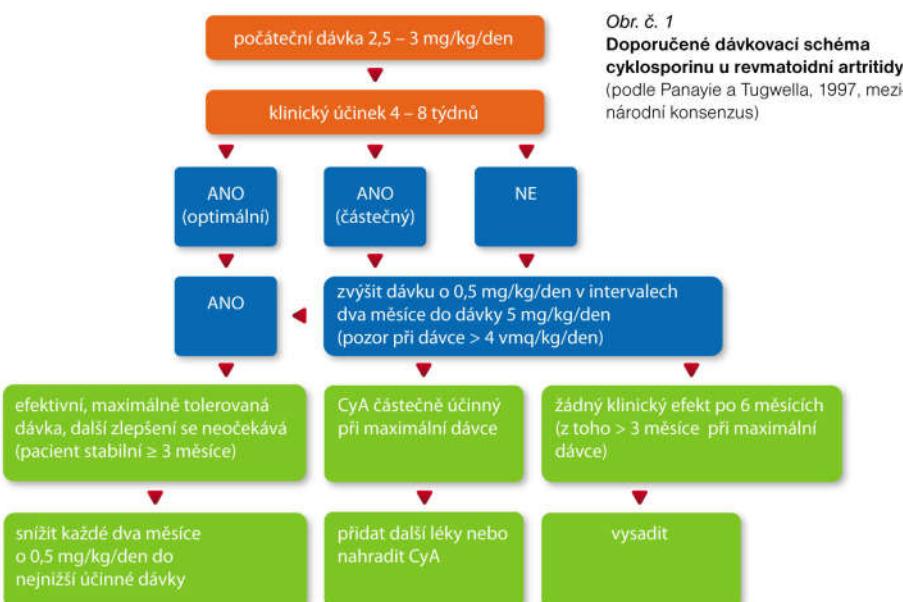
Monitorování bezpečnosti léčby

Principy monitorování bezpečnosti léčby CyA byly stanoveny na dřívějších konsensuálních sympoziozech (6). Základní postupy jsou uvedeny na obrázku č. 1.

Jako základní hodnotu sérového kreatiningu pro nemocného se bere průměr ze dvou vyšetření provedených v jednom týdnu před zahájením léčby. Krevní tlak a hladiny kreatiningu je nutné sledovat po dobu prvních 3 měsíců každé 2 týdny. Častější monitorování je nutné při změnách dávky nebo při objevení se nežádoucích vedlejších účinků. Po 3 měsících, pokud se dávka nezměnila, je možné monitorování provádět jednou měsíčně. Koncentrace CyA v séru není nutné vyhodnocovat. Doporučuje se je stanovovat jen za zvláštních okolností za účelem zjištění možné lékové interakce a při špatné spolupráci s nemocným.

Vliv na rentgenovou progresi

Obecně řečeno je hodnocení rentgenové progrese velmi složité. Nejčastěji se používá systém hodnocení podle Larsena (11) nebo podle Sharpa (12). Na základě dvou randomizovaných kontrolovaných studií, jež prokázaly zpomalující vliv CyA na rentgenovou progresi RA, uveřejnili Forre a spol. (13) závěr, že ačkoliv není možné jednoznačně prokázat vliv CyA na zpomalení rentgenové progrese, existuje přesto více pozitivních důkazů pro tento účinek než u jiných chorobu modifikujících léků (DMARDs – Disease modifying antirheumatic drugs).



Vliv cyklosporinu na kostní hmotu

Generalizovaná ztráta kostní hmoty je jedním ze základních atributů aktívni RA (14). Přitom ztráta kostní hmoty je nejrychleji na začátku onemocnění.

O příznivém vlivu cyklosporinu na snížení aktivity RA a na kostní metabolismus referoval Gough (14), nutno však poznamenat, že tato informace je zatím ojedinělá.

Kombinovaná léčba cyklosporinem a metotrexátem

Kombinovat metotrexát (MTX) a CyA je z pohledu účinku příznivé, i když mechanismus jejich působení je zcela odlišný pokud jde o cílové buňky i o vliv na cytokiny (15). Synergismus účinku MTX a CyA byl také potvrzen na experimentálním modelu artritidy indukované kolagenem (16). Byla publikována celá řada studií nichž se nemocným s nedostatečným účinkem MTX přidával ještě CyA. O tomto účinku byla též uveřejněna zpráva z našeho pracoviště (17).

Lze shrnout, že kombinace byly vždy prospěšné pro nemocného a tato terapie byla prokazatelně účinnější než monoterapie (18).

Rizika léčby

Aplikace CyA může vyvolávat řadu nežádoucích účinků. Nejčastěji jsou gastrointestinální, které však nebývají závažné a jsou spíše přechodné, přesto však mohou často vést k přerušení léčby. Ve studii Landeweho (19) se vyskytovaly až v 50%. Kompletní přehled nežádoucích účinků uvádí tabulka č. 4.

Tab. č. 4

Nežádoucí účinky a vliv redukce dávky u 102 pacientů s revmatoidní artritidou léčených 12 měsíců cyklosporinem (Landewe et al., 1996)

Nežádoucí účinky	Počet pacientů s nežádoucimi účinky	Redukce dávky		Přerušení léčby
		ano	ne	
gastrointestinální obtíže	49	7	42	8
zvýšení kreatininu (o 30 %)	49	39	10	1
hypertrichóza	29	5	24	
hyperkalemie	27	13	14	
parestesie	27	9	18	
hypertenze	2	16	6	
elevace jaterních testů	22	1	21	
hypomagnezemie	19	1	19	
gingivální obtíže	13	12	1	
retence lektin	12	4	8	
celkové příznaky	11	1	10	3
bolesti hlavy	10	3	7	2
závratě	10	1	9	1
kožní abnormality	10	1	9	
infekční komplikace	6	0	6	
celkem	322	104	218	15

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem CyA je jeho nefrotoxicita, kterou hodnotíme především podle zvýšení hodnot sérového kreatininu. Této problematice se věnovala velká pozornost, protože bylo dokumentováno, že některé projevy nefrotoxicity, které vznikaly v počátku podávání CyA při používání dávek vyšších než 5 mg/kg/den, byly irreverzibilní (20). Postupně se identifikovaly rizikové faktory nefrotoxicity: vyšší věk, dávky vyšší než 5 mg/kg/den, zvýšení sérového kreatininu o 50 % nad úroveň před zahájením léčby CyA a postupný vznik hypertenze (21). Tyto poznatky vedly k formulování algoritmů dávkování a monitorování, jejichž důsledkem bylo značné snížení cyklosporinové nefrotoxicity v klinické praxi. V roce 1999 publikovali Borne a spol. (22) retrospektivní studii v níž prokázali, že irreverzibilní poškození ledvin se při dodržování doporučených postupů (tzn. že kreatinin trvale nepřesahuje základní hodnotu o 30 %) prakticky nevyskytuje.

Sama incidence nefropatie indukované CyA není přesně známa a obtížně se hodnotí, protože nejčastější nálezy (tubulopatie a intersticální fibrozita) jsou nespecifické a mohou se vyskytovat i u nemocných, kteří nikdy CyA léčeni nebyli; může se projevit jak u samotné revmatoidní artritidy, tak jako nefrotoxicita jiných léčiv též používaných k léčbě RA. V posledním desetiletí vznikl za účelem sledování nefropatie indukované CyA mezinárodní registr ledvinových biopsií nemocných se systémovými autoimunitními revmatickými chorobami léčenými dlouhodobě CyA, který obsahuje opakovánu vyšetření 60 nemocných. Při používání dávek do 4,0 mg/kg/den se projevy závažnější nefropatie nezaznamenaly (23). Ve studii Landeweho a spol. (24) byli sledováni pacienti 48 měsíců. Došlo sice k poklesu kreatininové clearance o 26 %, ale morfologické projevy strukturální nefropatie nebyly zaznamenány.

Je vhodné připomenout též pozorování Altmana a spol. (25), který potvrdil synergický nepříznivý vliv na funkci ledvin při

souběžném podávání CyA a nesteroidních antirevmatik (NSA). Proto např. ve studii Forreho byla snaha nepodávat NSA vůbec, pokud je nebudou nemocní bezprostředně vyžadovat.

Nádorová onemocnění po léčbě cyklosporinem

Výskyt maligních procesů po léčbě DMARDs se hodnotí velmi obtížně. Bylo totiž prokázáno, že výskyt zhoubného bujení, zvláště lymphoproliferativních onemocnění, je u nemocných s RA obecně vyšší i bez léčby a relativní riziko dosahuje 3,5 – 15 (26). To se dramaticky zvyšuje po použití azatiopruvu a cyklofosfamu a např. pro non-hodgkinské lymfomy dosahuje hodnoty 13 (26).

Cyklosporin nemá ani karcinogenní ani mutagenní potenciál. Jeho podávání však může být doprovázeno vyšším výskytem nádorového bujení v souvislosti s jeho imunosupresivními účinky. Arrelano a spol. (27) provedli analýzu všech studií s aplikací CyA u nemocných s RA, když analyzovali přes 1000 nemocných z nichž se u 17 objevilo nádorové onemocnění. Statistickými metodami porovnávali prevalenci maligních procesů s očekávaným počtem u stejných nemocných s RA bez léčby CyA. Zjistili, že podávání CyA dále zvyšuje riziko vzniku maligních procesů 3,5x, ale že se nelíší od rizika při podávání jiných DMARDs. Doporučují tedy pečlivé monitorování nemocných léčených CyA. V práci prezentované na kongresu Americké revmatologické asociace (ACR) v roce 1997 (28) se rovněž nepotvrdil vyšší výskyt malignit u nemocných léčených CyA.

Souhrn

Cyklosporin je možno považovat za účinný DMARD, který rozšířuje spektrum léků pro léčbu revmatoidní artritidy a jiných systémových autoimunitních revmatických onemocnění. Ve srovnávacích studiích byl CyA stejně účinný jako skupina léčená MTX, zlatem, sulfasalazinem a účinnější než antimalarika. Přetrává názor, že CyA brzdí rentgenovou progresi, zvláště u RA. Dále je CyA vhodným prostředkem k kombinaci s jinými chorobou modifikujícími léky. Nejčastěji se léčba začíná jiným chorobu modifikujícím lékem a CyA se přidává při nedostatečné účinnosti po časově ohrazenou dobou do dvou let soustavného podávání. Takto se především osvědčilo přidání CyA k léčbě MTX, sulfasalazinem a antimalariky, nikoliv však k léčbě zlatem. Pokud jde o nefrotoxicitu, řada autorů udává, že jejím projevem se dá předcházet pečlivým výborem nemocných, dodržováním navržených dávkovacích postupů a monitorováním bezpečnosti léčby. Nicméně tato léčba patří pouze do rukou odborného lékaře revmatologa či nefrologa.

Systémový lupus erythematoses (SLE)

Léčení SLE CyA je založeno na studiích, v nichž byl použit v konvenční perorální formě; o účincích tzv. mikroemulzní formy jsou k dispozici výsledky studie s 30 nemocnými z roku 1997, kdy nemocni ve většině případů špatně reagovali na předchozí léčení glukokortikoidy či cytotoxickými imunosupresivy. Tito



nemocni však jen ve 4 případech měli současné postižení ledvin (29). Další práce s mikroemulzní formou CyA byla publikována o rok později u dětských nemocných s lupusovou nefritidou (30).

Obecný farmakodynamický účinek CyA je dobře znám a byl už popsán (31). Ponekud odlišná je situace u nemocných SLE, jehož jednoznačné hodnocení je při přítomném komplexním multisystémovém postižení a klinické manifestaci dosud stále obtížná a neúplná. Toto onemocnění postihuje převážně mladé ženy. Obecně se udává poměr postižení 9 nemocných žen na 1 nemocného muže. Patogenetickým činitelem je výrazná tvorba autoprotilátek zaměřených zvláště na součásti jádra buněk (tzv. antinukleární protilátky), jež jsou prokazatelné u více než 95 % všech nemocných. Jsou známa pozorování, že častěji výskyt těchto autoprotilátek je u mužů. Přesto podle epidemiologických studií přítomnost specifické autoprotilátky zaměřené proti nativní dvouvláknové deoxyribonukleové kyselině (anti-dsDNA) lze prokázat ve vysokém titru u téměř 50 % nemocných v aktivní fázi onemocnění a to nezávisle na formě specifického orgánového postižení.

Pokud jde o postižení jednotlivých pro život důležitých orgánů, je lupusová nefritida tou nejčastější závažnou komplikací, jež se objevuje u více než poloviny všech nemocných. I když nejvíce ohrožuje přežívání nemocných, může u mnohých nemocných na počátku probíhat bez zřejmých klinických příznaků. Rozsah a průběh ledvinového postižení má též významné rozdíly, počínaje minimálnimi abnormalitami, jež jsou charakterizovány přechodným nálezem bílkovin v moči, až k projevům akutního onemocnění, jež rychle vede k tzv. konečnému selhání ledvinové funkce (end-stage renal failure) (32). Ve vzorcích ledvinové tkáně získaných biopsicky se projevuje lupusová nefritida podle klasifikace SZO jako forma ložiskově-proliferativní (třída III), difúzně-proliferativní (třída IV) nebo membránová (třída V). Všechna tato stádia nezbytně vyžadují časně útočné léčení. Podobně, ale podle posledních zpráv častěji, je specifické poškození tkání mozků lokalizované v bílé hmotě a vyznačující se klinicky značnou variabilitou příznaků. Biopatické nálezy nám v tomto případě nahrazuje vyšetření magnetickou rezonancí, které je klíčovým pro určení formy a stádia mozkového poškození spolu s patologickým nálezem z mozkomíšního močku.

Už první klinické léčebné pokusy u nemocných s SLE s dávkou CyA obvyklejší 5 mg/kg/den ukázaly, že poměrně rychle dochází k poklesu zvýšené tvorby autoprotilátek a ke zvýšení hodnot komplementu, jež jsou jinak typickým nálezcem aktivních forem SLE. Zvláště vyjádřeno je to u nemocných, kteří u předchozího léčení glukokortikoidy nevykazovali pozitivní reakci. Naproti tomu u jiných nemocných byly pozorovány výrazné klinické účinky bez souběžného vlivu na koncentraci protilátek a složky komplementu. Těž zvýšená aktivačce T a B buněk vykazovala oslabení i při podávání nízkých dávek CyA. Z toho někteří autoři usuzují, že přesné vztahy mezi imunologickými účinky CyA a klinickými důsledky u nemocných se SLE nejsou zatím dokonale vyjasněny. Někteří autoři z těchto důvodů uvádějí pro CyA a příbuzné látky (takrolimus a rapamycin) termín imunomodulátoru.

Obdobně tak nebyly dosud dostatečně zkoumány farmakokineticke vlastnosti a mechanizmy CyA při léčení nemocných SLE. Jsou však k dispozici zprávy, že tzv. mikroemulzní forma CyA má u těchto nemocných ve srovnání se standardní orální formou lepší farmakokineticke vlastnosti podmínené rychlejším vstřebáváním. Tento jev však může někdy při klinickém užití u luposové nemoci přinášet i zvýšené riziko vzniku cyklosporinové nefrotoxicity, či jiného nežádoucího projevu, např. mozkového, pokud není pečlivě sledována plazmatická koncentrace CyA, jež by neměla standardně přesáhnout hranici 160 µg/ml.

Mechanismus působení CyA u SLE tedy dosud není podroběn znám. Dostatečně je prokázáno, že snižuje až potlačuje funkci T buněk a tím brání aktivaci celého imunitního systému. Zvláště se předpokládá, že postavení T buňkami zprostředkovávané regulace Aktivace B buněk působí u tohoto onemocnění blahořadně za podmínek jejich polyclonalní aktivace. Proto tomu však je názor, že poškození regulační funkce T buněk je integrální součástí patogeneze SLE, jež tím přispívá ke zvýšené tvorbě specifických autoprotilátek (32). Tím by se mohlo vysvětlit, proč u některých nemocných neklesá autoprotiláková aktivita, ačkoliv vykazují klinické zlepšení. Nicméně jiné a četnější studie prokazují rychlé snížení až vymízení titru specifických autoprotilátek spolu se vzestupem koncentrace součásti komplementu a to již při podávání relativně nízkých dávek CyA (Tab. č. 5).

Tab. č. 5
Farmakodynamické působení nízkých léčebných dávek cyklosporinu u SLE s luposovou nefritidou nebo bez ní v průběhu jeho podávání od několika měsíců do 2 – 3 roků

Parametr	Účinek
anti-dsDNA	snižení nebo bez významné změny
komplement	zvýšení nebo bez významné změny
aktivace lymfocytů	snižení nebo bez významné změny
tvorba IgG	snižení nebo bez významné změny
tvorba IL-2	snižení nebo bez významné změny

Obecně lze shrnout, že CyA aplikovaný i v nízkých dávkách (obecně pod 5 mg/kg/den) v kombinaci s glukokortikoidy se osvědčil ve všech dosud provedených studiích, přičemž v některých případech, pokud to bylo nezbytné pro přítomnost závažného orgánového postižení, byl kombinován s podáváním

MTX, azatioprinu nebo cyklofosfamidu. Tato kombinace pak obvykle umožňuje snížit podávanou dávku glukokortikoidů. Na základě už provedených klinických pokusů se výrazně celkově postižení u nemocných SLE projevilo až u 85% léčených a to převážně vždy u těch, kteří byli vůči předchozímu léčení standardními léky refrakterní.

Pokud jde o luposovou nefritidu, patří tato stále mezi nejzávažnější komplikace SLE. Dosud známé údaje z klinických terapeutických studií ukazují, že nemocni, kteří původně nereagovali příznivě na předchozí léčení samotnými glukokortikoidy nebo jejich kombinací s cytostatiky, vyžadovali podporu příznivého účinku kombinací s jinými léky, např. zahájením léčby CyA.

Významnou skutečností je, že u nemocných s luposovou nefritidou ve třídě III–V podle SZO došlo už po jednoročním léčení k ústupu nejen klinických příznaků, ale pokud byly provedeny kontrolní renální biopsie před a po nasazení léčby, docházelo u všech (70–100% nemocných) (18) k ústupu histologických projevů aktivity i ke snížení třídy postižení. Délka takového léčení CyA kolísala od 10–48 měsíců a pokud jde o dávku byla vždy zahajována 5 mg/kg/den a při rychlé příznivé reakci byla snižována na dávku 2–3 mg/kg/den po dobu následujících 1–2 let. V současné době probíhá v ČR u nemocných s luposovou nefritidou šestiletá srovnávací terapeutická studie s CyA a cyklofosfamidem.

Souhrn

CyA představuje účinnou a relativně bezpečnou léčbu u celé řady prvotně závažných systémových autoimunitních revmatických onemocnění, kde se projeví klinický účinek poměrně časně a přetrvává po celou dobu aplikace. Jeho nevýhodou jsou poměrně závažné komplikace, které postihují některé životně důležité orgány pokud se lék podává déle než 24 měsíců. Je tedy v zájmu nemocného podávat lék v jednoročních časových obdobích proložených 6–12 měsíčními pauzami. Problematika současného postavení cyklosporinu v léčbě ostatních primárních závažných revmatických onemocnění (psoriatická artrida, myozitidy, vaskulitidy) bude věnován samostatný článek.

Literatura

- Faulds D., Goa KL., Benfield P. Cyclosporine A: review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic use in immunoregulatory disorders. Drugs 1993;45:953-1040.
- Herrman B., Muller W. Die Therapie der chronischer polyarthritis mit Cyclosporin A, eines neuen immunosuppressivum. Akt Rheumatol 1979;4:173-186.
- Van Rijthoven AW., Dijkmans BA et al. Cyclosporin treatment for rheumatoid arthritis. A placebo controlled study in 52 patients. A placebo controlled, double blind, multicenter study. Ann Rheum Dis 1986;45:726-731.
- Dougados M., Awada H., Amor B. Cyclosporin in rheumatoid arthritis. A double blind, placebo controlled study in 52 patients. Ann Rheum Dis 1988;47:127-133.
- Tugwell P., Bombardier C., Gent M. et al. Low dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 1990;335:1051-1055.
- Felson DT., Anderson JJ., Meenan RF. et al. The efficacy and toxicity of combination therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37:1487-1491.
- Panayi GS., Tugwell P. (guest editors). An international consensus report. The use of cyclosporin A in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1993;32 (Suppl. 1):1-3.
- Wilske KR., Healex LA. Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1990;17 (Suppl 25):4-7.
- Zeidler KH., Kvien TK., Hannonen P. et al. Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 month of treatment comparison of low-dose cyclosporin and parenteral gold. Br J Rheumatol 1998;37:874-882.
- Panayi GS., Tugwell P. The use of cyclosporin a microemulsion in rheumatoid arthritis: conclusions of an international review. Br J Rheumatol 1997;36:808-811.
- Larsen A., Dale K. et al. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiologica (Diagn) 1977;18:481-491.
- Sharp JT., Lidsky MD., Collins LC. et al. Methods of scoring the progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1971;14:706-720.
- Forre O. and Norwegian arthritis study group. Radiologic evidence of disease modification in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporine: result of a 48 week multicenter study comparing low dose cyclosporine and placebo. Arthritis Rheum 1994;37:1506-1512.
- Gough Ak., Lilley J., Holder RI. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. Lancet 1994;344:23-27.
- Sigal NH., Dumont FJ. Cyclosporine A, FK -506 and rapamycin. Pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction. Ann Rev Immunol 1992;10:519-560.
- Brahn E., Peacock DJ., Banquiera MG. Supresion of collagen induced arthritis by combination cyclosporine and methotrexate. Arthritis Rheum 1991;34:1282-1288.
- Tegzová D., Pavelka K., Širová K., Vlasáková V. Kombinovaná léčba silně aktivní revmatoidní artritidy metotrexátem a cyklosporinem. Čes Revmatol 1999;7:79-84.
- Pavelka K., Dostál C., Jarošová K., Štolfa J. Cyklosporin. Farmakoterapie revmatických onemocnění 2005;117:139.
- Landewe RBM., Goei HS., Rijthoven AWAM. et al. Cyclosporine in common clinical practice: An estimation of the benefit/risk ratio in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1994;21:1631-1636.
- Berg KJ., Forre O., Bjerkholt F. et al. Side effects of cyclosporin A treatment in patients with rheumatoid arthritis. Kidney Int 1986;29:1180-1187.
- International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporin in Autoimmune diseases. Renal morphology after cyclosporine A therapy in rheumatoid arthritis patients. Br J Rheumatol 1993;32:65-71.
- van den Borne BE., Landewe RBM., Goeithe HS. et al. Cyclosporin A therapy in rheumatoid arthritis: only strict application of the guidelines for safe use can prevent irreversible renal function loss. Rheumatology 1999;38:254-259.
- Rodriguez F., Krayenbühl JC., Harrison WB. et al. Renal biopsy findings and follow-up of renal function in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. Arthritis Rheum 1996;39:1491-1498.
- Landewe RBM., Dijkmans BAC., Fokko J. Long-term low dose cyclosporine in patients with rheumatoid arthritis: renal function loss without structural nephropathy. J Rheumatol 1996;23:61-64.
- Altman R., Perez GO., Sfakianakis GN. Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis. Am J Med 1992;93:396-402.
- Kirilen LJ. Incidence of cancer in rheumatoid arthritis and other disorders after immunosuppressive treatment. Am J Med 1985;78 (Suppl 1A):44-49.
- Arellano F., Krupp P. Malignancies in rheumatoid arthritis patients treated with cyclosporin A. Br J Rheumatol 1993;32 (Suppl 1):72-75.
- Houkes I., Schild P., Hyden PC. et al. No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporine A treated rheumatoid patients. Arthritis Rheum 1997;40 (Suppl): S195.
- Caccavo D., Lagana B., Mitterhofer AP. et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. Arthritis and Rheum 1997;40:27-35.
- Fu LF., Yang LY., Chen WP., Lin CJ. Clinical efficacy of cyclosporin A Neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. Br J Rheum 1998;37:217-221.
- Faulds D., Goa KL., Benfield P. Cyclosporin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunoregulatory disorders. Drugs 1993;45:953-1040.
- Fox DA., McCune WJ. Immunosuppressive drug therapy of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1994;20:265-299.

Natalizumab v léčbě roztroušené sklerózy

Eva Meluzinová, Marianna Mináriková

Neurologická klinika UK 2.LF a FN Motol, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému(CNS), při kterém zánětlivým procesem dochází k destrukci myelinu a axonů. Nemoc se obvykle manifestuje mezi 20. – 40. rokem věku. Prevalence v ČR je 100–130 obyvatel na 100 000. Rozlišuje se několik stádií choroby. Zpočátku se objevují nové neurologické příznaky, které částečně nebo většinou úplně odezní. V této relabující-remitující fázi roztroušené sklerózy (RR-RS) hraje hlavní roli aktivovaný imunitní systém. Pokud není včas zahájena dostatečně účinná léčba, nemoc postupně přechází do stádia sekundárně-progredientního (SP-RS). V této fázi choroby jsou již zánětlivé změny méně vyjádřeny, postupně převládají mechanismy degenerativní a průběh je již obtížně ovlivnitelný protizánětlivými léky.

dlouhodobé léčby je omezit zánětlivou aktivitu onemocnění. Léky první volby (DMD)¹ pro nemocnou s vysokou aktivitou relabující-remitující formy jsou interferony β (IFN- β) a glatirameracetát (GA). Klinickými studiemi bylo zjištěno, že tato léčba může redukovat počet relapsů za rok u léčených pacientů přibližně o 30%. V České republice existují indikační kritéria k zahájení i k ukončení léčby DMD. Touto nákladnou terapií jsou léčeni pacienti s aktivní formou RR-RS, u kterých došlo v posledním roce ke vzniku 2 atak a/nebo 3 atak v posledních 2 letech.

Pokud nemocný s RR formou RS léčený DMD na léčbu neodpovídá a/nebo trpí velmi rychle progredující RR formou, je nutno terapii eskalovat. Takovou možností se v posledním roce stalo zavedení natalizumabu (Tysabri) na trh v USA a v zemích EU, v současnosti je tento lék k dispozici i v České republice. Jedná se o humánní monoklonální protilátku, která se váže na $\alpha 4$ -podjednotku VLA integrinu exprimovaného na povrchu lymfocytů. Aktivovaným lymfocytům není pak umožněna transmigrace cévní stěnou do CNS, zároveň dochází k inaktivaci lymfocytu a často i k jeho apoptóze. Zánětlivý proces v CNS u nemocných s RR formou RS je tak významně redukován (2).

Data z dosud největších předregistračních studií (AFFIRM a SENTINEL) prokázala výrazně vyšší efektivitu proti stávajícím lékům první volby, a to ve všech sledovaných parametrech. Došlo k 68% poklesu relapsů, k 54% redukci progrese funkčního postižení, k 92% redukci počtu Gd zesilujících lézí na MRI (3).

Dávkování, způsob podání

Biologický poločas léku je 6 – 9 dnů, ale bylo prokázáno, že alfa-4 integrinové receptory lymfocytů periferní krve jsou z 80% blokovány 1 měsíc. Proto se natalizumab podává v dávce 300 mg Ix za 4 týdny (t.j. 13× do roka) formou i.v. infuze. (2).

Nežádoucí účinky natalizumabu

Alergická reakce v souvislosti s podáním natalizumabu se vyuvinula u 4% pacientů vždy do 2 hodin většinou po podání 2. infuze. Velmi často se jednalo o alergický kožní exantém. Závažná systémová anafylaktická reakce byla pozorována vzácně (4).

Přestože léčba natalizumabem byla dobře tolerována, došlo k přechodnému pozastavení jeho podávání pro rozvoj progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) u tří pacientů, léčených

Terapie RR-RS

V posledních letech došlo k zásadní změně v terapii zejména relabující-remitující formy RS. Byly zavedeny nejen nové léčebné přípravky, ale změnil se i přístup k léčbě. Je kladen velký důraz na časnou diagnostiku a léčbu. Jedině tak je možno zabránit rozvoji atrofie CNS a současné invalidizaci nemocného. Cílem



natalizumabem, vždy v kombinaci s dalším imunosupresivem v rámci předregistračních klinických studií. Dvěma nemocným s RR-RS bylo zároveň podáván Avonex, jeden nemocný s Crohnovou chorobou byl dlouhodobě před vstupem do studie léčen azathiopinem. PML je infekce CNS způsobená JC virem, který patří mezi oportunní patogeny. Vyskytuje se ve své neaktivované formě až u 90% jedinců zdravé populace. Onemocnění, které zasahuje subkortikální bílou hmotu (5), je způsobeno reaktivací JC viru (6). Spouštěče replikace JC viru nejsou známy, jedním z rizikových faktorů je zřejmě narušení buněčný imunitní systém. Může to být důsledek systémové imunosuprese při užití některých imunosupresiv a cytostatik, nebo u nemocných HIV.

Jedná se o subakutně probíhající zánětlivou leukoencefalopati. Dominují jen zvolna progresující příznaky motorické, postupná kognitivní deteriorace, porucha vizu až úplná kortikální slepota (6). Uvedený povolný nástup příznaků odslí PML od typických příznaků relapsu RS, ale někdy dochází i k určitému překrytí.

Nejcitlivějším nástrojem pro screening možné PML je vyšetření MRI, prokazující rozsáhlé většinou kortikosubkortikálně uložené léze bez zesílení signálu po podání gadolinia, které jsou hypersignální na T2 vážených snímcích MRI (6).

Detecte DNA JC viru v likvoru pomocí PCR silně podporuje diagnózu, protože má senzitivitu 76 % a specifititu 100 % (7). Pokud se neprokáže DNA JC viru v likvoru a trvá naléhavé podezření na PML, doporučuje se vyšetření mozkomíšního moku opakovat. Konečným potvrzujícím testem zůstává mozková biopsie, ale pozitivní likvor nabízí přijatelný důkaz.

Onemocnění je většinou smrtelné během šesti měsíců od diagnózy, přesto se někteří pacienti mohou stabilizovat a přežít mnoho let, často však se závažnými neurologickými následky

Indikace k terapii natalizumabem a bezpečnostní opatření při jeho podávání v ČR

Vzhledem k pozorovaným závažným nežádoucím účinkům a nákladnosti léčby natalizumabem byla v červenci 2007 vytvořena odbornou sekcí neuroimunologie ČNS indikační kriteria pro zahájení a pokračování v terapii natalizumabem, zároveň bylo vydáno závazné stanovisko ČLK (8). Natalizumab je povolen pouze v monoterapii jako lék druhé volby v rámci escalace léčby RR-RS. Zárazený pacient indikovaný k léčbě musí mít stanovenou diagnózu relabující-remitující formy RS podle revidovaných kriterií dle McDonalda z r. 2005 a zároveň je nutné potvrdit diagnózu pozitivním nálezem oligoklonálních pásů v likvoru. Pacient musí před zahájením léčby podepsat informovaný souhlas o seznámení s riziky léčby a ochotu poskytnout svá klinická data anonymně do celostátního, případně evropského registru.

Je zapotřebí provést kontrolní MRI mozku v odstupu maximálně 3 měsíců před plánovaným zahájením léčby.

Léčba natalizumabem je pak indikována jen v případě průkazného selhání účinku léčby DMD, která trvala alespoň 1 rok. Tato neúčinnost je definována 2 a více relapsy v posledním roce s neúplnou úpravou nebo progresí o 1 stupeň v EDSS², pokud tato byla původně vyšší než 2,5 nebo progresí o 1,5 stupně v EDSS, pokud výchozí bylo nižší než 2,5. Místo jedné ataky lze aktivitu nemoci dokumentovat zánětlivou aktivitou na MRI s nálezem gadolinium zesilující léze, případně zánětlivým nálezem v kontrolním likvoru (zvýšený počet mononukleárních buněk nad 10/3) .

Pacient nesmí mít lymfopenii ($> 1000/\mu\text{l}$) nebo neutropenii ($> 1500/\mu\text{l}$). V případě nižších hodnot (např. v souvislosti s předchozí léčbou DMD), je nutné krevní obraz kontrolovat každé 2-4 týdny až do návratu sledovaných parametrů k nor-

málním hodnotám. Pokud byl pacient před zahájením terapie natalizumabem léčen imunosupresivy nebo DMD, je zapotřebí dodržet doporučené odstupy od předchozí léčby:

- a) DMD: 6 týdnů
- b) azathioprin: 3 měsíce
- c) pulsní mitoxantron nebo cyklofosfamid: 6 měsíců

Léčba natalizumabem se nesmí kombinovat s chronickou léčbou kortikosteroidy s výjimkou léčby ataky onemocnění dle zavedených schémát.

Pacient nesmí trpět maligním onemocněním, kontraindikací je rovněž diagnostikovaná prekanceróza v anamnéze v posledních 10 letech.

Dále nesmí mít nemocný v anamnéze:

- a) invazivní mykotické infekce (*Candida* a *Aspergillus*) v posledních 6 měsících,
 - b) herpes simplex nebo herpes zoster v posledních 4 týdnech,
 - c) jakoukoliv oportunní infekci v posledních 3 měsících.
- Pacient nesmí mít v době nasazení akutní infekt.

Kritéria k posouzení efektivity léčby

Léčba je poskytována na 6 měsíců, prodloužena může být vždy o dalších 6 měsících při splnění kritérií účinnosti.

O efektivitě léčby rozhodují následující kriteria:

Při zahájení léčby: mezi 6. týdnem a 6. měsícem léčby nedošlo k relapsu ani ke zhoršení v EDSS.

Při dalším prodloužení léčby: maximálně 1 relaps za rok bez zhoršení v EDSS.

Neutralizační protílátky

Podobně jako jiné proteinové deriváty, může i natalizumab vést k tvorbě protílátok, které mohou bránit vazbě léku na jeho cílový receptor a tím jeho funkci neutralizovat.

Metodou ELISA je možné detektovat tzv. vazebné protílátky, které se vážou na různá antigenická místa a mohou, ale nemusí, reagovat s vazbou na receptor. Jejich podskupinou jsou tzv. neutralizační protílátky, které vazbě na receptor brání, a tím neutralizují biologickou aktivitu natalizumabu. Jejich přítomnost je pak možné prokázat pomocí průtokové cytometrie, která využívá jejich schopnosti zabránit vazbě značeného natalizumabu na jeho odpovídající receptor na T lymfocyty. Čím větší je koncentrace neutralizačních protílátok, tím méně značeného natalizumabu se naváže na buňky, což snižuje intenzitu fluorescence.

Podle analýz výsledků předregistračních studií AFFIRM a SENTINEL vyuvinulo 6 % pacientů během prvních 6 měsíců neutralizační protílátky (NABs), které byly v dalším sledování trvale přítomny. (9)

Bыло зároveň zjištěno, že většina protílátok proti natalizumabu patří mezi neutralizační protílátky a směřuje přímo proti VLA-4 vazebné doméně natalizumabu. U pacientů s prokázanou trvalou pozitivitou protílátok je pak nutno léčbu natalizumabem ukončit a zvolit jiný preparát.

Cena terapie v ČR

Dne 1.4.2007 probhla v ČR kategorizace Tysabri (natalizumab) od výrobce Biogen-Idec. Nákupní cena léku je 52 000 Kč, pojízdfoumi je zatím hrazeno 36 000 Kč za jednu infuzi o 300 mg natalizumabu. Probíhají další jednání ohledně úhrady, jejichž výsledkem by mělo být včasné umožnění léčby všem indikovaným pacientům, u kterých je někdy zbytečně prodlužována nedostatečně účinná léčba léky prve volby (DMD).

¹ DMD=Disease Modifying Drugs

² EDSS=Expanded Disability Status Scale

Literatura

1. Krejsek J, Kopecký O, Taláb R. Imunopatogeneze roztroušené sklerozy. Neurologie pro praxi 2002;236-243.
2. Rudick RA, Sandrock A. Natalizumab: alpha 4-integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. Expert Rev Neurother 2004;4:571-580.
3. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. Lancet Neurol 2007;6:431-441.
4. Krumbholz M, Palkofer H, Gold R, Hoffmann LA, Hohlfeld R, Kumpfel T. Delayed Allergic Reaction to Natalizumab Associated With Early Formation of Neutralizing Antibodies. Arch Neurol 2007;64:1331-1333.
5. Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. J Neurovirol 2003;9 Suppl 1:3-9.
6. Khalili K, White MK, Lublin F, Ferrante P, Berger JR. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. Neurology 2007;68:985-990.
7. Bossolasco S, Calori G, Moretti F, et al. Prognostic significance of JC virus DNA levels in cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Clin Infect Dis 2005;40:738-744.
8. Havrdová E. Profil pacienta k léčbě natalizumabem v ČR, 2007
9. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies. Results from AFFIRM and SENTINEL. Neurology 2007;

Imunogení potenciál a snášenlivost nové formy interferonu- β -1a:

Předběžné analýzy po 24 a 48 týdnech dvouleté srovnávací klinické studie fáze IIIb u dospělých nemocných s roztroušenou sklerózou.

Redakční článek

Abstrakt

Na základě předběžných výsledků prezentované studie^{1,2} je nová forma interferonu- β -1a, která neobsahuje humánní ani zvířecí antigeny a je aplikována novým autoinjektorem s tenkou jehlou, méně imunogení a lépe tolerována než forma interferonu- β -1a používaná v současnosti.

Východiska

Nová forma interferonu- β -1a (Rebif® New Formulation – RNF) je přípravkem s několika vylepšeními oproti stávající formě:

- Neobsahuje humánní ani zvířecí komponenty.
- Je ve formě předplňených stříkaček s vylepšeným autoinjektorem Rebiject II.
- Aplikuje se subkutánně jehlou o průměru 29G, což je nejtenčí jehla ze všech v současnosti používaných přípravků na léčbu roztroušené skleróze (RS) v předplňných stříkačkách.

Vzhledem k této inovacím se u RNF předpokládá nižší výskyt neutralizačních protilátek (NAb) a tím i nižší výskyt relapsů, zlepšená lokální snášenlivost v místě vpichu a vyšší compliance pacientů. Tento článek popisuje průběžné analýzy po 24 a 48 týdnech dvouleté srovnávací klinické studie fáze IIIb u dospě-

lých nemocných roztroušenou sklerózou. Jako srovnání byla použita data ze studie EVIDENCE (Evidence for Interferon Dose-response European-North American Comparative Efficacy)³, kde byla hodnocena klasická forma Rebifu® odpovídajícím dávkováním co se týče síly i frekvence podání.

Metody

Do této 96 týdenní multicentrické studie fáze IIIb bylo zařazeno 260 pacientů. Všem byl nasazen RNF 44 µg/0,5 ml s. c. třikrát týdně, stejně jako pacientům ve studii EVIDENCE.

Primárním cílem tohoto hodnocení bylo srovnat výskyt NAb u pacientů léčených novou a klasickou formou Rebifu®. Titr NAb byl stanoven stejnou metodou a byl považován za pozitivní (NAb+) pokud jeho hodnota byla ≥ 20 neutralizačních jednotek (NU)/ml.

Výsledky

Vstupní demografické charakteristiky souboru pacientů na RNF a ve studii EVIDENCE byly srovnatelné – viz tabulku č. 1. Pacienti v této studii byli o něco mladší (medián: 34 let oproti 39 let v EVIDENCE). Závažnost všech nežádoucích účinků v této studii byla většinou mírného (69,5%) anebo středního stupně (27,5%). Pozorován byl až třikrát nižší výskyt lokální reakce v místě vpichu. Všechny tyto reakce byly pouze mírného a středního stupně. Srovnání jednotlivých nežádoucích účinků shrnuje tabulka č. 2.

	Tato studie s RNF	Studie EVIDENCE
Počet pacientů	260	339
Věk	18 – 60 let	18 – 55 let
Expanded Disability Status Scale (EDSS) skóre	pod 6	pod 5,5
Diagnostická kritéria	Relabující RS dle McDonalda	Relabující-remitentní RS dle Posera
Předchozí léčba intereronu	ne	ne

Tabulka č. 1: Vstupní kritéria

Flu-like syndrom (% pacientů)	70,8%	48,1%
Lokální reakce v místě vpichu (% pacientů)	29,6%	83,8%
Jaterní onemocnění (% pacientů)	13,1%	16,8%
Cytopenie (% pacientů)	9,6%	11,8%
Deprese a suicidální představy (% pacientů)	5,8%	19,8%
Raš (% pacientů)	5,4%	19,1%
Hypersezitivní reakce (% pacientů)	5,4%	3,2%
Poruchy funkce štítné žlázy (% pacientů)	2,3%	3,0%

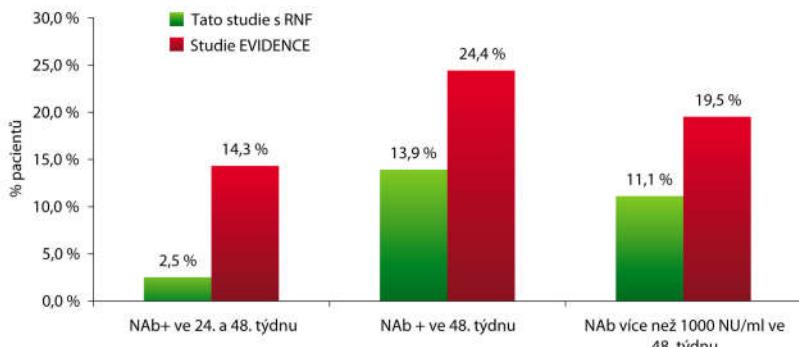
Tabulka č. 2: Výskyt nežádoucích účinků

Ve 48. týdnu léčby pokračovalo v hodnocené terapii RNF 227 z původních 260 subjektů. Dle očekávání byl podíl NAb+ pacientů na RNF nižší než podíl NAb+ pacientů na klasické formě. NAb ve 48. týdnu terapie se vyskytly u 13,9% pacientů na RNF (95% interval spolehlivosti 9,9–18,7) a u 24,4% (95% interval spolehlivosti 19,9–29,4) pacientů ze studie EVIDENCE. Perzistující NAb se vyskytly pouze u 2,5% (95% interval spolehlivosti 0,9–5,5) pacientů na RNF a u 14,3% (95% interval spolehlivosti 10,7–18,6) pacientů na nyní používané formě – viz graf č.1.

Závěry

Výsledky plánovaných předběžných analýz z této studie naznačují, že nová forma Rebif® (RNF, Rebif® New Formulation) v režimu vysoká dávka-vysoká frekvence přináší zlepšení celkové snášenlivosti a bezpečnosti stejně tak jako i nižší imunogeni potenciál ve srovnání s formou Rebif® požívanou v současnosti. Výsledky po dvou letech terapie RNF očekáváme do konce roku 2007.

Graf č.1: Srovnání výskytu NAb



	Tato studie s RNF	Studie EVIDENCE
NAb+ ve 24. a 48. týdnu	2,5 %	14,3 %
NAb+ ve 48. týdnu	13,9 %	24,4 %
NAb více než 1000 NU/ml ve 48. týdnu	11,1 %	19,5 %

8 dní lyžování s ubytováním a dopravou lehátkovým autobusem

4.900,-Kč

SPECIÁLNÍ NABÍDKY:

SLEVA | Francie

Sleva je poskytnuta při zakoupení zájezdu do 31/10/2007 (vyjma La Norma-celá sezóna a Puy St. Vincent v termínech 07.03.-23.03.2008)

14-23/12/2007 | Francie

1900,- Kč

LA NORMA - SOGENOR - 8-denní skipas, 7 x ubytování

4700,- Kč

LA NORMA - 5-denní skipas, 4 x ubytování, doprava

12-19/04/2008 | Francie

1900,- Kč

LA NORMA - SOGENOR - 8-denní skipas, 7 x ubytování

dovolená ve Francii * last minute * relaxační pobyt * chaty a chalupy * akční nabídky * ubytování v Itálii * ubytování v Rakousku * pobytové balíčky * letecké ubytování * letecké ubytování ve Švýcarsku * dovolená s dětmi * snowboard * lyžování v Alpách * permanentníky * dovolená pro kolektivy * množstevní slevy

od roku 1990

Váš specialista na lyžařské zájezdy

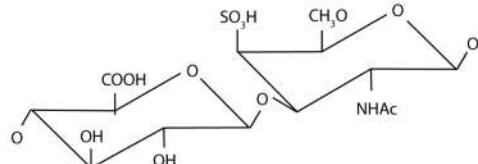
beta-tour

Hyaluronát – známý neznámý

Jiří Slíva

Farmakologický ústav, 2. a 3. LF UK

Hyaluronová kyselina (HA) představuje přirozený mukopolysacharid složený z glukuronové kyseliny a N-acetylglukosaminu v poměru 1:1 a řadí se tak mezi glykosaminoglykany.



Vyskytuje se přirozeně v mezibuněčné hmotě (matrix) pojivové tkáně.

V lidském těle se nachází především ve:

- sklovci
- synovální tekutině
- pupečníku
- chrupavce
- kůži
- sliznici

Historicky první získaný a posléze terapeuticky využívaný hyaluronát pochází z hřebíčků kohoutů, avšak v současnosti je vyráběn pomocí speciálně upravených biotechnologických postupů.

Preklinické studie s hyaluronátem

Především díky své schopnosti na sebe vázat molekuly vody, hyaluronát výrazně zvyšuje hydratovanost extracelulární matrix. Vedle schopnosti vázat vodu ve sliznicích, je rovněž zmiňována schopnost vázat ji i v místech ran a urychlovat tak proces hojení (usnadnění migrace epiteliálních buněk) [1].

Hyaluronová kyselina hraje důležitou roli i v procesech morfogeneze a differenciace během nitroděložního vývoje. Kromě jíž zminěné buněčné migrace usnadňuje i vzájemnou separaci mezechymálních buněk a ve formě oligosacharidů nepřímo stimuluje angiogenezi. Ve své podstatě jsou tyto procesy velmi podobné procesu hojení či reparativním pochodem v dospělém organismu [2–4].

Důležité je i ovlivnění funkce polymorfonukleárů či makrofágů. Zatímco nízká koncentrace hyaluronátu do jisté míry stimuluje fagocytózu, lokomoci a metabolismus, a to *in vivo* i *in vitro*, na straně druhé, mimořádně vysoké koncentrace HA mají účinek

opačný [4]. Mimoto HA působí jako chemoatraktant cirkulujících leukocytů – je přítomen na povrchu endotelálních buněk a slouží tak jako vazné místo pro CD 44+ leukocyty [5]. Atrahované buňky uvolňují celou paletu trofických faktorů, vedoucích ke stimulaci fibroblastů (vazivových buněk) a novotvorbě kolagenu, což urychluje hojení a do jisté míry omezuje i intenzitu jizvení [6, 7]. U myší je v důsledku kontaktu s hyaluronátem zmiňována zesílená proliferace B lymfocytů [8]. HA působí stimulačně i na CD 34+ buňky, z nichž se diferencují buňky aktivní v alergických reakcích, zejména eosinofily [9].

Klinické zkušenosti s HA

V literatuře je možné nalézt celou řadu studií popisujících terapeutické využití hyaluronátu v nejružnějších indikacích. Doménou využití však přesto zůstává jeho aplikace pacientům s osteoartrózou.

Osteoartróza

Dle organizace EULAR (The European League Against Rheumatism) je řazen mezi tzv. pomalu působící léky pro osteoartrózu (SYSADOA – Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteoarthritis), dříve chondroprotektiva, přičemž právě v této indikaci je k dispozici snad nejvíce klinických studií. Zmiňováno je např. zvýšení syntézy proteoglykanů či zvýšení viskozity synovální tekutiny nebo třeba zmírnění zánětu díky snížené permeabilitě synovální membrány.

Již v roce 2000 se EULAR ve svém doporučeném postupu léčby osteoartrózy kolenního kloubu staví k využití hyaluronátu, potažmo SYSADOA, velmi otevřeně a poměrně pozitivně. Hyaluronát je zde popisován jako látka tlumící bolestivost postiženého kloubu a zároveň jako látka zlepšující jeho pohyblivost. Analgetický účinek intraartikulárně podaného hyaluronátu může nastoupit již po několika aplikacích, častěji jej lze však očekávat spíše s odstupem týdnů, což jej může častočně znevýhodňovat např. proti kortikosteroidům. Zatímco kortikosteroidy pouze tlumí intenzitu zánětu, hyaluronát napomáhá restaurovat rheologické poměry synovální tekutiny a příznivě ovlivňuje metabolismus chrupavčité tkáně [10].

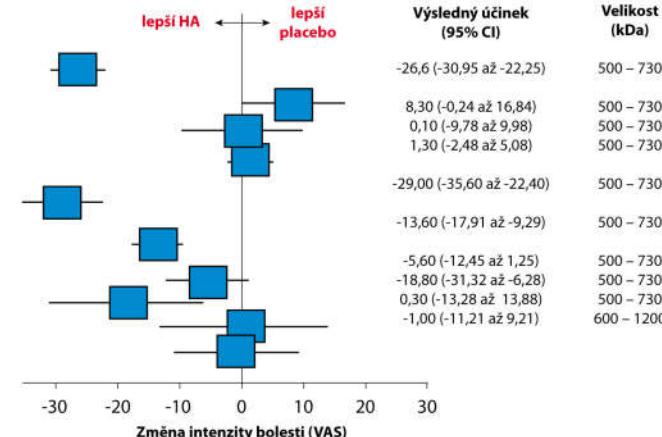
Od té doby byla provedena celá řada dalších klinických studií, ve kterých se autoři zaměřili především na přesný a jasně definovatelný terapeutický účinek. O dva roky později je tak publikována práce souborně hodnotící výsledky 24 klinických studií s intraartikulárně aplikovaným hyaluronátem o velikosti 500–730 kDa (Hyalgan). S odstupem v průměru 3–4 týdnů autoři opět popisují významný ústup bolesti a zlepšení pohyblivosti postiženého kloubu, avšak zároveň volají po dalších klinických studiích [11].

V následujícím roce je publikována další meta-analýza v časopise JAMA. K dosud prezentovaným výsledkům se stavi poněkud nejednoznačně s odvoláním na značnou heterogenitu hodnocených studií. Avšak i zde je zmiňován pozitívny lečebný účinek hyaluronátu. I přes zmiňovanou heterogenitu uvedených studií a nejednoznačné výsledky se zdá být vyšší účinnost hyaluronátu s výšší molekulovou hmotností [12]. K podobným závěrům dospěli autoři i další meta-analýzy, kteří navíc zmiňují velmi dobrou snášenlivost s minimem výskytu nežádoucích účinků [13].

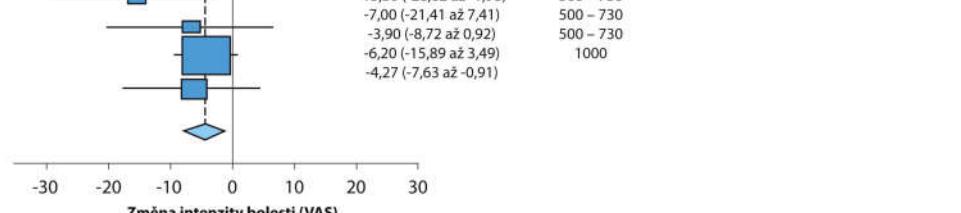
Teprve před dvěma lety byl publikován systematický přehled klinických studií s hyaluronátem využívaným v revmatologii, ve kterém autoři jasné deklarují jeho účinnost, a to jak ve smyslu analgetického účinku (obrázky č. 1 a 2), tak ve smyslu zlepšení mobility kloubu (obrázek č. 3) [14].

Podobné výsledky byly získány i v o rok později meta-analýze 5 klinických studií s 1 155 pacienty s radiologicky potvrzenou osteoartrózou kolenního kloubu, kdy podávání HA oproti placebo vedlo k podstatnému zlepšení v Lequesneho skóre (-2,68 vs. -2,0; p <0,001) [15].

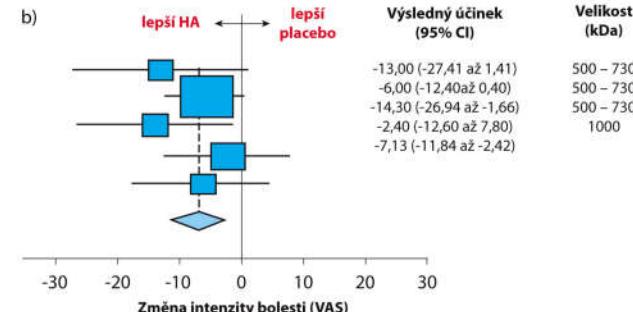
Obrázek č. 1
Vliv hyaluronátu na bolestivost kloubů v klidu po 2–6 týdnech léčby [14]

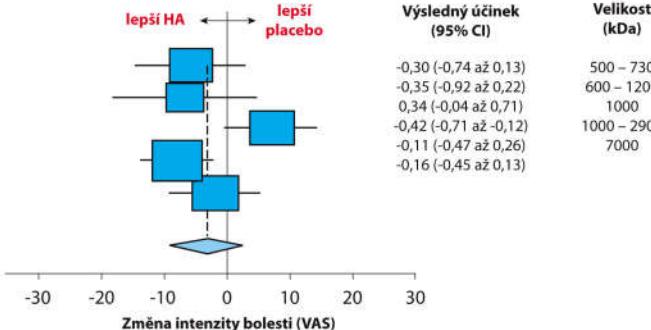


a) Vliv hyaluronátu na bolestivost kloubů při pohybu za 10–14 týdnů (a), resp. za 22–30 týdnů (b) [14]



Obrázek č. 2
Vliv hyaluronátu na bolestivost kloubů při pohybu za 10–14 týdnů (a), resp. za 22–30 týdnů (b) [14]





Obrázek č. 3

Vliv hyaluronátu na funkčnost kloubu po 22 – 30 měsících léčby (vyjádřeno jako SMD) [14]

Rány a jejich hojení

V poslední době se však vynořuje stále více studií zaměřených na využití hyaluronátu u porušené slizniční integrity. Obvykle vycházejí z dřívějšího pozorování u zvířat, kdy HA výrazně usnadňoval hojení a omezoval jizvení [16].

V randomizované klinické studii s pacienty podstoupivšími chirurgický zárok na nose vedl krém obsahující HA k menší formaci krust a rychlejšímu zhojení než-li H.E.C. (účinné látky: tanninum, pectinum, balsamum peruvianum a extractum hamamelidis; vehikulum bylo ovčí sádro); n = 56. Po 6týdenní aplikaci bylo zlepšení ve prospěch HA patrné jak pacientům ($p = 0,0041$), tak i lekaři ($p = 0,0023$). Pacienti navíc oceňovali nepřítomnost zápachu a přijemný chladivý pocit; kromě toho 3 pacienti s H.E.C. museli léčbu přerušit z důvodu bolesti či pálení v krku [7].

Hyaluronová kyselina rovněž napomáhala epitelizeaci v jiné studii u pacientů po chirurgickém zákroku v oblasti paranařázních dutin – zlepšení ve 3. měsíci: 93,75 % vs. 87,5 % u placeba; průměrná doba ke kompletní reepitelizaci: 3,4 vs. 8,3 týdnů [17]. V jiné, avšak podobně designované studii je navíc kladen důraz na schopnost zabránění vzniku synechii [18].

HA aplikovaný ve formě krému výrazně urychloval hojení u ran, popálenin či odřenin (n = 43). Zajímavým zjištěním byla nízká tvorba fibrinových náleťů a minimalizace exudátu [19].

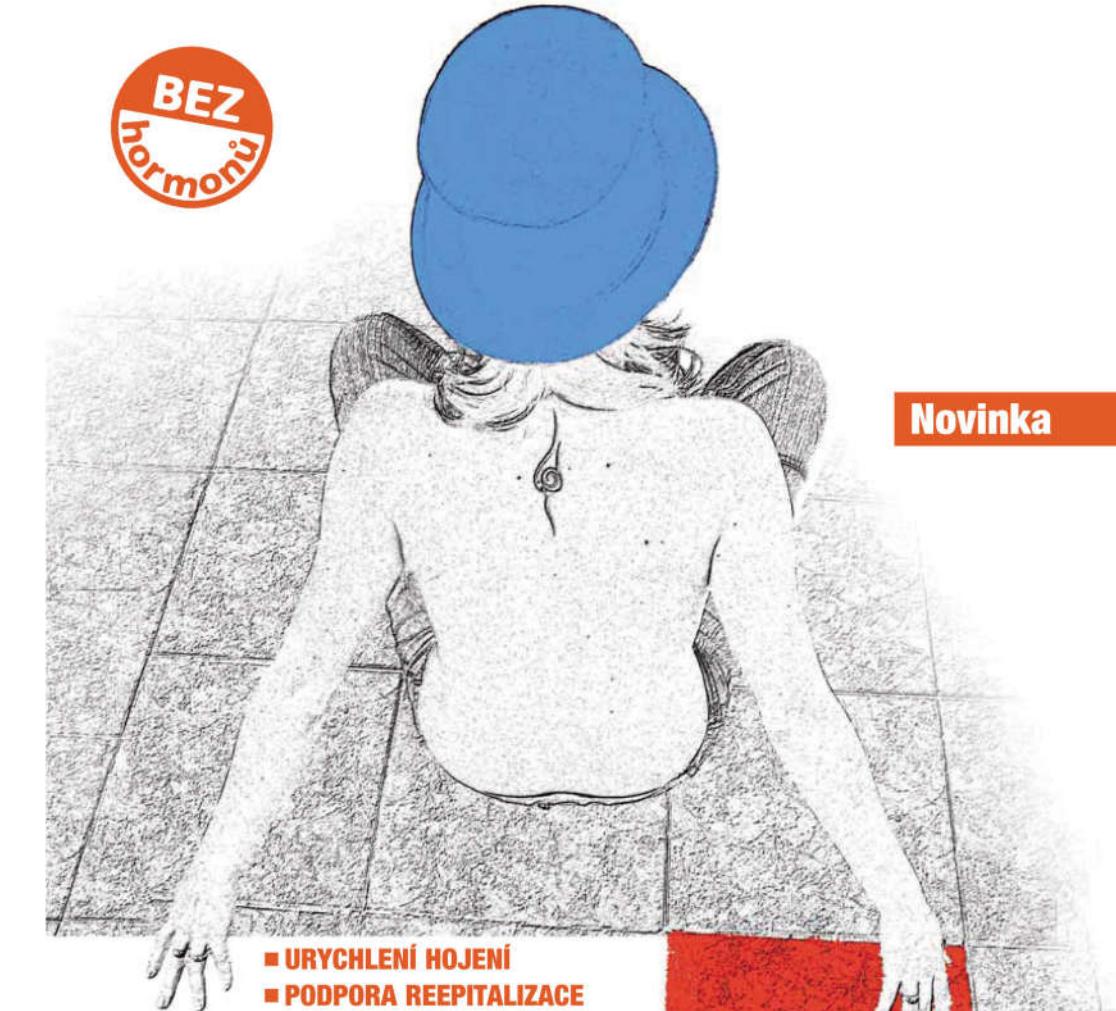
Přínosné je i zjištění mezinárodní studie, ve které byl HA aplikován pacientům podstupujícím abdominální chirurgický zárok s cílem omezit vznik srůstů a byl výrazně účinnější než roztok Ringer laktátu (n = 281) [20].

Stomatologie

Při nemozech dásní (zánětech, dásňových chobotech, poraněních apod.) potřeba kyseliny hyaluronové významně narůstá (až o 200 % porovnání s normálním stavem), což pouze dokládá její nepostradatelnost při regeneračních pochodech v dásní přítomných buněk.

Cicatridina®

Natrium hyaluronicum 5 mg ■ Poševní čípky



Novinka

Zkrácená informace o výrobku:
Název: Cicatridina®. Forma: Poševní čípky. Složení: iodid sůl kyseliny hyaluronové 5 mg, olejový výtažek z řepice asfaltické 60 mg, olejový výtažek z alio práv 60 mg, esenciální olej z řepovníku australského 2 mg. Indikace: Doptíkový přípravek při obrnově atrofických a dystrofických stádií vaginální sliznice. Napomáhá hojení po protetu, gynækologické chirurgii, při dystrofii po chemoterapii, kontraktu záření, při vyschlání sliznice i z důvodu nedostatku estrogenů. Kontraindikace: Zjistěná přesensitivnost na některou složku tohoto přípravku. Způsob užívání: Pokud možno při teplotě 4–25 °C. Chráňte před světlem a tepnou. Výrobce: FARMADERMA s.r.o. Via dei Bersaglieri 10, 40100 Sala Bolognese (BO), Itálie. Distributor: AXONIA, a.s. Obrubského 644/3, 141 00 Praha 4.

ZDRAVOTNICKÝ PROSTŘEDEK: CE 0373

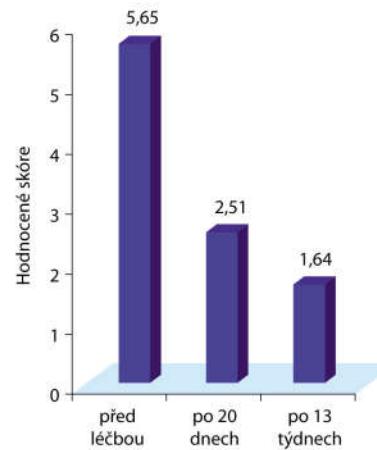
Přípravek není určen na lékařské plácení a neodhazovat z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Axonia, a.s., Obrubského 644/3, 141 00 Praha 4
www.axonia.cz, www.cicatridina.cz

FARMA-DERMA s.r.o., Itálie

Symptom	Před léčbou	Po léčbě
dyspareunie	2,87	1,42
bolesti	0,33	0,09
pocit tepla	0,68	0,27
sucho	5,85	1,84
pocit napětí	0,92	0,19
pálení	1,74	0,59
svědění	1,67	0,25
fisury	0,92	0,20
zarudnutí	0,65	0,14
zánět	1,13	0,15

Tabulka č. 1
Změna symptomů v průběhu léčby (signifikace ve všech případech $p < 0,01$)



Obrázek č. 4
Vliv HA na suchost vaginalní sliznice [21]

U pacientek po gynekologickém zákroku na čípku (konizace, kryoterapie, diatermokoagulace apod.) z důvodu cervikální intraepitelální neoplazie vedlo podávání hyaluronátu ve formě poševních globulí k výrazně rychlejšímu zhojení operační rány [22].

Zajímavý je rovněž pozitivní účinek hyaluronátu v redukci tvořených adhezí po laparoskopickém gynekologickém zákroku. Zatímco bezpečnost byla srovnatelná s Ringovým roztokem podávaným jako kontrola, výskyt a rozsah nově vzniklých adhezí byl u žen s intraperitoneálně instilovaným roztokem hyaluronátu výrazně nižší [23; 24].

Lékové interakce

Především díky vysokému stupni bioadhezivity, je ve studiích *in vitro* zmiňována schopnost hyaluronátu zvyšovat uvolnění gentamicinu z lokálně aplikovaných lékových forem, přičemž

např. chitosan působí v tomto ohledu synergicky [25]. I přes zvýšení biologické dostupnosti nedosahuje výsledná koncentrace gentamicinu terapeutických hodnot jako při podání intravenózním či intramuskulárním [26].

Podobný účinek je u potkanů zmiňován i v souvislosti s vaso-presinem i jeho analogem, 1-deamino-8-D-arginin vasopresinem, jejichž plazmatické koncentrace se zvýšily 2 a 1,6 krát oproti situaci bez hyaluronátu, přičemž nebyla nikterak ovlivněna aktivita řasinkového epitelu [27].

Nežádoucí účinky a Toxikologie

Prestože je hyaluronát prezentován jako velmi bezpečná látka, databáze Micromedex upozorňuje na možnou zkrázenou alergickou reakci s proteiny pocházejícími od ptáků, tzn. zejména alergie na peří a výtrusy.

V dosud provedených toxikologických studiích (Zdroj: Chemical Carcinogenesis Research Information System) byl hyaluronát bez mutagenní aktivity.

V preklinických studiích nebyly zjištěny žádné škodlivé vlivy na plod (potkani a králiči) při dávkách HA do 1,43 mg/kg, tj. při dávkách odpovídajících přibližně 11násobku maximální doporučené dávky pro člověka. Rovněž nebyla prokázána jeho sekrece do mateřského mléka.

Literatura

- Ortonne JP. Comparative study of the activity of hyaluronic acid and dextranomer in the treatment of leg ulcers of venous origin. Ann.Dermatol.Venerol. 2001; Suppl:13-16.
- Knudson CB, Toole BP. Hyaluronate-cell interactions during differentiation of chick embryo limb mesoderm. Dev.Biol. 1987; 124:82-90.
- Knudson CB, Toole BP. Epithelial-mesenchymal interaction in the regulation of hyaluronate production during limb development. Biochem.Int. 1988; 17:735-745.
- Gentric A, Herve JP, Laurent C, Cledes J. [Atypical Horton's disease]. Presse Med. 1987; 16:1976-1977.
- Mohamadzadeh M, DeGrendele H, Arizpe H et al. Pro-inflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion. J Clin Invest 1998; 101:97-108.
- Ortonne JP. [Comparative study of the activity of hyaluronic acid and dextranomer in the treatment of leg ulcers of venous origin]. Ann.Dermatol.Venerol. 2001; Suppl:13-16.
- Soldati D, Rahm F, Pasche P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. Drugs Exp.Clin Res 1999; 25:253-261.
- Rafi A, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Hyaluronate-CD44 interactions can induce murine B-cell activation. Blood 1997; 89:2901-2908.
- Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluron: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. Cancer Lett. 1998; 131:3-11.
- Pendleton A, Arden N, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2000; 59:936-44.
- Maheu E, Ayral X, Dougados M. A hyaluronan preparation (500-730 kDa) in the treatment of osteoarthritis: a review of clinical trials with Hyalgan. Int J Clin Pract. 2002; 56:804-13.
- Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA. 2003; 290:3115-21.
- Wang CT, Lin J, Chang CJ et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Joint Surg Am. 2004; 86-A:538-45.
- Arrich J, Piribauer F, Mad P et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2005; 172:1039-43.
- Strand V, Conaghan PG, Lohmander LS et al. An integrated analysis of five double-blind, randomized controlled trials evaluating the safety and efficacy of a hyaluronan product for intra-articular injection in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 2006; 14:859-66.
- Goldstein NA, Hebd PA, Klein EC, Dohar JE. Wound management of the airway mucosa: comparison with skin in a rabbit model. Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol. 1998; 45:223-235.
- Xu G, Chen HX, Wen WP, Shi JB, Li Y. [Clinical evaluation of local application of Merogel after endoscopic sinus surgery]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 2003; 38:95-97.
- Miller RS, Steward DL, Tami TA et al. The clinical effects of hyaluronic acid ester nasal dressing (Merogel) on intra-nasal wound healing after functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2003; 128:862-869.
- Voinchet V, Vasseur P, Kern J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. Am J Clin Dermatol. 2006; 7:353-357.
- Johns DB, Keyport GM, Hoehler F, diZerega GS. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and
- efficacy after conservative gynecologic surgery. Fertil. Steril. 2001; 76:595-604.
- Tea M, Priemer V, Kubista E. Aktuelles: Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluron-Säure-Zäpfchen (Cikatridina(R)) bei der Behandlung hormon- oder chemotherapieinduzierter vaginaler Atrophie bei Mammakarzinopatientinnen. Journal für Fertilität und Reproduktion 2006; 16:17-19.
- Boselli F, Vezzani C, Chiassi G. Terapia topica con acido ialuronico dopo trattamento eletrochirurgico della cervice uterina. La Colposcopia in Italia Anno XVIII; 2:25-28.
- Lundorff P, van Geldorp H, Tronstad SE et al. Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. Hum Reprod. 2001; 16:1982-8.
- Johns DB, Keyport GM, Hoehler F et al. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. Fertil. Steril. 2001; 76:595-604.
- Lim ST, Martin GP, Berry DJ et al. Preparation and evaluation of the *in vitro* drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan. J Control Release 2000; 66:281-292.
- Lim ST, Forbes B, Berry DJ et al. In vivo evaluation of novel hyaluronan/chitosan microparticulate delivery systems for the nasal delivery of gentamicin in rabbits. Int.J.Pharm. 2002; 231:73-82.
- Morimoto K, Yamaguchi H, Iwakura Y et al. Effects of viscous hyaluronate-sodium solutions on the nasal absorption of vasopressin and an analogue. Pharm. Res 1991; 8:471-474.

- efficacy after conservative gynecologic surgery. Fertil. Steril. 2001; 76:595-604.
21. Tea M, Priemer V, Kubista E. Aktuelles: Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluron-Säure-Zäpfchen (Cikatridina(R)) bei der Behandlung hormon- oder chemotherapieinduzierter vaginaler Atrophie bei Mammakarzinopatientinnen. Journal für Fertilität und Reproduktion 2006; 16:17-19.
22. Boselli F, Vezzani C, Chiassi G. Terapia topica con acido ialuronico dopo trattamento eletrochirurgico della cervice uterina. La Colposcopia in Italia Anno XVIII; 2:25-28.
23. Lundorff P, van Geldorp H, Tronstad SE et al. Reduction of post-surgical adhesions with ferric hyaluronate gel: a European study. Hum Reprod. 2001; 16:1982-8.
24. Johns DB, Keyport GM, Hoehler F et al. Reduction of postsurgical adhesions with Intergel adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. Fertil. Steril. 2001; 76:595-604.
25. Lim ST, Martin GP, Berry DJ et al. Preparation and evaluation of the *in vitro* drug release properties and mucoadhesion of novel microspheres of hyaluronic acid and chitosan. J Control Release 2000; 66:281-292.
26. Lim ST, Forbes B, Berry DJ et al. In vivo evaluation of novel hyaluronan/chitosan microparticulate delivery systems for the nasal delivery of gentamicin in rabbits. Int.J.Pharm. 2002; 231:73-82.
27. Morimoto K, Yamaguchi H, Iwakura Y et al. Effects of viscous hyaluronate-sodium solutions on the nasal absorption of vasopressin and an analogue. Pharm. Res 1991; 8:471-474.

Vývoj cen a úhrad léčiv v ČR a SR

Vojtěch Mészáros

Shrnutí

Ceny i úhrady léčiv ve Slovenské republice prošly během posledních 5 let rychlým vývojem. Dlouho dobu platilo, že průměrná cenová hladina byla v SR vyšší než v ČR, avšak nastavení slovenského systému tvorby a změn cen i úhrad, podporujícího generickou konkurenci, je postupně stlačilo na srovnatelnou nebo i nižší úroveň. Rostoucí náklady a změna politické reprezentace mají za následek, že se v rámci reformy českého zdravotnictví hledají cesty úspor a regulace spotřeby zdravotní péče včetně léčiv. Pouhé porovnání cen a úhrad bez znalosti dalších parametrů systému však nemůže být jediným argumentem pro jejich změny. Odborníci a vlády by se měly snažit implementovat učinné a farmakoeconomicky ověřené metody cenové a úhradové komparativistiky pro zmírnění rozpočtových dopadů.

Klíčová slova: ceny léčiv, úhrady léčiv, farmakoeconomika

Summary

Prices and reimbursement of medicines in Slovak republic changed during past 5 years very rapidly. It was a fact, that the average level of prices was higher in Slovakia than in Czech Republic; however the Slovak system of reimbursement setting and its updates supporting generic competition pushed them to comparable or even lower level in recent year. Increasing cost and political changes are the key drivers resulting into saving and regulation in health care spending implemented in the new emerging reform of the Czech healthcare system. Price and reimbursement comparison without deeper knowledge of the system can not be the only method for its changes. Healthcare professionals and governments are recommended to implement effective and pharmaco-economically proven methods of price and reimbursement comparisons in order to slow down negative impact of increasing demand to local healthcare budgets.

Key words: price, reimbursement, pharmacoeconomics,

Rozsah problému

V průběhu procesu tvorby a změn cen i úhrad léčiv se často argumentuje referenčními hodnotami v ČR a naopak i v SR. Zejména ve Slovenské republice je údajná nižší cenová hladina léčiv v ČR dávána za vzor a některí „odborníci“ je prezentují jako cíl kam by se mely ceny i úhrady dostat. Bez znalosti fungování obou systémů, jejich specifik a dynamiky však nelze takové paušální porovnávání doporučit jako jediný nebo jen

hlavní argument při tvorbě cen i úhrad v obou státech. Pouhé porovnání demografických indikátorů a hlavních dat ilustrujících náklady na zdravotní péči jasně ukazuje náskok České republiky. (Tabulka 1)

Tabulka 1: Hlavní demografické indikátory a výdaje na zdravotnictví v ČR a SR v roce 2005

	ČR	SR	Koef.
Obyvatel/mil.	10,234	5,389	1,9
GDP**	98,1	38,05	2,6
Výdaje na zdravotnictví***	7,1	5,8	1,22

Zdroj: Eurostat, ČSÚ, ŠÚSR

** Běžné ceny EUR

***% HDP 2003

Pouhé porovnání průměrné výše úhrady 1 DDD všech léčiv v roce 2006 jasně vyznívá pro ČR. Zde bylo možné zaznamenat nižší cenovou/úhradovou úroveň. (Tabulka 2)

Tabulka 2: Porovnání průměrné úhrady 1 DDD v ČR a SR v roce 2006.

ČR 2006	SR 2006
Cena* 1 DDD	Cena** 1 DDD
= 10,73 CZK	= 13,2 CZK

Poměr ČR : SR 10,73:13,2 = 0,81

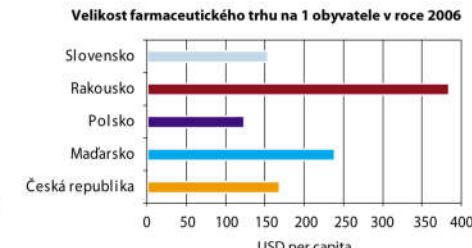
Zdroj: www.sukl.cz, own data,

* max. obch. Přírůstek v ČR, Vestnik MZ SR,

** reálná úhrada

Také práce kolegů ze společnosti IMS by mohla potvrzovat domněnku, že když je velikost farmaceutického trhu v hodnotovém vyjádření na 1 obyvatele v SR srovnatelná, je to, při nižší spotřebě, způsobeno vyšší cenovou hladinou. (Graf 1)

Graf 1: Porovnání velikosti farmaceutického trhu/1 obyvatele v ČR a SR



Zdroj: Procházka R, Valerián H, IMS Health, PBM, 2; V, 2007

Úhrada léčiva však v sobě zahrnuje jak obchodní přírůstku dalších členů distribučního řetězce, tak i daň z přidané hodnoty, která byla v SR výrazně vyšší. Navíc část z konečné ceny léčiva v lékárni je po odečtení odpovídající úhrady zaplatena pacientem v podobě tzv. doplatku. A zde nacházíme další rozdíl, jelikož výše příspěvku slovenského pacienta na zdravotní péči a i na léky byl v posledních letech výrazně vyšší. (Graf 2)

Graf 2: Porovnání out-of-pocket výdajů pacientů na celkových výdajích na zdravotnictví – data OECD 2002



Náklady cca 6 mld. Kč = 10% výdajů na léky

(Tabulka 3) Porovnání úhrady aktivních látek proběhlo podle stavu k 1.4.2007, přičemž úhrada v ČR v sobě zahrnovala maximální obchodní přírůstku celého distribučního řetězce. Jako směnný kurz obou měn byla uvažována úroveň platná k 1.4.2007.

Srovnání úhrad

Úhrada **omeprazolu** byla v SR po přepočtu na české koruny mírně vyšší a pohybovala se od 2,83 Kč do 6,42 Kč za DDD. Na druhé straně však má tato látka právě v případě nejnižších sil zavedeno v SR preskripční omezení. Úhrada v ČR oscillovala v tomto období od 3,91 Kč do 9,45 Kč za DDD. Preskripční ani jiná omezení nebyla v ČR uplatňována.

Úhrada **atorvastatinu** byla v SR po přepočtu na české koruny srovnatelná a pohybovala se od 4,97 Kč do 6,65 Kč za DDD. Atorvastatin má podobně jako omeprazol v případě forem s nižším obsahem účinné látky zavedeno v SR preskripční omezení. Úhrada v ČR byla v tomto období v intervalu od 3,09 Kč do 7,25 Kč za DDD.

Úhrada **simvastatinu** již byla v SR po přepočtu na české koruny nižší a pohybovala se v rozmezí od 3,06 Kč do 3,28 Kč za DDD. Navíc zde měl simvastatin v případě forem s nejvyšším obsahem účinné látky zavedeno kromě indikačního i preskripčního omezení. Úhrada v ČR byla v tomto období v intervalu od 3,09 Kč do 6,39 Kč za DDD.

Úhrada **ramiprilu** byla v SR po přepočtu na české koruny opět nižší v rozmezí od 1,22 Kč do 3,06 Kč za DDD. Úhrada v ČR byla v tomto období v intervalu od 2,32 Kč do 4,76 Kč za DDD. Preskripční ani jiná omezení nebyla v ČR ani SR uplatňována.

Použití **erytropoetinu** bylo v SR nákladnější, úhrada byla nastavena na 319,07 Kč za 1 kU a byla o 14,1 % vyšší. Erytropoetin má zavedeno v SR i ČR preskripční i indikační omezení. Úhrada v ČR byla ve stejném období 274,00 Kč za 1 kU.

Metoda

Pro porovnání byly vybrány některé nejdůležitější ATC skupiny (členění na 7 míst) podle hodnotového objemu distribuce v ČR.

Tabulka 3: ATC skupiny s největším dopadem na spotřebu léčiv v ČR

PORADI	ATC	LÉČIVÁ LÁTKA	Kč (MIL)	DDD/1000/DEN	PRŮM. CENA BALENÍ (Kč)
1	A02BC01	omeprazol	724,42	21,72	258,65
2	C10AA05	atorvastatin	722,56	34,24	320,51
3	C10AA01	simvastatin	696,01	32,95	257,01
4	B03XA01*	erythropoetin	596,81	0,45	8709,90
5	C09AA05	ramipril	584,13	39,28	227,64
6	R03AK06*	salmeterol a jiná léčiva	577,60	nemá	1465,07
7	C08CA01	amlodipin	577,56	35,88	202,72
8	B05BB01	elektrolyty parenterální	517,01	nemá	41,80
9	L03AB07*	interferon beta-1a	497,46	0,25	12796,16
10	L01XX28*	imatinib	467,06	nemá	79554,24

Omeprazol**Česká republika**

Účinná látka	Dávka	DDD	Ind. Omezení	Úhrada-DDD
Omeprazol	p.o. do 10 mg	20mg		9,45
Omeprazol	p.o. do 20 mg	20mg		6,03
Omeprazol	p.o. do 40 mg	20mg		3,91

Slovenská republika

Účinná látka	Dávka	DDD	Ind. Omezení	Úhrada-DDD
Omeprazol	p.o. do 10 mg	20mg	GIT, PED, HEP	17,5
Omeprazol	p.o. do 10 mg	20mg	GIT, PED, HEP	18,3
Omeprazol	p.o. nad 10 mg	20mg		3,8
Omeprazol	p.o. nad 10 mg	20mg		4,1

Po přepočtu je v SR úhrada od 13,65 do 2,83 CZK

Atorvastatin**Česká republika**

Účinná látka	Dávka	DDD	Ind. Omez.	Preskrip. Omezení	Úhrada-DDD
Atorvastatin	p.o. 10mg	10mg	P	P	7,25
Atorvastatin	p.o. 20mg	10mg	P	P	4,69
Atorvastatin	p.o. 40mg	10mg	P	P	3,09
Atorvastatin	p.o. 80mg	10mg	P	P	3,09

Slovenská republika

Účinná látka	Dávka	DDD	Ind. Omez.	Preskrip. Omezení	Úhrada-DDD
Atorvastatin	p.o. 10mg	10mg			8,4
Atorvastatin	p.o. 20mg	10mg	ind. obm.		6,5
Atorvastatin	p.o. 40mg	10mg	ind. obm.	DIA, END, INT, KAR, GER	7,0
Atorvastatin	p.o. 80mg	10mg	ind. obm.	END, DIA, INT, KAR, GER	7,3

Po přepočtu je v SR úhrada od 4,97 do 6,42 CZK

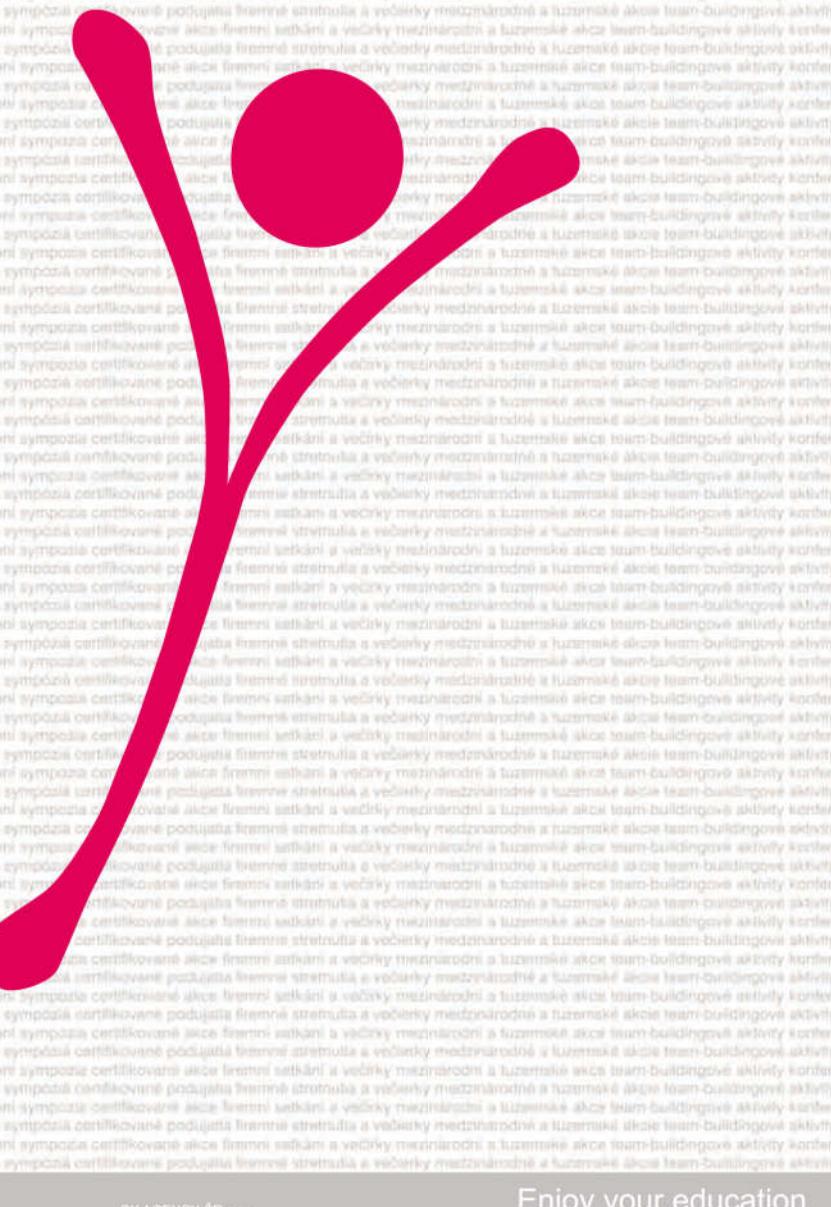
Simvastatin**Česká republika**

Účinná látka	Dávka	DDD	Ind. Omez.	Preskrip. Omezení	Úhrada-DDD
Simvastatin	p.o. do 10 mg	15 mg	P		6,39
Simvastatin	p.o. do 20 mg	15 mg	P		5,12
Simvastatin	p.o. nad 20 mg	15 mg	P	P	3,51

Slovenská republika

Účinná látka	Dávka	DDD	Ind. Omez.	Preskrip. Omezení	Úhrada-DDD
Simvastatin	p.o. do 20 mg	15 mg	ind. obm.		4,0
Simvastatin	p.o. do 20 mg	15 mg	ind. obm.		4,3
Simvastatin	p.o. nad 20 mg	15 mg	ind. obm.	DIA, END, INT, KAR, GER	4,0
Simvastatin	p.o. nad 20 mg	15 mg	ind. obm.	DIA, END, INT, KAR, GER	4,3

Po přepočtu je v SR úhrada DDD od 3,06 do 3,28 CZK



Ramipril**Česká republika**

Účinná látka	Dávka	DDD	Ind. Omez.	Preskrip. Omezení	Úhrada-DDD
Ramipril	p.o. 1,25 mg	2,5 mg			4,76
Ramipril	p.o. 10 mg	2,5 mg			2,32
Ramipril	p.o. 2,5 mg	2,5 mg			4,76
Ramipril	p.o. 5 mg	2,5 mg			3,35

Slovenská republika

Účinná látka	Dávka	DDD	Ind. Omez.	Preskrip. Omezení	Úhrada-DDD
Ramipril	p.o. 1,25 mg	2,5 mg			3,7
Ramipril	p.o. 1,25 mg	2,5 mg			4,0
Ramipril	p.o. 10 mg	2,5 mg			2,3
Ramipril	p.o. 10 mg	2,5 mg			2,5
Ramipril	p.o. 2,5 mg	2,5 mg			3,0
Ramipril	p.o. 2,5 mg	2,5 mg			3,2
Ramipril	p.o. 5 mg	2,5 mg			1,6
Ramipril	p.o. 5 mg	2,5 mg			1,7

Po přepočtu je v SR úhrada DDD od 1,22 do 3,06 CZK

**Erytropoetin****Česká republika**

B03XA01					Preskrip. Omezení	Úhrada 1 kU
Erytropoetin	parent.	1	KU			
EPREX 40 000	inj sol 1x1ml/40ku	CEO	NL	10974,40	P	274
EPREX 400 IU/0.1ML	inj sol 6x0.5ml/2ku	CEO	NL	3602,40	P	300
NEORECORMON 20 000 IU	inj sol 6x0.6ml	RRG	GB	32923,20	P	274
NEORECORMON 30 000 IU	inj sol 4x0.6ml	RRG	GB	32923,20	P	274
NEORECORMON 10 000 IU	inj sol 6x0.6ml	RRG	GB	16461,60	P	274
NEORECORMON 20 000 IU	inj pso lfq 3xdv	RRG	GB	16461,60	P	274
NEORECORMON 50 000 IU	inj psolqf1via+1amp	RRG	GB	13718,00	P	274
NEORECORMON 6 000 IU	inj sol 6x0.3ml	RRG	GB	10807,20	P	300
NEORECORMON 10 000 IU	inj pso lfq 3xdv	RRG	GB	8230,80	P	274
NEORECORMON 5 000 IU	inj sol 6x0.3ml	RRG	GB	9006,00	P	300
NEORECORMON 500 IU	inj sol 6x0.3ml	RRG	GB	1232,37	P	411

Závěr

Úhrada uvedených látek byla v SR často nižší než v ČR, přičemž v některých případech uplatňoval slovenský systém některá další regulační omezení jako preskribční či indikační omezení. Rozdíly ve prospěch nižší ceny v SR jsou jasně patrné zejména ve skupinách kde bylo možné využít generickou soutěž výrobců v rámci čtvrtletních úprav úhrad a cen lečiv. V případě látek s úzkým indikačním spektrem a malým počtem spotřebovaných balení jsou stále v SR úhrady vyšší, avšak jsou zavedena další regulační opatření pro účinnou kontrolu spotřeby.

Z hlediska efektivní lékové politiky budou muset státy, Českou i Slovenskou republiku nevyjímat, zavádět skutečně farmakoeconomicky ověřené postupy limitace nárůstu nákladů. Je jasné, že pouhé porovnání cen a úhrad nemůže být v tomto procesu dostaatečné a je třeba se hlouběji seznámit s dalšími specifiky, které dané systémy uplatňují. V rámci reformy českého zdravotnictví nastala právě ta správná doba uvědomit si tato fakta a využít je pro správné nastavení systému veřejného zdravotního pojistění.

MUDr. Vojtěch Mészáros, MBA
vojttech.meszaros@egispraha.cz



Čerpáno z přednášky „Vývoj a porovnání cen a úhrad lečiv v ČR a SR“ z II. České a Slovenské farmakoekonomicke konference Praha, 14. 6. 2007
http://www.farmakoeconomika.cz/video/druha_farmakoeconomicka_konference/program2007.htm

www.neumm.cz



Rozvoj dovedností zaměstnanců farmaceutických společností a kultivace jejich vztahů s lékaři.

Ladislav Havlík

program ActiMed™, www.ActiMed.cz

Jaké profesní dovednosti rozvíjet, je mnohdy obtížná otázka nejen pro vnějšího pozorovatele, managera, ale mnohdy ještě těžší pro obchodního reprezentanta samotného. Pracovní výkon medicínského reprezentanta - prodejní návštěva je poměrně složitý výkon sestávající z mnoha dílčích částí: přípravy, odborného sdělení, obchodního jednání, intenzivního naslouchání, vztahové inteligence, budování mezilidských a obchodních vztahů, reprezentace firmy, analýzy, schopnosti organizovat a tak dále a tak dále. A to všechno ve značně kondenzované podobě, kdy reprezentant musí soustředit pozornost na několik komunikačních kanálů najednou. Velkou roli v následné analýze hraje také pocitová složka, která je ovlivněna mnoha faktory. „Do hry“ vstupují nejen momentální okolnosti, ale také osobnost reprezentanta, způsob jeho vnímání a také osobnost lékařů.



Důležitým faktorem pro správné vyhodnocení výkonu a výsledku návštěvy je schopnost oprostít se do určité míry od pocitových (emočních) vjemů a zanalyzovat pouze fakta. Z nich následně definovat, jaké postupy nebo dovednosti je možné měnit a rozvíjet.

Možným pomocným vodítkem může být znát nabídku a aspoň všeobecný popis možných tréninkových modulů, které nabízí pro trénink a coaching zaměstnanců farmaceutických společností program ActiMed™.

Vzdělávací program ActiMed™ vychází z dlouholetých zkušeností práce v oboru propagace farmaceutických produktů, managementu společnosti a vedením práce reprezentantů přímo v terénu. Jedním z hlavních cílů programu je poskytovat plnohodnotný systém vzdělávání medicínských reprezentantů všech úrovní zkušeností, počínaje základním tréninkem pro reprezentanty, follow-up (následným) rozvojem po získání prvních mírně pokročilých zkušeností s prací na pozici medicínského reprezentanta a nakonec podpora, motivace a rozvoj dovednosti zkušených zástupců. Program ActiMed™ nabízí také tréninkové moduly pro rozvoj středního a vysokého managementu.

Program jednotlivých stupňů rozvoje dovednosti zaměstnanců farmaceutických firem je pojat široce. Jednotlivé tréninkové moduly jsou podloženy praxi v rozvoji lidí na mezinárodní úrovni.

Rozvoj lidí a pozornost kladená růstu dovedností a motivaci je významným hybným momentem pro konkurenčeschopnost v ohledu kvality práce prodejní sily.

Uvádíme stručný přehled nabídky tréninků pro rozvoj specifických prodejních dovedností, které souvisejí se základním schématem prodejní návštěvy.

Taktika obchodní komunikace – prodejní dovednosti I.

Kontext

Modul pro začínající obchodní reprezentanty nebo reprezentanty s určitou dobou praxe, ale dosud bez teoretického a praktického tréninku.

Cíle

- Zvládnout základní fáze obchodní návštěvy
- Naučit se co kdy dělat

Obsah

Cíl, úkoly, technické a komunikační prostředky jednotlivých fází rozvoje obchodního vztahu, realizace obchodní návštěvy nebo prezentace.

Taktika obchodní komunikace – prodejní dovednosti II.

Kontext

- Modul pro obchodní reprezentanty s určitou minimální dobou praxe (3 – 12 měsíců).

Cíle

- Role obchodního reprezentanta
- Detailní strategie, taktika a analýza obchodní návštěvy + následné kroky
- Analýza vlastního výkonu.

Obsah

- Role obchodního reprezentanta a budování obchodního vztahu
- Strategie prodejní návštěvy a taktika přípravy na návštěvu
- Stanovení cílů
- Typologie klientů + odkrytí potřeb, postojů a procesů
- Analýza prodejní návštěvy

Příprava a analýza návštěvy

Kontext – možná realita v denní praxi

- Vysoký počet reprezentantů přímé i nepřímé konkurence
- Méně času s lékařem
- Potřeba optimalizace každé návštěvy

Možné potřeby reprezentanta plynoucí z

- Nedostatku konkrétních cílů na návštěvu
- Nedostatečné aktivity mezi dvěma návštěvami
- Standardizovaných a neosobních návštěv

Cíle tréninku

- Porozumět užitku individualizované přípravy návštěvy
- Definovat a procičít nejlepší strategie pro přípravu a analýzu návštěvy
 - jaké informace potřebuju?
 - jaké poznámky jsou důležité?
 - stanovování cíle návštěvy
 - analýza vlastního výkonu a stanovení dalšího postupu

Argumenty – benefity

Kontext – možná realita v denní praxi

- Krátký čas na přesnou odbornou argumentaci
- Strohá odborná prezentace plná čísel a odborných termínů – používání pouze vědeckého slovníku a stylu

Možné potřeby reprezentanta plynoucí z

- Odařitosti odborného sdělení od denních potřeb lékaře a pacienta
- Obtížného nalézání benefitů ve všech odborných argumentech
- Standardizovaných a neosobních sdělení a prezentace

Cíle tréninku

- Porozumět užitku / benefitu pro lékaře a pacienta z léku a z odborných argumentů a dat
- Definovat a procičít nalézání užitků z léku
- Přizpůsobit odborné sdělení běžným denním potřebám lékaře a pacienta

Řešení námítky

Kontext

- Námítky a odmitnutí jsou často zaměňovány a to vede k nepochopení nebo nedorozumění nebo k neúspěšnému prodeji.

Cíle tréninku

- Poznat prospešnost námitek a pochopit je jako přirozenou součást prodejní komunikace
- Poznat a zvládnout nové komunikační techniky
- Zvládnutí nejčastěji kladených otázek a námitek k běžným terapeutickým postupům, převládajícím trendům a oblastem.
- Vytvořit si vlastní databanku řešení k zvládnutí nejběžnějších a nejčastějších námitek.
- Získat sebedůvku.



Aktivní edukační programy pro farmaceutické firmy

Www.ActiMed.cz

Řešení obtížných námitek

Komu určeno

- Zkušeným obchodním reprezentantům, managerům a všem, kteří ve své profesi musí překonávat obtížné smysluplně i jiné námítky.

Cíle

- Nácvik komunikačních technik řešení obtížných námitek
- Vytvoření vlastní banky řešení nejčastějších obtížných námitek
- Získat sebedůvru.

Obsah

- Poziční důvody, které vedou klienty k námítkám.
- Typy námitek
- Prostředky a metody řešení obtížné námítky.
- Falešné námítky.

Jak vést obtížná jednání

Kontext

- Konfliktní jednání s klientem
- Nekomunikující klient
- Klient zadáný konkurenci
- Zaneprázdněný klient
- Zklamání
 - Produktem
 - Firmou
 - Reprezentantem
 - Jiné
- Předsudky
- Lhář

Cíle tréninku

- Identifikovat příčiny nesouhlasu / frustrace
- Identifikovat v konfliktní situaci rozhodující moment – pokračovat nebo ukončit spolupráci
- Naučit se, jak jednat s různými obtížnými klienty

Typologie klientů

Kontext

- Různé vlivy vstupující do obchodní komunikace
- Vliv vlastní osobnosti a osobnosti klienta
- Vliv vlastního typu chování a typu chování klienta

Cíle tréninku

- Identifikovat vlastní typ osobnosti a chování. Jak mně vnímají ostatní.
- Identifikovat typ osobnosti a chování klienta
- Identifikovat, co je pro klienta důležité
- Naučit se, jak jednat s různými typy klientů

Asertivita při obchodním jednání

Komu určeno

- Všem, kdo se chtějí zdokonalit ve vystupování při obchodních jednáních a poznat návod jak zlepšit svoji úroveň asertivity.

Cíle

- Zlepšit vlastní schopnosti vést obchodní jednání nebo prezentaci.

Obsah

- Sebepoznání – vlastní míra asertivity.
- Jak lépe formulovat a prosazovat svá přání a požadavky.
- Jak lépe slyšet, co chtějí druzi.

Uzavírání obchodního jednání

Shrnutí oblasti souhlasu v závěru rozhovoru o produktu a zís-kání souhlasu k preskribci (různé techniky závěru obchodního jednání, rozpoznání a reakce na nákupní signály)

Kontext

- Obtížnost dosahování obchodního závěru
- Obtížnost rozlišit různé situační pozice v závěru návštěvy
- Standardizované a nespecifické, rutinní závěry nevedoucí k rozvoji preskribce

Cíle tréninku

- Pochopit význam uzavření obchodního jednání
- Poznat různé vnímání a způsoby uzavření návštěvy
- Zhodnotit frekvenci této různých typů závěru a jejich přínos
- Pochopit význam účinného obchodního závěru
- Kdy uzavřít obchodní jednání
- Rozpozнат verbální a neverbální nákupní signály
- Identifikovat, kdy uzavřít návštěvu, když chybí nákupní signály

Prezentační dovednosti

Komu určeno

- Všem, kdo se chtějí zdokonalit ve vystupování při prezentacích skupině posluchačů.

Cíle

- Poznání vlastních prezentačních dovedností a jejich zlepšení.
- Identifikace silných a slabých stránek.
- Užitečné tipy, návody a doporučení.
- Technické aspekty přípravy a realizace prezentace, semináře.

Obsah

- Klíčové faktory dobré prezentace.
- Jak připravit úspěšnou prezentaci.
- Orální a nonverbální projev.
- Tipy jak redukovat stres, jak získat pozornost a podpořit důvěryhodnost.
- Jak zvládnout různé typy posluchačů.
- Jak řídit diskuzi.

Tolik na úvod k důležité oblasti rozvoje lidí a posilování kvality prodeje. V příštím čísle najdete přehled o zaměření jednotlivých modulů tréninku pro rozvoj managerů.

The Royal College of Surgeons of Edinburgh.

Přes 500 let rozvoje chirurgie.

Zuzana Valová, Juraj Minárik



Obrázek č. 1: Bodlák (*Carduus mariancus*) – The Holy Thistle – národní symbol Skotska.

Týden od 28. června do 3. července roku 2005 byl časem, kdy celý Edinburgh žil oslavami pětistého výročí své Královské chirurgické koleje (The Royal College of Surgeons), jež se stala mezinárodní institucí s hvězdnou minulostí – institucí, za níž se dají najít taková jména jako například Lord Joseph Lister, Gilbert Primrose, John Bell, Richard James Mackenzie nebo James Syme. Při těchto oslavách bylo uděleno čestné členství mnoha významným osobnostem, mezi nimiž byl i Kofi Annan, tehdejší generální tajemník Spojených národů. Jeho proslov by se dal počítat mezi jedny z nejzajímavějších a nejpozvaditelnějších, které byly na půdě Koleje vyslyšeny: „*V mém oboru appendix znamená dodatek, který přidáváme na konec dokumentu, spíš než něco, co se vyjímá z lidského těla, a když mluvíme o operaci, má to více co dělat s peacekeepingem a modrými přílbami než s anestetiky a skalpely ... I přes to toho máme mnoho společného. Například pro nás neexistuje žádný skutečně volný den a určitá celosvětová mise a mezinárodní společenství jsou základními kameny obou našich organizací ... Téměř polovina států zastoupených ve Spojených národech jsou také členy Královské koleje a velmi mě těší, že i má rodná Ghana je členem tohoto společenství ...“*

V pozadí vzniku Královské chirurgické koleje stojí několik klíčových dokumentů a tím nejstarším z nich je dokument Charter of Privileges z 1. července roku 1505, který de facto

Kolej založil a dal holičům a chirurgům právo vytvořit vlastní cech. Král James IV. Tento dokument o rok později schválil a Městskou radou bylo Koleji oficiálně přiděleno jedno tělo popraveného zločince ročně pro účely pitvy. Kromě některých výhod uložila charta cechu také některé povinnosti a navíc stanovila standardy pro jeho členy. Bylo psáno, že „nebude osoby, která by provozovala jakýkoli u úkonů určených cechu chirurgů ... nebyla-li by spolehlivá a zkušená ve všech úkonech náležících řečenému cechu, pečlivá a rádně provedená a přijatá samotnými Mistry cechu, znalá anatomie a věd přírodních a složení každé části lidského těla ... Každý člověk měl by znát povahu a obsah všeho, s čím pracuje, jinak je nedbalým“. Do cechu byli přijímáni uční, které po šest let vyučoval Mistr chirurg. Navíc museli prokázat, že jsou vskutku „Edinburčané.“ Nejdůležitější podmínkou ke vstupu do cechu však bylo složení různých testů a zkoušek, kterým přihlíželi seniorští členi cechu.



Obrázek č. 2: Kolejný erb. Při jedné straně stojí Asklépios (Aesculap), ochránce lékařství ve starověku spolu se svým hadem, a na té druhé Hippokrates s knihou, která podtrhuje důležitost vzdělání.

„*Oči se mi zalévají slzami nad všemi úspěchy Koleje, ale ten nejdůležitější z cílů budeme mít vždy před sebou – zlepšovat jak techniky, tak lékařskou praxi v medicíně.“*

Vévoda z Edinburghu

Druhou, ale neméně důležitou listinou je Dopis o osvobození od Královny Marie (Stuartovny) holičům a chirurgům ze dne 11. května 1567. Šlo o formální uznání vojenského lékaře jako nebojové osoby. Členové cechu byli tedy osvobozeni od povinnosti bránit svou zem se zbraní v ruce pod podmírkou, že budou léčit nemocné a zraněné vojáky v královských armádách, což je považováno za vznik vojenského lékařství.

V letech 1694 až 1695 obdržel cech Chartu Krále Williama a Královny Marie, která mu svěřila naprostou zodpovědnost ve vyučování anatomie. Cech tedy musel žádat Městskou radu o zvýšení počtu těl určených k pitvě, ale ani to nestačilo k uspokojení zvědavosti tamních anatomů a v následujících stoletích se rozbojujel nezákonny obchod s mrtvolami, který vyvrcholil počátkem 19. století, kdy přednášky anatomie známých chirurgů, například profesora Roberta Knoxe, přitahovaly publikum čitající až přes set lidí. Velmi využívaným zdrojem *anatomických preparátů* se staly edinburské městské hřbitovy, zejména Grayfriars, a proto došlo k mnoha protiopatřením, jako je například používání kovové klece, která se umístila nad rakve, dokud se tělo nezačalo rozkládat. Nejznámějšími podnikateli v této oblasti se stali William Burke a William Hare, majitelé penzionu Tanner's Close v západní části městské čtvrti Grassmarket. Když některý z jejich postarších nájemníků zemřel a neměl zaplacený nájem, ukradli Burke a Hare jeho tělo z rakve a prodali je známému profesoru Knoxovi. Když zjistili, jak lukrativní tento obchod je, rozhodli se, že než aby čekali, než někdo zemře, je jednodušší ho zkrátka zavraždit. Vždy si vyhledali chudého obyvatele Grassmarketu, nalákali ho do Harova penzionu, opili a nakonec zardousili. Od prosince 1827 do října 1828 zavrždili přinejmenším 16 lidí a jejich těla prodali profesoru Knoxovi. Když je ruka zákona nakonec dopadla, Hare vše přiznal a svědčil proti Burkemu. Burke byl pověšen v lednu 1829 a jeho tělo bylo věnováno škole anatomie pro veřejnou pitvu. Jeho kostra a peněženka vyrobena z jeho vlastní kůže jsou dodnes v muzeu Surgeon's Hall vystaveny. Ačkoli Knox nebyl z žádného zločinu obviněn, jeho pověst byla velmi pošpiněna a den co den se musej sám chránit před rozrušenou veřejností. V té době se ve městě začal zpívat populární popěvek:

*Up the close and down the stair,
In the house with Burke and Hare.*

*Burke's the butcher, Hare's the thief
Knox, the man who buys the beef.*

*Slepou uličkou a nahoru po schodech
S Burkem a Harem sám ve čtyřech zdech.*

*Hare je zloděj, Burke řezník.
A Knox? Ten kupuje hovězí od nich!*

Jako důsledek případu Burke a Hare byl v roce 1832 přijat dodnes účinný *Zákon o anatomii*, který reguloval přisun mrtvých těl pro pitvy.

„*Edinburgh byl centrem světové medicíny prakticky celé osmnácté století.“*

Helen Dingwall

Předposlední listinu z roku 1851 vydala Královna Viktorie a definitivně v ní oddělila záležitosti Městské rady od záležitosti Královské chirurgické koleje. Kolej nadále už nemusela čekat na svolení města. Navíc dala Viktorie Koleji název pod jakým ji známe dnes.

Roku 1905, kdy Kolej slavila své čtyřsté výročí, udělila čestné členství 36 nejuznávanějším světovým chirurgům, mezi nimiž byl i Lord Joseph Lister.

Poslední Královská Charta byla podepsána v únoru 1979 královnou Alžbětou II. a je stále plně v platnosti, přičemž dává Koleji větší díl zodpovědnosti co se administrativních a procedurálních záležitostí týče.

Na začátku 21. století má Královská chirurgická kolej již 17 000 partnerů a členů. Pouze polovina z nich však žije na Britských ostrovech, ale ať se nachází kdekoli po světě, jejich cíle po století jsou stále stejné – zvyšování standardů v chirurgické praxi a zajištění řádného vzdělání v oboru chirurgie. Doktorka Helen Dingwallová vydala k pětistému výročí Koleje knihu s názvem *Famous and Flourishing*, která je zajímavým pohledem zpět na to, jak se cech z hlavního města malého chudého národa na okraji Evropy dokázal během pěti století rozvinout do tak významného mezinárodního společenství s tak velkolepou pověstí.

„*Ve roce 1856 dr. John Smith, chirurg a stomatolog, později též Prezident Královské koleje chirurgů v Edinburghu, se stal prvním lékařem ve Skotsku, který začal vést speciální kurzy stomatologie s plně profesionální výukou.“*

Dr. Paul Geissler, Surgeons' Hall Museum

Procházejte-li dnes ulici Nicolson Street v Edinburghu, jedna budova musí nutně přilákat vaš pohled. Naproti elegantnímu Edinburskému festivalovému divadlu stojí monolitická nadčasová kamenná stavba, jejíž pilíře působí jako vchod do starověkého iónského chrámu.



Obrázek č. 3: Surgeon's Hall – budova muzea Královské koleje chirurgů, Nicolson Street, Edinburgh

Další výstava se týká historie stomatologie a zabývá se stejným obdobím na poli stomatologie – vystaveny jsou sbírky trhacích nástrojů, nováorských umělých chrupů (např. vyrobených ze slonoviny) a různých jiných „mučících“ mechanismů z dob naštěstí již dávno zapomenutých.

„Dnes skýtá kolejní knihovna kolem 40 000 svazků, včetně spisu Lorda Listera nebo Jamese Symea.“

Nejzajímavější výstavou je jistě výstava patologie, kam se dříve smělo pouze s průvodcem, dnes je však volně přístupné pro veřejnost. Je umístěno v nádherné Playfairově aule a vystavuje hrůzou, avšak velice podmanivou sbírku nemocných orgánů a bitemých zranění naložených do formaldehydu; součástí této expozice je také vývoj mikroskopu.

Z dočasných výstav byste zde nyní našli *Pravdu o Sherlocku Holmesovi*, což je výstava zabývající se Josephem Belllem, přítelom Arthura Conana Doylea, který se stal prezidentem Královské chirurgické koleje. Právě díky jeho úžasnému logickému myšlení a pozorovacímu talentu vznikla postava tohoto světoznámého detektiva.



Obrázek č. 5: Vstupenka do muzea s vyobrazením původní budovy Královské chirurgické koleje

Druhou dočasnou výstavou je zde multimedialní výstava zabývající se *Chirurgii, sportem a zdravým životním stylem*, jelikož Královská chirurgická kolej v Edinburghu byla první v Evropě, která otevřela studijní obor specializovaný na Sportovní chirurgii. Výstava nám odkrývá vývoj této oblasti mediciny a rozhodně razi heslo „Sportem ku zdraví!“ Navíc si každý může vyzkoušet své dovednosti na laparoskopickém trenážeru.

Muzeum v Surgeon's Hall pod záštitou Královské chirurgické koleje je největším a nejvýznamnějším muzeem medicíny ve Skotsku, ale jistě stojí za zmínku i některá menší, tvůrcí po Skotsku unikátní síť muzeí tohoto typu.

„Stali jsme se partnerem Royal College of Surgeons of Edinburgh, jelikož sdílíme jejich vize a poslání. Vznešenosť této instituce není v jejich pěti stech letech existence, ale především v onom smyslu pro zodpovědnost k vzdělávání v chirurgii a prohlubování praxe a navíc v odhodlání umožnit toto vše rozvojovým zemím.“

*Dr. Abdulla Behbehani,
děkan lékařské fakulty Kuvajtské univerzity*

Několik desítek kilometrů na západ od Edinburghu je Glasgow, třetí největší město ve Velké Británii, kde se počátky rozvoje lékařství vztahují k založení Královské kolej chirurgů a léčitelů roku 1599. Archivy kolejní knihovny mají v držení významné i soukromé spisy slavných průkopníků, jako bylo například Sir William Macewen, neurolog, který roku 1879 provedl první operaci mozkového nádoru, nebo Lord Joseph Lister, zmíňovaný již výše. V Glasgow navíc fungují v rámci Glasgowské univerzity od konce devatenáctého století čtyři lékařské fakulty, přijímající studenty z celého světa. Zajímavostí je Škola medicíny Královny Margaret pro ženy, založená roku 1890. Marion Gilchrist a Lily Cumming byly první ženy ve Skotsku, které na této škole získaly lékařské vzdělání.

Severně od Edinburghu přes ústí řeky Forth se dostaneme do regionů zvaných Fife a Tayside. Na univerzitě v St. Andrews, hlavním městě oblasti Fife, bylo již od roku 1413 možno získat magisterský i doktorský titul v medicíně, stejně jako v umění, teologii a církevním i civilním právu. Přesto zde až do devatenáctého století nebylo vzdělávání v tomto oboru náležité kontrolováno a upravováno. Roku 1897 se Univerzita v St. Andrews spojila na pouhých sedmdesát let s Univerzitou Dundee, hlavního města druhého regionu Tayside, a tam společně vytvořily Školu medicíny. Spojenectví se rozpadlo v roce 1967 a od té doby se v St. Andrews vyučovala pouze preklinická medicína. Až roku 2004 zde byla zřízena nová lékařská fakulta.

V severních regionech Skotska i na přilehlých ostrovech nalezneme velmi zajímavá menší muzea nabízející návštěvníkům pohled na staré lékařské nástroje, váhy, předpisy léků nebo materiály zachycující historii tamních nemocnic. Některými takovými městy, kde hledat zajímavé expozice, je například Nairn, Forres, Inverness nebo Aberdeen, odkud pochází mnoho slavných osobností, mimojiné i Sir James McGregor, který byl jedním z nejvýznamnějších vojenských lékařů vůbec.

V současnosti lze v rámci akreditovaných pracovišť Královské chirurgické koleje získat postgraduální vzdělání v některých oborech chirurgie. Edukační programy jsou přístupné i lékařům z ČR. Bližší informace získáte na níže uvedených webových stránkách.

Fotografie © 2007 Zuzana Valová, Juraj Minárik

Reference

- From Here to Health. Celebrating 500 years of The Royal College of Surgeons of Edinburgh. Stonegate Ltd., 2006
- Wilson N. – Edinburgh. Lonely Planet (2006). Pro ČR vydalo nakladatelství Svojška & Co., 2007
- Humphreys R, Reid D. Rough Guides to Scotland, 2006. Pro ČR vydalo nakladatelství JOTA, 2007
- www.scotlandandmedicine.com
- www.rcsed.ac.uk



informační revoluce V ČESKÉ MEDICÍNĚ

www.mednews.cz | lékařský portál
www.pharmnews.cz | lékárnický portál



Labutie jazero!

Bernadetta Janurová

Montreal, Kanada

„Lietali husi za more, lietali, labute sa z nich nestali.“

V nedelu poobede ma pozvala moja blízka priateľka na výlet. Nedala som sa dva krát prehovárať, lebo zbožňujem vypadnúť z domu pod akoukoľvek zámenkou.

Rozhodli sme sa pozrieť divé husi, ktoré po nepretržitom, asi tri tisíc kilometrovom lete z teplej Južnej Karolíny majú medzipristátie na polceste medzi Montrealem a Quebecom. Za pristávaciu plochu si už od pradávna vybrali veľké, močariste lány polí.

Na interne sme si vopred pozreli informácie, ktoré okrem iného hovorili o tom, že momentálne sa v konkrétnom mieste nachádza podľa hrubého odhadu približne tridsať tisíc husí.

Boli sme celé nedočkavé vidieť prvý krát v živote jedinečné kŕdeľ tohto tajuplného nebeského vtáctva.

Asi päťdesiat kilometrov na sever od mesta Drummondville je miesto, kde sme mali vidieť očakávanú raritu a atrakciu. Keď sme pred siedmou hodinou večer vystúpili z auta, smutne sme prešli okolo močiaru, kde sa kúpalo iba niekoľko domorodých divých kačiek obkleosených množstvom hladných, neprívetívych čajok. Po spomienaných husiach ani chýru, slychú. Už sme sa chceli vybrať na spriatočnú cestu, keď nás náhodou okolojdúci pán, vidiac naše skormútené tváre upozornil, že máme počkať, kým zapadne slnko. Husi vraj priletia o 19 h 35. Neviem, či niektoré z vedúcich husičiek kŕdliev neboli s ním práve v telefónikom spojení, lebo na minútu presne, keď slnko pomaly odchádzalo z prežiarenej červenej kulisy, objavilo sa na oblohe niekoľko čiernych mrakov. Začalo sa nečakané predstavenie!

Kŕdeľ bieločiernych divých husí prileteli postupne v mnoho-početných zoskupeniaciach. V žiare a odlesku zapadajúceho slnka menili farbu v rôznych odtieňoch od žltozelenej cez červenomodrú až k pôvodnej.

Každý jeden húf osobitne pred pristátiom v močiarnej vode predvedol niekoľko perfektne a bezchybne nacvičených originálnych spartakiádnych kreácií, ktoré sme všetci pritomní sledovali doslova so zatajeným dychom.

Pod reflektormi posledných slnečných lúčov vytvárali rôzne obrazce; dlhé husté rady, meniace sa vo formu kvetu, srdca, lietadla, vlnovky a množstvo iných neopakovateľných kúzelných formácií.

Podľa nášho odhadu získané informácie z internetu neboli, zdá sa, daleko od pravdy. Možno tých asи tridsať tisíc husí po pristáti všetkých „cvičenie“ pokračovalo v druhej časti večera „benefičným koncertom“. Krajsiu symfóniu zrejme mälokto dokáže skomponovať. Opäť sme ostali merovo stát, počúvajúc zázračne zladené melódie divých „krásavíc“ doprevádzané trikovaním zvláštne sfarbených vtákov.

Močiar sa náhle zmenil na jedno nádherné, čarokrásne labutie jazero, ktoré žiadne skladateľ, dirigent a choreograf nie je schopný skomponovať, zosynchronizovať, zharmozonovať a predstaviť.



Tento zázrak prírody sa dá naozaj vidieť iba zriedkakedy a možno aj niektorým z prítomných divákov unikli mnohé vzácné momenty z celého deju, ak nezapojili okrem svojich zmyslov do činnosti aj vnímavé srdce.

Po skončení dlhotrvajúceho koncertu sme sa zastavili v najblížej reštaurácii dovrší fascinujúci večer plný hlbokých dojmov a šokujúcich zažitkov. Na naše prekvapenie, jedinou špecialitou, ktorú tamožie pohostinstvo ponúkalo, boli práve čerstvo upečené divé husi. Nikdy doteraz som nemala možnosť túto špecialitu ochutnať a dnes už definitívne viem, že ani nikdy neskúsím!

Mala by som pocit, že predominou na tanieri sa zrazu ocitne jedna z úspešných „cvičenie“ a „umelký“ a možno akurát moju zásluhou by ju musel „vedúci skupiny“ nahradí v perfekte zohradej a nacvičenej zostave.

Po nedelnom výlete som dospela ešte k ďalšiemu rozhodnému záveru. Ak sa niekedy, niekto pokúsi v návale istých emocií priroviať ma k týmu vzdialeným sesterniciam majestátnych labutí, NEPOCHODÍ! Budem to odteraz považovať za najväčší KOMPLIMENT!

Bea

New EU MAGAZINE of MEDICINE

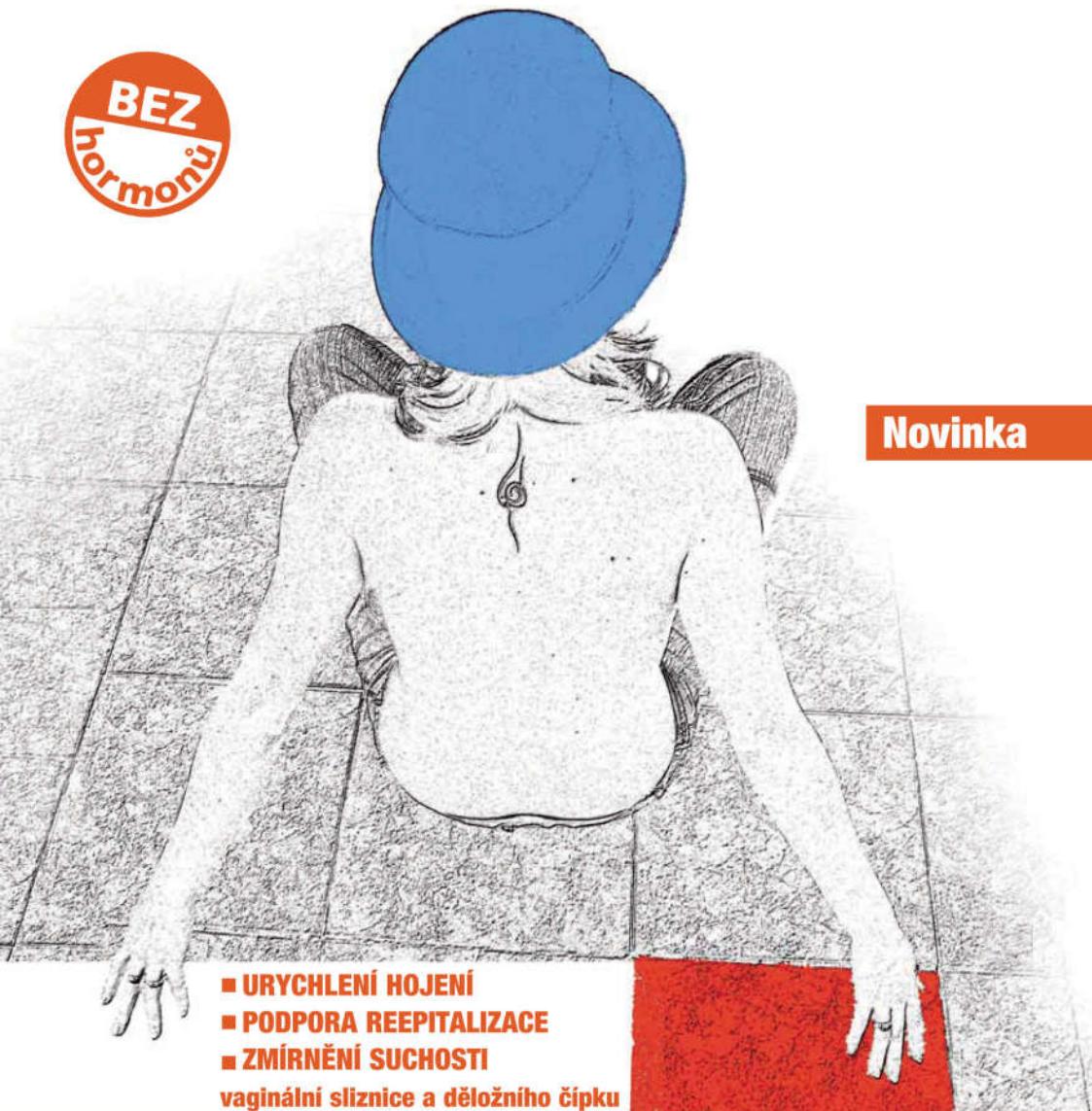


Zaregistrujte si Vaši adresu pro bezplatné zasílání casopisu NEUMM!

www.neumm.cz

Cicatridina®

Natrium hyaluronicum 5 mg ■ Poševní čípky



- URYCHLENÍ HOJENÍ
- PODPORA REEPITALIZACE
- ZMÍRNĚNÍ SUCHOSTI
vaginální sliznice a děložního čipku

Zkrácená informace o výrobku:

Název: Cicatridina®. Forma: Poševní čípky. Složení: sodná sůl kyseliny hyaluronové 5 mg, olejový výtažek z pupenku myšího 60 mg, olejový výtažek z měsíčku lekařského 60 mg, olejový výtažek z alve prové 60 mg, lecithinový olej z žárovíku australského 2 mg. Indikace: Doprovodný přípravek při úmorně atrofických a dystrofických stavech vaginalní sliznice. Napomáhá hojení po porodu, ginekologické chirurgii, při dělostavu po chemoterapii, ionizujícím zářením, při výjevchání blanice i z důvodu nedostatku estrogenu. Kontraindikace: Zjednodušená prohlížka náročného sloučku mimo dýmnici. Způsob užív.: Před použitím zasunout hrdlova do rozechy. Balení: 10 poševních čípek po 2 g. Značka: Zdravotnický prostředek. Použití možno při teplotě 4–25 °C. Ochrana před senem a zezem. Výrobce: FARMA-DERMA s.r.o. Via del Bersaglio 10, 40010 Salti Bolognese (BO), Itálie. Distributor: AXONIA, a.s., Obrubského 644/3, 141 00 Praha 4.

ZDRAVOTNICKÝ PROSTŘEDEK **CE 0373**

Přípravek není vázán na lékařský přepis a není hrazen z prozefektu výrobcem zároveň s pojištěním.



Axonia, a.s., Obrubského 644/3, 141 00 Praha 4

www.axonia.cz www.cicatridina.cz