

BIOLOGICKÁ LÉČBA V DERMATOLOGII

Martin Tichý, Dagmar Ditrichová

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Biologika jsou biotechnologicky vyráběné léky určené pro systémovou aplikaci, které lze z pohledu mechanismu účinku zařadit do skupiny selektivních imunosupresiv. Velmi příznivý účinek těchto preparátů je prokázán u řady imunitně podmíněných onemocnění. V dermatologii jsou doposud jedinou indikací pro užití biologik těžké formy psoriázy. V České republice jsou pro léčbu tohoto onemocnění registrovány čtyři preparáty – efalizumab, etanercept, infliximab a adalimumab.

Klíčová slova: biologika, dermatologické indikace, efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab.

BIOLOGICAL TREATMENT IN DERMATOLOGY

Biologics are genetically engineered drugs used for systemic application and belong to the group of selective immunosuppressive agents. Their significant therapeutic efficacy has been demonstrated in numerous immune mediated disorders. Currently, biologics are only indicated for the treatment of severe forms of psoriasis in dermatology. Four preparations are registered for the treatment of psoriasis in the Czech Republic – efalizumab, etanercept, infliximab and adalimumab.

Key words: biologics, dermatological indications, efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab.

Klin Farmakol Farm 2008; 22(2): 68–71

Úvod

Intenzivní výzkum některých imunologicky podmíněných onemocnění objasnil mnoho dříve neznámých patogenetických mechanismů, podléhajících se na vzniku těchto chorob. Pozornost se zaměřuje zejména na studium T lymfocytů a prozánětlivých cytokinů produkovaných aktivovanými imunokompetentními buňkami, které u řady onemocnění sehrávají klíčovou roli v rozvoji zánětu a s tím spojených klinických symptomů. Ukázalo se, že inhibice aktivace T lymfocytů nebo prozánětlivých cytokinů velmi příznivě ovlivňuje průběh řady imunologicky podmíněných chorob a tento fakt vedl v posledních letech k vývoji tzv. biologických preparátů – biologik – a jejich zavedení do léčebné praxe. Některé z těchto léků jsou již dlouhodobě s úspěchem používány v řadě medicínských oborů, zejména v revmatologii a gastroenterologii, speciální kapitolou je jejich využití v onkologii. Indikace pro použití již zavedených biologik se na základě nových poznatků stále rozšiřují a v nedávné době biologické preparáty pronikly i do dermatologické praxe. Zatím jedinou indikací pro užití biologik v dermatologii je psoriáza. Přibližně tříleté zkušenosti s biologickou léčbou psoriázy v České republice vyznívají velmi pozitivně.

Biologika užívaná v dermatologii

V patogenezi psoriázy hrají klíčovou roli v úvodu zmiňované T lymfocyty, které jsou aktivovány různými antigenními stimuly v lymfatických uzlinách, následně transportovány a reaktivovány v kůži, kde působí jako spouštěcí faktor pro tvorbu různých prozánětlivých cytokinů a pro hyperproliferaci epidermis (1, 2, 3). Velmi významným cytokinem se jeví zejména tumor nekrotizující faktor (TNF) alfa (2, 4). Dosud užívané biologické preparáty v dermatologii jsou tedy zaměřeny na inhibici uvedených patogenetických pochodů

psoriázy. Z pohledu mechanismu účinku lze tyto léky označit také jako selektivní imunosupresiva a rozdělit je do dvou hlavních skupin (1, 3).

První skupinou jsou léky blokujiící aktivaci T lymfocytů a eliminující patologické T lymfocyty – efalizumab, alefacept. Druhou skupinu tvoří léky blokujiící TNF alfa – etanercept, infliximab, adalimumab. V České republice jsou v současné době registrovány pro terapii psoriázy čtyři z uvedených přípravků – efalizumab, etanercept, infliximab a nově i adalimumab, přičemž pro adalimumab zatím není v indikaci psoriázy stanovena úhrada zdravotními pojišťovnami.

Alefacept (Amevive) je plně humánní fúzaný protein LFA-3 (lymphocyte function-associated antigen-3), který blokuje interakci LFA-3 na T lymfocytech a CD 2 na antigen prezentující buňce. Mechanismus účinku spočívá ve snížení počtu patogenních T lymfocytů. Přípravek se aplikuje intramuskulárně. Je určen pro léčbu těžkých forem chronické ložiskové psoriázy, registrován je však pouze ve Spojených státech amerických (1,3).

Efalizumab (Raptiva) je humanizovaná rekombinantní protilátka proti CD11a podjednotce adhezivní molekuly LFA-1 (lymphocyte function – associated antigen – 1). Mechanismus účinku spočívá v inhibici vazby LFA-1 přítomného na aktivovaných T lymfocytech na ICAM-1 (intercellular adhesion molekule -1) na endoteliálních buňkách a keratinocytech v ložiscích psoriázy. Výsledkem je inhibice aktivace, migrace a adheze T lymfocytů ke keratinocytům se zmírněním klinických příznaků psoriázy (5).

Přípravek se aplikuje subkutánně v iniciační dávce 0,7 mg/kg a následně v týdenních intervalech 1,0 mg/kg. Vrcholových plazmatických koncentrací je dosaženo za 1–2 dny. Eliminační poločas je 5–10 dnů, degradační produkty jsou eliminovány glomerulární

filtrací. Clearance efalizumabu ovlivňuje zejména tělesná hmotnost.

Hlavním farmakodynamickým markerem je snížení exprese CD11a na cirkulujících T lymfocytech na 15–30 % hodnoty před léčbou, za 8 týdnů po ukončení léčby efalizumabem v dávce 1 mg/kg/týden se hladiny CD11a pohybují přibližně na 25 % původní hodnoty. Při léčbě efalizumabem je dále pozorováno zvýšení celkového počtu leukocytů, nejmarkantnější je zvýšení počtu cirkulujících lymfocytů. Po ukončení léčby se hodnoty vrací k normálu.

Bezpečnost a účinnost přípravku Raptiva byla hodnocena v několika randomizovaných, dvojité slepých, placebem kontrolovaných studiích (6, 7). Mezi nejčastější vedlejší účinky patří chřipkové symptomy s bolestmi hlavy, zimnicí, myalgii a horečkami, které se objevují zejména po prvních dvou injekcích (6). Méně často se objevuje vzplanutí psoriázy v průběhu léčby nebo po jejím ukončení s přechodem do pustulózních a erythrodermických forem, artralgie, vzplanutí nebo exacerbace psoriatické artritidy, různé typy reakcí z přecitlivělosti (1, 6, 7). Z laboratorních nežádoucích účinků je velmi často pozorována již uváděná leukocytóza a lymfocytóza, málo častým příznakem je trombocytopenie. Protilátky proti efalizumabu se tvoří přibližně u 6 % pacientů. Přítomnost protilátek nebyla v klinických studiích spojena se změnami farmakokinetiky a farmakodynamiky a neměla ani vliv na výskyt nežádoucích účinků či účinnost efalizumabu (6, 7).

Etanercept (Enbrel) je solubilní dimerický fúzaný protein, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény TNF alfa p75 s Fc oblastí lidského IgG1. Mechanismus účinku spočívá v kompetitivní inhibici TNF alfa vazbou na jeho povrchové buněčné receptory, vytvoření biologicky neaktivního TNF a oslabení jeho prozánětlivého účinku (8). Etanercept

inhibuje nejen TNF alfa, ale i TNF beta, který se rovněž podílí na zánětlivých procesech. Komplex TNF alfa/etanercept neváže komplement, a proto nevede k lýze buňky a rozpadu granulomů (9).

Enbrel se aplikuje subkutánní injekcí, doporučená dávka u psoriázy je 25 mg 2x týdně, alternativně lze podat v úvodních 12 týdnech léčby indukční dávku 50 mg 2x týdně s následným přechodem na zvyklé dávkování. Etanercept po subkutánní aplikaci dosahuje maximální koncentrace v séru přibližně po 48 hodinách, při aplikaci 2x týdně se tak udržují přibližně ustálené koncentrace (10). Připouští se i dávkovací schéma 50 mg 1x týdně, u kterého se ukazuje stejná klinická účinnost jako u dávkování 2x týdně 25 mg (3, 9). Etanercept je vylučován do moči nebo žluče, poločas vylučování je asi 3–5 dnů. Vliv poruch jaterních a ledvinových funkcí na farmakokinetiku etanerceptu nebyl prokázán, stejně jako ji neovlivňuje současné podávání methotrexátu, věk pacientů nebo pohlaví (10).

Bezpečnost a účinnost přípravku Enbrel u psoriázy byla prověřena v dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích (11, 12). Mezi časté nežádoucí účinky patří zejména běžné infekce horních cest dýchacích nebo kůže, horečka, pruritus, formování autoprotilátek (ANA, anti ds DNA). Velmi často se objevují lokální reakce v místě vpichu (otok, zarudnutí, svědění, podlitiny), které po několika dnech většinou spontánně odeznívají. Mezi méně časté nežádoucí účinky patří alergické reakce ve formě angioedému a kopřivky, závažné infekce včetně septických stavů, trombocytopenie. Za vzácné nežádoucí účinky jsou považovány závažné alergické/anafylaktické reakce, demyelinizace CNS, subakutní lupus erythematosus a lupus-like syndrom. Popisováno je zhoršení srdečního selhání (11, 12, 13).

Mezi vzácné vedlejší účinky léčby TNF alfa blokátory se rovněž řadí vzplanutí tuberkulózy (tbc). Skrínek tbc infekce a následná dispenzarizace nemocných ve stanovených intervalech je nezbytným předpokladem pro nasazení anti TNF terapie. Z popsaného mechanismu účinku etanerceptu logicky vyplývá, že u pacientů léčených tímto přípravkem je potencionální riziko reaktivity latentní tbc nižší než u dalších TNF alfa blokátorů – infliximabu a adalimumabu. U těchto preparátů je základním mechanismem účinku lýza buněk produkujících TNF alfa a následný rozpad epitelioidních granulomů, což zřejmě usnadňuje případné uvolnění intracelulárně lokalizovaných mykobakterií a zvyšuje riziko reaktivity a diseminace tbc infekce (9, 13).

Tvorba protilátek proti etanerceptu byla v různých klinických studiích prokázána přibližně u 3–5 % pacientů. Tyto protilátky však mají non-neutralizující charakter a nebyla pozorována souvislost mezi roz-

vojem protilátek a klinickou odpovědí na léčbu nebo nežádoucími účinky (11, 12).

Infliximab (Remicade) je chimérická lidská – myši monoklonální protilátka proti TNF alfa, přičemž humánní komponenta tvoří 75 % a myši 25 %. Infliximab se váže s vysokou afinitou na rozpustné i transmembránové formy TNF alfa, na TNF beta nikoliv. Navázáním infliximabu na TNF alfa vznikají stálé komplexy, které vážou komplement, čímž je indukována apoptóza a následná lýza buněk produkujících TNF alfa a rozpad granulomů (9, 14).

Přípravek – lyofilizovaný prášek ve skleněné injekční lahvičce – se rozpustí v 10 ml vody na injekci a celý objem připraveného roztoku přípravku Remicade se naředí na objem 250 ml 0,9% roztokem chloridu sodného. Takto připravený infuzní roztok se aplikuje minimálně po dobu 2 hodin rychlostí 2 ml/minutu. Doporučená dávka u psoriázy je 5 mg/kg v 0., 2. a 6. týdnu a pak každý 8. týden (15). Průměrný poločas eliminace se při tomto dávkování pohybuje v rozmezí 8 až 9,5 dnů, u většiny pacientů je však možno stanovit infliximab v séru nejméně 8 týdnů po doporučené jednorázové dávce. Eliminační mecha-

nizmy infliximabu nebyly dosud popsány. Vliv věku a nemoci jater a ledvin na farmakokinetiku infliximabu nebyl studován.

Účinnost přípravku Remicade u psoriázy byla hodnocena pomocí multicentrických randomizovaných dvojité slepých studií (15, 16). Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby jsou alergické reakce spojené s podáním infuze, které se v klinických studiích vyskytly v různé intenzitě až u 20 % nemocných (13, 16). Většinou se jedná o méně závažné reakce, které odeznívají spontánně po přerušení infuze nebo po záléčení antihistaminiky. Vzácněji se mohou objevit závažné anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku. V klinických studiích byly pozorovány i opožděné hypersenzitivní reakce po intervalu bez léčby kratším než 1 rok a zahrnovaly myalgie, artralgie, horečku, svědění, bolesti hlavy, urtikariální erupce, otoky rtů a obličeje nebo dysfagické potíže (15, 16). Rozvoj alergických reakcí souvisí s imunogenicitou infliximabu. Pacienti s vyvinutými protilátkami proti infliximabu jsou náchylnější k rozvoji alergických postinfuzních reakcí než pacienti bez protilátek (13, 14). Různými klinickými studiemi bylo prokázáno, že současné

Obrázek 1. Těžká forma palmoplantární psoriázy



Obrázek 2. Stejný pacient po 12týdenní terapii adalimumabem



Obrázek 3. Chronická ložisková psoriáza rezistentní na konvenční léčbu



Obrázek 4. Stejný pacient po 12týdenní terapii efalizumabem



Obrázek 5. Těžká forma chronické ložiskové psoriázy



Obrázek 6. Kloubní postižení ve smyslu psoriatické artritidy u téhož pacienta



Obrázek 7. Stav po 12 týdnech terapie etanerceptem



podávání imunosupresivních látek výrazně snižuje tvorbu protilátek proti infliximabu a současně výskyt reakcí na infuzi. Při současné terapii imunosupresivy byly protilátky proti infliximabu detekovány přibližně u 14 % pacientů, zatímco u nemocných bez doplňkové imunosupresivní terapie průměrně ve 24 % (16).

Spektrum ostatních nežádoucích účinků infliximabu je rámcově podobné jako u etanerceptu a dalších preparátů s podobným mechanismem účinku. Navíc se u některých pacientů objevuje přechodné zvýšení aminotransferáz bez progresu k závažnému jaternímu postižení, velmi vzácně byly hlášeny případy autoimunitní hepatitidy (13, 15, 16).

Adalimumab (Humira) je rekombinantní, plně humánní monoklonální protilátka IgG1 specifická proti TNF alfa, neváže se na TNF beta. Samotný mechanismus účinku je obdobný jako u infliximabu (9,14).

Standardní doporučená dávka adalimumabu je v dermatologických i revmatologických indikacích 40 mg subkutánně 1x za 2 týdny (17). Biologický poločas je v průměru 14 dnů, přičemž nejvyšší plazmatické koncentrace je dosaženo po 5 dnech.

Bezpečnost a účinnost adalimumabu u psoriázy byla rovněž prověřena randomizovanými dvojité zaslepenými studiemi (18). Přípravek je velmi dobře tolerován, většina nežádoucích účinků je nezávažných a zahrnuje nejčastěji běžné respirační infekce, bolesti hlavy, myalgie, lokální reakce v místě vpichu, méně často urtikariální erupce. V klinických studiích byl zřídka pozorován výskyt závažných nežádoucích účinků shodných s ostatními anti TNF blokátory (18). Protilátky proti adalimumabu se tvoří při monoterapii asi u 10 % pacientů, při současném podávání methotrexátu jsou detekovány u méně než 1 % nemocných (9).

Využití biologik v léčbě psoriázy

Jak již bylo zmíněno v úvodu, psoriáza je zatím jedinou rutinní dermatologickou indikací pro biologickou léčbu. Problematika biologické léčby psoriázy je podrobně diskutována v desítkách odborných sdělení v české i zahraniční literatuře. Základním materiálem stanovujícím indikační kritéria pro terapii psoriázy biologickými přípravky v České republice jsou Konsensuální doporučené postupy České dermatovenerologické společnosti (1).

Lze konstatovat, že biologická léčba je indikována u těžkých forem psoriázy, které jsou rezistentní na standardní zevní i systémové léčebné postupy, anebo v případech, kdy je použití konvenčních preparátů pro systémovou léčbu kontraindikováno (1, 3). Závažnost onemocnění je hodnocena zejména pomocí skóre rozsahu a intenzity – PASI (Psoriasis Area Severity Index) – nebo pomocí rozsahu postižení tělesného povrchu, tzv. BSA (Body Surface Area). Jako těžká psoriáza je hodnocena choroba s PASI nad 10 a BSA nad 10 %. Jako těžké formy onemocnění lze však klasifikovat i zvláštní klinické varianty psoriázy, jako je např. forma palmoplantární (obrázky 1, 2) nebo formy s rozsáhlým postižením obličeje. Zde sice hodnoty výše uvedených indexů nedosahují požadovanou mezní hranici, ale vzhledem k lokalizaci

Obrázek 8. Pacient s erytdermickou formou psoriázy



Obrázek 9. Kompletní remise onemocnění po 3 infuzích infliximabu



chorobných změn je pro pacienta nemoc výraznou fyzickou a psychickou zátěží (19). S tím souvisí další hodnotící kritérium závažnosti onemocnění, Index stanovení kvality života, tzv. DLQI (Dermatological Life Quality Index) (20, 21).

Volba konkrétního biologického preparátu u daného pacienta se řídí především klinickou formou onemocnění a celkovým zdravotním stavem pacienta. Přestože neexistuje jednoznačné doporučení pro upřednostnění jednoho biologika před druhým, některá obecná kritéria pro volbu léku jsou na základě dosavadních terapeutických zkušeností respektována. Z aktuálně dostupných biologik lze pro léčbu nejčastější formy psoriázy – chronické ložiskové psoriázy (obrázky 3, 4) – použít efalizumab, etanercept i infliximab. Každý z uvedených preparátů má své

výhody i relativní nevýhody vyplývající zejména ze způsobu aplikace a spektra nežádoucích účinků. U forem s asociovanou psoriatickou artritidou (obrázky 5, 6, 7), stejně jako u méně častých případů erythrodermických (obrázky 8, 9) a exsudativních forem psoriázy je preferováno použití anti TNF blokátorů (3, 22, 23, 24).

Závěr

Vývoj biologických přípravků – selektivních imunosupresiv – a jejich zavedení do léčebné praxe se stává u řady imunitně podmíněných onemocnění faktorem, který radikálně ovlivňuje v pozitivním smyslu

prognózu pacientů. Z pohledu dermatologické praxe biologika otevírají novou éru léčebných možností řady závažných imunitně podmíněných dermatóz. Dosavadní zkušenosti s léčbou psoriázy dokumentují zásadní změnu kvality života i u pacientů s nejtěžšími formami onemocnění, které předchozími terapeutickými postupy byly velmi obtížně ovlivnitelné (1, 3, 22, 23, 24). V budoucnu lze v souvislosti s vývojem nových preparátů očekávat rozšíření indikačních kritérií pro užití biologik v dermatologii například u atopického ekzému, bulózních dermatóz nebo dalších autoimunitních onemocnění. Finanční náročnost biologické terapie a indikační kritéria pro její použití v dermatologii

v současné době předurčují soustředění indikovaných pacientů do specializovaných Center pro biologickou léčbu. Komplexní péče o nemocné a dostupnost biologické léčby pro indikované pacienty však může být zajištěna pouze při dobré informovanosti všech dermatologů o této terapeutické metodě a při vzájemné spolupráci regionálních dermatologických pracovišť a terénních dermatologů s uvedenými centry.

MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
e-mail: tichy.martin.jun@fnol.cz

Literatura

- Benáková N, Štork J. Léčba psoriázy biologiky. Konsensuální doporučené postupy České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP 2006. Čes Slov Derm 2006; 81 (4): 1–11.
- Krueger G, Ellis CN. Psoriasis – Recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. J Am Acad Dermatol 2005; 53 (supl. 1): 94–100.
- Tichý M, Dittrichová D. Biologika v léčbě těžkých forem psoriázy. Dermatolog praxi 2007; 1: 19–21.
- Ettehad P, Greaves MW, Wallach D, et al. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. Clin Exp Immunol 1994; 96: 146–151.
- Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. N Engl J Med 2003; 349: 2004–2013.
- Menter A, Gordon K, Carey W, et al, for the Efalizumab Study Group. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Arch Dermatol 2005; 141: 31–38.
- Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al, for the Efalizumab Study Group. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis. JAMA 2003; 290: 3073–3080.
- Culy ChR, Keating MG. Etanercept. An updated review of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile arthritis. Drugs 2002; 62: 2493–2537.
- Šedová L, Štolfá J. Biologická léčba psoriatické artritidy. Dermatolog praxi 2007; 1: 31–35.
- Nestorov I, Zitnik R, DeVries T, Nakanishi AM, Wang A, Banfield C. Pharmacokinetics of subcutaneously administered etanercept in subjects with psoriasis. Br J Clin Pharmacol 2006; 62: 435–445.
- Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al, for the Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med 2003; 349: 2014–2022.
- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 2003; 139: 1627–1632.
- Khana D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor – alpha antagonists. Drug Saf 2004; 27: 307–324.
- Calabrese LH. Molecular differences in anticytokine therapies. Clin Exp Rheumatol 2003; 21: 241–248.
- Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, et al. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003; 48: 829–835.
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 534–542.
- Chew A-L, Bennett A, Smith CH, et al. Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. Br J Dermatol 2004; 151: 492–496.
- Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical Response to Adalimumab Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: Double-Blind, Randomized Controlled Trial and Open-Label Extension Study. J Am Acad Dermatol 2006; 55 (4): 598–606.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient membership survey. Arch Dermatol 2001; 137: 280–284.
- Lewis V, Finlay AY. Ten years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). J Invest Dermatol Symp Proc 2004; 9: 169–180.
- Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol 1995; 132: 942–949.
- Ogilvie AL, Antoni C, Dechant C, et al. Treatment of psoriatic arthritis with antitumour necrosis factor-alpha antibody clears skin lesions of psoriasis resistant to treatment with methotrexate. Br J Dermatol 2001; 144: 587–589.
- Rongioletti F, Borenstein M, Kirsner R, et al. Erythrodermic, recalcitrant psoriasis: clinical resolution with infliximab. J Dermatolog Treat 2003; 14: 222–225.
- Newland MR, Weinstein A, Kerdell F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. Int J Dermatol 2002; 41: 449–452.

Trendy soudobé diabetologie / Martin Haluzík, pořadatel

Svazek 12

Publikační řada Trendy soudobé diabetologie se snaží dostat svému názvu a předkládat čtenářům nové poznatky v teoretických a klinických lékařských oborech, které mají vztah k problematice diabetes mellitus a jeho komplikacím. Dvanáctý svazek edice představuje těchto devět odborných témat: Hyperglykémie a její normalizace intenzifikovanou inzulínovou terapií u kriticky nemocných pacientů; Kontinuální monitorace glykémie: minulost, současnost a perspektivy; Metformin; Dietoterapie obezity; Potravinové doplňky v diabetologii; Oxidační stres, antioxidační enzymy a úloha paraoxonázy 1 v rozvoji diabetické angiopatie; Diabetes a těhotenství; Blokátory dipeptidyl peptidázy 4 (gliptiny) v léčbě diabetes mellitus 2. typu; Nukleární medicína a diabetes mellitus.

Praha: Galén, 2008, 253 s., první vydání, 155 × 225 mm, vázané, barevně, 350 Kč
Kontakt: Galén, spol. s r. o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz, www.galen.cz

