

# TERAPIE GLAUKOMU – AKTUÁLNÍ PŘEHLED DAT A INFORMACÍ

Výborný P.<sup>1</sup>, Sičáková S.<sup>1</sup>,  
Dohnalová P.<sup>1</sup>, Feřtek M.<sup>2</sup>, Doležal T.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oční klinika 1. LF UK a ÚVN – Vojenská fakultní nemocnice, Praha, přednosta doc. MUDr. Jiří Pašta, CSc., FEBO

<sup>2</sup>Státní ústav kontroly léčiv, Praha, ředitel MUDr. Pavel Březovský, MBA

<sup>3</sup>Institut pro zdravotní ekonomiku, Farmakologický ústav 2. LF UK, Praha, přednosta MUDr. Martin Votava, PhD.

## Webové stránky s obdobnou tematikou:

<http://www.zeleny-zakal.cz>

<http://www.sukl.cz> – webové stránky SÚKL

<http://www.mzcr.cz/leky> – webové stránky Ministerstva zdravotnictví ČR – Informace o úhradách, cenách a výši případného doplatku léčivých přípravků hrazených z veřejného zdravotního pojištění

✉ Do redakce doručeno dne 16. 5. 2013

✂ Do tisku přijato dne 15. 7. 2013

**MUDr. Petr Výborný, CSc., FEBO**

Oční klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Ústřední vojenské nemocnice, U Vojenské nemocnice 1200, 169 02 Praha 6  
e-mail: petr.vyborny@uvn.cz

## SOUHRN

Autoři podávají přehled o současné situaci v léčbě glaukomu. Sledují trendy v preskripci antiglaukomové léčby za poslední období včetně finanční náročnosti medikamentózní i chirurgické léčby. Pozornost je věnována zejména hospodaření s léky, aktuálnímu přehledu dostupných antiglaukomatik, významu a postavení generik a rozdílům mezi nimi, denní dávce benzalkonium-chloridu v léčbě glaukomu, průměrným aktuálním doplatkům pacienta při výdeji léku i nákladům na chirurgickou léčbu glaukomu a příslušné legislativě. Stanoviska farmakologa a SÚKL k této problematice doplňují pohled odborníka a usnadňují mu komplexní orientaci v problematice terapie glaukomu.

**Klíčová slova:** glaukom – preskripce – operativa – náklady na léčbu – legislativa

## SUMMARY

### Glaucoma Therapy – Current Overview of Data and Information

The authors submit the overview of the actual situation in the glaucoma therapy. They follow up the trends in antiglaucomatic treatment in the last period including financial aspects of medicament and surgical treatment. Attention is paid especially to medicaments management, actual overview of available antiglaucomatic drugs, function and position of generic drugs and differences among them, the daily dose of benzalconium chloride in glaucoma treatment, actual average of patients' supplementary payments at the drug purchase in the pharmacy, surgical treatment costs and legal issues. Pharmacologist's viewpoints and the Czech State Drug Control Authority (SÚKL) opinions complete the professional's point of the view and facilitate his/her complete orientation in glaucoma therapy issues.

**Key words:** glaucoma, prescription, surgical treatment, treatment costs, legal issues

Čes. a slov. Oftal., 69, 2013, No. 3, p. 118–126

## ÚVOD

Glaukom je závažná choroba s významným sociálně ekonomickým dopadem. Nové trendy v diagnostice a léčbě výrazně zlepšují šance nemocného i lékaře v boji s tímto onemocněním a v předcházení jeho následků. Stále však naše úroveň znalostí a možností v této oblasti zůstává za očekáváním. (9)

Cílem tohoto sdělení je napomoci oftalmologovi v rozhodování v moderní terapii glaukomu - podat přehled terapeutických možností, shrnout a komentovat dostupná data pro snazší orientaci v nich a učinit dílčí závěry.

Diagnostické metody a terapeutické postupy v oblasti glaukomu procházejí etapou fascinujícího rozvoje. Základní skupiny úkolů v této oblasti do budoucna lze stanovit do čtyř okruhů: úspěšná diagnostika, časná diagnostika, časná detekce progresu glaukomu, úspěšná intervence zastavení progresu. Korelace informací získaných funkčním vyšetřením (perimetrií) a dat zjištěných při morfologickém vyšetření zobrazovacími technikami je již vyhodnocována

a řešena klinickými studii, avšak stále chybí exaktní zpracování přímého dopadu do klinické praxe. Na této problematice pracuje řada analytiků a klinických specialistů na různých pracovištích. Výsledky očekáváme v časovém horizontu 5–10 let. Také neuroprotektivní a genová léčba v klinické praxi je záležitostí budoucnosti. Různé možnosti alternativní nebo doplňkové léčby zatím nemají verifikaci účinnosti randomizovanými klinickými studii.

Současným doporučeným diagnostickým schématem glaukomatologa tedy zůstává: komplexní oční vyšetření včetně vyšetření centrální ostrosti zrakové nejlépe pomocí ETDRS optotypů, vyšetření zorného pole statickou perimetrií, monitorování nitroočního tlaku Goldmannovou aplanační tonometrií případně dynamickou konturní tonometrií, gonioskopie, exaktní zhodnocení nálezu na terči zrakového nervu a vyšetření některou z dostupných zobrazovacích technik. V terapii stále platí volba ze tří možností: konzervativní, laserová nebo chirurgická léčba, případně jejich kombinace.

Ve snaze poskytnout přehledně aktuální ucelené informace k problematice léčby glaukomu jsme zvolili následující osnovu.

1. Hospodaření s léky
2. Přehled antiglaukomatik dostupných k 1.6.2013
3. Přehled preskripce antiglaukomatik v České republice
4. Porovnání preskripce antiglaukomatik v České republice a Slovenské republice
5. Význam a postavení generik
6. Konzervační činidla – benzalkonium chlorid v očních kapkách snižujících nitrooční tlak
7. Další faktory v rozhodování o výběru léčby glaukomu
8. Chirurgie glaukomu – náklady a porovnání s konzervativní léčbou
9. Závěr
10. Literatura

## 1. Hospodaření s léky

Léky za více než 1,5 miliardy Kč zůstaly v roce 2011 bez reálného využití a lidé je buď odevzdali zpět do lékáren, vyhodili do komunálního odpadu, anebo vrátili zpět do ordinací lékařů. V celkovém měřítku se jedná minimálně o 3,7 % všech dodávek distributorů léků. Vyplývá to z průzkumu SÚKL „Reálné využití léčiv a jeho finanční dopad na zdravotní systém v ČR“, který re-

alizovala agentura STEM/MARK. (viz <http://www.sukl.cz>) Audit lékárníček ve 2000 českých domácnostech ukázal, že 20 % tvoří léky nepoužívané a 12 % léky s prošlým datem spotřeby. Průměrný počet balení léků na domácnost je 17, z toho 41 % tvoří léky na recept. Pouze 53 % domácností odevzdává nevyužité léky v lékárně, 29 % vyhazuje léky do popelnice a 15 % domácností léčiva doma hromadí a jejich likvidaci neřeší. Nejčastějším důvodem vyhazování léčiv je prošlá doba použitelnosti a nepřítomnost původního adresáta léku – stěhování, úmrtí, apod. Další stamilióny Kč je třeba vynaložit na ekologickou likvidaci léků, které skončí v odpadu. Kraje za likvidaci 1 tuny tohoto materiálu ve spalovně nebezpečného odpadu platí od 12 do 48 tisíc Kč a celkové finanční náklady na likvidaci 245 tun nepoužitých léků v hodnotě jedné miliardy Kč v roce 2011 činily 7,5 miliónů Kč. Lze zcela jistě najít rezervy, jak se chovat hospodárněji, a to na straně pacientů i lékařů.

## 2. Přehled antiglaukomatik

V následujícím přehledu je strukturovaný soubor antiglaukomatik dostupných v ČR k 1.6.2013, pro lepší orientaci s uvedením držitele registrace dle SPC nebo distributora.

**Adrenergní agonisté** – brimonidin  
ALPHAGAN (Allergan)  
LUXFEN (Jelfa – Valeant Pharma)

### Betablokátoři

- **neselektivní** – timolol, levobunolol
  - TIMOLOL POS (Ursapharm)
  - TIMO COMOD (Ursapharm)
  - ARUTIMOL (Chauvin Ankerpharm – Bausch and Lomb)
  - TIMOPTOL (Merck Sharp Dohme)
  - TIMOHEXAL (Sandoz – Novartis)
  - UNITIMOLOL (Unimed Pharma)
  - OFTAN TIMOLOL (Santen)
  - VISTAGAN (Allergan)
  - **selektivní** – betaxolol
  - BETOPTIC, BETOPTIC S (Alcon – Novartis)
  - BETALMIC (Unimed Pharma)
  - **s vnitřní sympatomimetickou aktivitou** – carteolol
  - CARTEOL LP (Mann – Bausch and Lomb)
  - ARTEOPTIC (Laboratoires Thea)
- Cholinergika** – pilocarpin
- PILOGEL HS (Alcon – Novartis)

### Inhibitory karboanhydrázy

- **lokální** – brinzolamid 1% AZOPT (Alcon – Novartis)
- dorzolamid 2% TRUSOPT (Merck Sharp Dohme)

- OFTIDOR (Jelfa – Valeant Pharma)
- **aplikace per os** – acetazolamid  
DILURAN ( Zentiva)

- **aplikace intravenózní** – MANITOL 15 %  
VIAFLO (Baxter)

### Analoga prostaglandinů

- latanoprost 0,005% – XALATAN (Pfizer)
- travoprost 0,004% – TRAVATAN (Alcon – Novartis)
- bimatoprost 0,03% – LUMIGAN (Allergan)
- afluprost 0,0015% – TAFLOTAN (Santen)

generika latanoprostu:

- ARULATAN (Chauvin Ankerpharm – Bausch and Lomb)
- GLAUCOTENS (Valeant Czech – Valeant Pharma)
- LATALUX (Glimcare – Valeant Pharma)
- LATANOPROST ACTAVIS (Actavis – Watson)
- LATANOPROST APOTEX (Apotex)
- LATANOPROST POS (Ursapharm)
- LATANOPROST RATIOPHARM (Ratiopharm – TEVA)
- SOLUSIN (Genericon)
- UNILAT (Unimed Pharma)
- XALOPTIC (Polpharma)
- ZELEZA (VULM CZ)

### Kombinace s timolelem

- + pilokarpin (betablokátor + miotikum)
- FOTIL, FOTIL FORTE (Santen)
- + dorzolamid (betablokátor + ICA)
- COSOPT (Merck Sharp Dohme)
- DORZOGEN COMBI (Mylan Generics)

- DORZOLAMID/ TIMOLOL (TEVA)
- DOZOTIMA (Valeant – Valeant Czech) + brinzolamid (betablokátor + ICA)
- AZARGA (Alcon – Novartis) + latanoprost (betablokátor + PG)
- XALACOM (Pfizer),
- GLAUCOTIMA (Valeant – Glimcare)
- LATANOPROST/ TIMOLOL (Apotex) + bimatoprost (betablokátor + PG)
- GANFORT (Allergan) + travoprost (betablokátor + PG)
- DUOTRAV (Alcon – Novartis) + brimonidin (betablokátor + adrenergní agonista)
- COMBIGAN (Allergan)

## 3. Přehled preskripce antiglaukomatik v České republice v letech 2011 a 2012

Na trh vstupují nové léky a generika latanoprostu, u nichž ve sledovaném roce z tohoto důvodu není uveden meziroční nárůst (N/A). Latanoprost Ratiopharm, který měl výhodu nástupu jako první, již začíná ztrácet. Ocitáme se na počátku etapy, kdy se počet nemocných, u kterých je indikována léčba glaukomu monoterapií, rozděluje podle rozhodnutí lékaře mezi řádově již desítky možností. Sympatický je nástup Taflovanu. Vzhledem k výhodě, že neobsahuje konzervační činidla, je velmi dobře snášen i tou skupinou pacientů, kde dosud byly s tolerancí léčby a compliance obtíže. Dalším rysem je, že klesají náklady na originální léky této skupiny (Xalatan –13%, Travatan –18%), protože nástup generika vede ke snížení úhrady jak legislativní formou, tak z rozhodnutí distributora s ohledem na lepší schopnost konkurence (tab. 1).

Tab. 1. Preskripce analog prostaglandinu v léčbě glaukomu v České republice v roce 2011

	Počet balení (tisíc kusů)	meziroční nárůst (%)	cena (miliónů Kč)
Xalatan	99 000	-1	69
Travatan	43 000	-16	33,5
Lumigan	32 000	-2,5	24
Taflovan	5 000	N/A	4,5
Latanoprost Ratiopharm	30 000	-10	6,6
Unilat	9 000	N/A	3,7
Latanoprost Actavis	4 600	N/A	3
Solusin	3 000	N/A	1,6
Xaloptic	1 400	N/A	0,3

Tab. 2. Preskripce fixních kombinací v léčbě glaukomu v České republice v roce 2011

	Počet balení (tisíc kusů)	meziroční nárůst (%)	cena (miliónů Kč)
Cosopt	35 300	+9	27
Ganfort	25 300	+3	22,5
Combigan	60 000	+3	16
Duotrav	13 700	+12	13,5
Xalacom	21 600	+22	13
Fotil	20 000	+58	

V roce 2011 se zvyšuje preskripce fixních kombinací (tab. 2). Nejvyšší přírůstek v nákladech obsadil Cosopt, nejvyšší počet balení je u Combiganu.

Z léků v tabulce neuvedených se na množství expedovaných balení výrazně podílí Azopt (230 tisíc kusů, meziroční nárůst +7 %, v hodnotě 46 miliard Kč). Tato čísla jsou velmi ovlivněna reexportem léku (viz dále). Počet balení Trusoptu je 10x nižší. Zajímavá je také relace mezi Alphaganem a Luxfenem – došlo více než k 50% poklesu preskripce Alphaganu (na 16 tisíc balení) v porovnání s dvojnásobným nárůstem preskripce Luxfenu (na 33 tisíc balení). Náklady jsou přitom u obou položek shodné – 3 miliony Kč.

Ve skupině betablokátorů pokračoval sestupný trend – pokles preskripce Timoprotolu, Arutimolu, Unitimololu, Oftan Timololu o 10-12 %. O něco méně významný pokles zaznamenal Timolol POS (-6 %) a TimoCOMOD (-5 %). Nejvýznamnější podíl na trhu betablokátorů patří již několik let lékům Betoptic a Betoptic S (dohromady téměř 200 tisíc balení, meziroční pokles -3 %, náklady 13 miliard Kč).

Přehled preskripce oftalmologik (S01) a antiglaukomatik (S01E2) v roce 2012.

V roce 2012 bylo preskribováno 5 542 355 balení oftalmologik (meziroční pokles -2,6 %) v ceně 647 571,2 tisíc Kč (meziroční nárůst +8,5 %). Ve skupině antiglaukomatik bylo expedováno 1 294,9 tisíc balení (meziroční nárůst +8,4 %) v ceně 390 802,8 tisíc Kč (meziroční nárůst +11,5 %). Tato čísla nejsou však ve srovnání s léčbou jiných chorob nijak závratná, jak by se na první pohled mohlo zdát. Naopak, náklady na skupinu „Smyslové orgány“ jsou poněkud překvapivě až na 11. příčce nákladovosti léčby podle skupin nemocí. Před léčbou smyslových orgánů jsou v žebříčku nákladů léčba kardiovaskulárního systému, CNS, trávicího traktu, respiračního systému, urologických a sexuálních nemocí, náklady na antineoplastickou a imunomodulační léčbu, onemocnění pohybového systému, léčba systémových infekcí, léčba krevních poruch a dermatologická léčba. Nižší náklady jsou pouze na systémovou hormonální léčbu, na nemocniční roztoky, parazitologickou léčbu a diagnostické přípravky. Z uvedeného vyplývá, že léčba očních chorob rozhodně není tak nákladná, jak je nám oftalmologům na různých jednáních mnohdy podsouváno.

Vzestup preskripce Xalatanu o více než 16 % je příznivým rysem a signalizuje návrat k originální molekule. Důvody jsou odborné, navíc facilitované rozhodnutím distributora o snížení nákladů pro ordinaci odborného lékaře (tab. 3).

Tab. 3. Přehled preskripce vybraných antiglaukomatik v České republice v roce 2012

	Počet balení (tisíc kusů)	meziroční změna (%)	prodeje (tisíc Kč)	meziroční změna (%)
Xalatan	114,5	+16,1	67 610,7	-2,4
Xalacom	25,5	+17,9	26 500,7	+28,6
Azopt	275,2	+21,5	57 230,6	+24,4
Travatan	80,2	+87,4	52 133,7	+55,7
Cosopt	38,1	+7,9	30 478,8	+13,3
Combigan	39,2	-34,6 %	8 112,4	-49,3
Lumigan	24,2	-24,7	18 328,4	-23,8
Fotil	37,8	+94,3	5 276,1	+113,0
Taflofan	5,8	+21,8	5 234,2	+15,5
Latanoprost	21,7	-27,1	4 229,5	35,9
Ratiopharm				

Nelze si nevsimnout výrazného nárůstu expedice Azoptu (+21,5 %), a zvláště Travatanu (+87,4 %). Při hledání zdůvodnění tohoto jevu lze zjistit, že zde není žádná odborná souvislost, která by zdůvodnila vyšší preskripci. Vzhledem k legislativní úpravě je toto číslo výrazně navýšeno tzv. „reexportem“. Některé léky jsou totiž v České republice výrazně levnější než v sousedních zemích Evropské unie, takže pro obchodníky je to jasný signál k nákupu zde. Jedná se tedy pouze o ekonomickou záležitost, která však může mít negativní dopady na dostupnost konkrétního léku pro naše pacienty. Toto se již projevilo v jiných oblastech než v oftalmologii, ale v budoucnosti se můžeme s tímto problémem potýkat i v našem oboru.

Problémem preskripce Combiganu, ale i Cosoptu jsou vysoké doplatky pro pacienta – jak se bude situace vyvíjet dále je spíše otázka pro distributora, protože od státní správy řešení problému neočekáváme.

Pokles preskripce Latanoprostu Ratiopharm (-27 %) souvisí jednak s tím, že se zvýšila možnost volby mezi generiky latanoprostu, ale také se zde naplno projevuje přístup některých generických firem, které zpravidla řeší situaci v časovém horizontu jen několika málo let. Je třeba počítat i s jejich možnou strategií: budeme mít jiné generikum v jiném oboru, prodá se firma nebo distribuční práva k léku.

Preskripce Fotilu vzrostla meziročně o 94,3 %. Vysvětlení je jednoduché, avšak o to více tristní. Vzhledem k přerušení distribuce miotik (pilokarpinu) v originálním balení je oftalmolog nucen řešit situaci buď zajištěním preskripce pilokarpinu magistraliter, a to není vždy a všude jednoduchá záležitost, anebo preskripcí Fotilu, který však kromě miotika obsahuje i betablokátor, který je v řadě konkrétních případů kontraindikován. Veškeré snahy o komunikaci v této mezi odborníky a farmaceutickými firmami zůstaly bohužel

bez konkrétní odezvy. Jak stručně a slušnou formou zhodnotit tuto situaci? Obchodní hledisko převážilo nad odbornými zájmy a dokonce i nad mnohaletou spoluprací. Nic na tom nezměnil ani fakt, že terapeutické portfolio, se kterým obě strany léta společně pracovaly, bylo velmi široké. Aktuálním doporučením je možnost předepsání Pilogelu – jedná se však pouze o jednorázovou dodávku jako výsledek řešení problému nedostatku miotik mezi Českou oftalmologickou společností, Českou glaukomovou společností a distributorem. V budoucnosti nelze na možnost předepsání tohoto léku v České republice spoléhat a je třeba hledat další řešení pro pacienty s glaukomem úzkého úhlu. Podle statistik se jedná přibližně o 10 % pacientů s glaukomem, a to tedy znamená, že problém není zanedbatelný.

Sympatický je meziroční vzestup indikace Taflofanu o více než 1/5 (+21,8 %). Pro nás zásadním hlediskem při jeho hodnocení je vyřešení těch stavů, kdy pacient po vyzkoušení celé palety medikamentózní léčby se konečně zbavil nežádoucích vedlejších účinků konzervačních činidel.

#### 4. Preskripce antiglaukomatik v Slovenské republice

– porovnání s preskripcí v České republice

Při analýze souhrnných dat o kvalitě a kvantitě preskripce antiglaukomatik v SR a ČR v roce 2010 a 2011 byly zjištěny zřetelné rozdíly mezi skladbou preskribovaných léků v obou státech a také v trendech léčby ve sledovaném časovém období (4,8).

V roce 2010 bylo v ČR distribuováno ve skupině antiglaukomatik 1,23 miliónů balení (22 % z balení oftalmologik celkově), s obratem 600 mil. Kč. Největší počet balení: Azopt (211 tisíc, Betoptic (89 tisíc) + Betoptic S (122 tisíc), Xalatan (97 tisíc). V roce 2011 zůstává celkový počet předepsaných antiglaukomatik bez výraznější změny, pouze s mírným nárůstem obra-

tu. Zvýšila se preskripce Azoptu (227 tisíc), Xalatanu (99 tisíc) a Taflotanu na úkor Travatanu a Lumiganu, pouze mírný nárůst byl u Cosoptu, Xalacomu, bez významné změny Combigan a Ganfort, pokles Betopticu.

V SR je nápadným zjištěním meziroční pokles preskripce prostaglandinů v monoterapii a preference kombinované léčby – v roce 2010 Xalatan – 20 %, Travatan – 8 %, Cosopt +14 %, Combigan +4 %, největší počty předepsaných balení: Cosopt (109 tisíc), Xalatan (98 tisíc), Azopt (80 tisíc). V roce 2011 vzrostla preskripce Cosoptu (133 tisíc), Xalatanu (111 tisíc), Azoptu (87 tisíc), Xalacomu (49 tisíc), Unilat (31 tisíc), Ganfortu (19 tisíc), bez výraznější změny je preskripce Combiganu, další pokles nastal u Travatanu a Lumiganu.

Celkem na antiglaukomatózní medikaci bylo v roce 2012 vynaloženo 7 180 000 EUR. V porovnání s předchozím rokem je zde meziroční nárůst +1,7 %. Tato částka činí 52,6 % z nákladů na všechna oftalmologika.

Popisované trendy pokračují i v roce 2012, avšak nárůst preskripce fixních kombinací je pomalejší (Cosopt, Ganfort) nebo beze změny (Combigan, Xalacom, Duotrav). V monoterapii analogy prostaglandinů zjišťujeme pokles preskripce Xalatanu, Travatanu, Lumiganu, nárůst Unilat a dále navýšení Azoptu a Pilokarpinu. O své místo na trhu se začíná hlásit Taflotan (3 000 ks, 32 600 EUR) (tab. 4). Aktuální portfolio antiglaukomatik v České a Slovenské republice se samozřejmě liší. Na Slovensku např. není k dispozici Alphagan, ale Brimonal, chybí Timolol POS a Timohexal, běžně k dispozici jsou miotika a také Cosopt free (bez konzervačních činidel).

## 5. Význam a postavení generik

*Jak na tuto problematiku nahlíží farmakolog?*

Racionálně vedená farmakoterapie má zcela zásadní vliv na očekávanou délku života – vzrostla ze 78,5 na 79,9 roků. Právě přístup k novým léčivům se na tomto navýšení podílel nejméně z jedné třetiny. Tento nárůst byl nejvíce patrný v zemích s vyšší spotřebou léčiv. Zajímavý pohled skýtají statistiky Všeobecné zdravotní pojišťovny, kde se překvapivě – navzdory mediálními proklamacím – náklady na léky významně nezvyšují. V posledních letech naopak lze pozorovat mírný pokles u léčiv na předpis. Naproti tomu však narůstají náklady např. na ambulantní zdravotní péči nebo lázeňskou péči (2).

Jaká je cesta generického léku na trh? Při jejím sledování je třeba nejprve popsat

všechny atributy spojené se vznikem léku originálního. Vývoj nového léku je velmi složitý proces. Z původního počtu 5–10 tisíc molekul jich do klinického hodnocení vstoupí asi 10 a do procesu registrace přibližně jedna. Tento proces je přitom velmi zdoluhavý, jeho délka je udávána v rozmezí 10–15 let (3–6 let preklinický výzkum, 5–7 let klinický výzkum, 0,5–2 roky registrace). Klinický výzkum sestává z fází I-IV: v I. fázi je léčivo testováno na malé skupině zdravých dobrovolníků, ve II. fázi na malé skupině nemocných a ve III. a IV. fázi na velkých skupinách nemocných, kdy jde o studie velmi často kontrolované placebem, nebo je účinnost aktivní látky porovnávána s jiným aktivním komparátorem. Patentová ochrana sice činí 20 let, avšak datuje se od okamžiku objevení dané konkrétní molekuly, nikoliv od okamžiku uvedení léku na trh. V posledních letech pozorujeme trend významného nárůstu nákladů spojených s vývojem nového léčiva. Zatímco v roce 1979 byla tato cena odhadována na částku kolem 100 milionů amerických dolarů, v roce 2005 se jednalo již o více než 1,3 miliardy amerických dolarů. Zdaleka nejnákladnější položkou jsou v rámci vývoje klinické studie (III. fáze). Podle Asociace inovativního farmaceutického průmyslu (AIFP) jsou náklady na vědu a výzkum téměř 8x vyšší, než je průměrný podíl těchto výdajů v České republice, a významně převyšuje i tradiční průmyslové sektory – např. automobilový průmysl. Členské společnosti AIFP přitom zaměstnávají třicetkrát více pracovníků ve vědě a výzkumu, než je průměr v ČR. V roce 2009 náklady na vývoj u nás činily 1,2 miliardy Kč. Na nejrůznějších administrativních poplatcích bylo SÚKL v téže roce odvedeno 156 miliard Kč.

Výzkum a vývoj nového léčiva je velmi složitý proces, přičemž samotná výroba probíhá za přísných podmínek dobré výrobní praxe (GMP – good manufacturing practice). Proces je přísně kontrolovaný na úrovni chemické a analytické. Například přípravek Xalatan byl během svého vývoje a následného postmarketingového sledování testován v 98 klinických studiích, kterých se zúčastnilo celkem 62 670 pacientů.

Protože složení pomocných látek v originálu a v generiku může být výrazně odlišné, mohou se projevit rozdíly ve snášenlivosti nebo výskytu nežádoucích účinků. Může být ovlivněna i rozpustnost, účinnost, penetrace účinné látky. Partikulární částice mohou zvýšit podráždění očí, rozdíly ve viskozitě a napětí mohou vést k neostrému vidění. U generik mnohdy scházejí dostatečné důkazy z klinických

studií o bezpečnosti a data z dlouhodobého používání. Podle směrnic Evropské lékové agentury (EMA) je však možné v případě, že generické léčivo je registrováno národní registrační procedurou, bez jakýchkoliv dalších studií pouze na základě prokázání identického složení požádat o tzv. biowaver, výjimku.

Přichází do ordinace reprezentant farmaceutické firmy s výrokem: „Máme studii!“? Ptejte se, kde se tato studie nachází podle hierarchie průkazných fakt. Ta je dána podle následujícího schématu – klinická zkušenost (clinical experience), kazuistika (case report), soubor kazuistik (case series), zkřížená analýza (cross-sectional analysis), case control, cohort, controlled, prospective randomized control trial (RCT). Může se jednat o marketingovou studii, která mnohdy nemusí mít dostatečnou vypovídající hodnotu.

Srovnání účinnosti a bezpečnostního profilu originálu a generik je ve středu zájmu pacientů i lékařů nejen v oblasti glaukomu, ale také při léčbě antibiotiky, steroidy nebo nesteroidními antiflogistiky. V období končící patentové ochrany originální molekuly se vyrojí mnoho žádostí k příslušným státním lékovým registračním úřadům (např. v USA k FDA, v ČR k SÚKL).

Zatímco v USA a dalších zemích je patrný velmi výrazný rozdíl v ceně mezi originálním a generickým přípravkem, v ČR díky systému referenčních úhrad je nižší cena nově zavedeného generika determinující pro cenu originálu. Z hlediska plátce, respektive úspor ve zdravotním systému, zde není tolik vyjádřený tlak po využívání generické alternativy. Přitom vzhledem k odlišnému složení pomocných látek je možné očekávat i odlišnou klinickou účinnost. Z čistě praktického hlediska je tedy možno konstatovat, že vzhledem ke stávajícímu systému cen a úhrad v ČR, kdy úhrada se vztahuje na účinnou látku, je v kontextu výše uvedeného výhodnější volba originálního přípravku, ačkoli platná legislativa jej považuje za zaměnitelný s generickými přípravky.

## Jak na tuto problematiku nahlíží oftalmolog?

Jako základní soubor oficiálních informací o přípravku slouží odborníkovi souhrn údajů o výrobku, sledování odborné literatury včetně kazuistik (3), laikovi hlavně příbalová informace o léku. Z pohledu laika však obsahují tyto příbalové informace příliš mnoho zahrnujících údajů, takže odrazují od čtení, anebo s ohledem na velikost písma dokonce nejsou někteří pacienti ani schopni miniaturní text číst. Z právního hlediska však většina informací zde uvedena být musí. Od předepisujících

cího lékaře, který by měl pacienta seznámit se všemi možnými riziky před zahájením léčby, je očekávána podrobná znalost těchto dokumentů. Co z nich lze vyčíst? Mimo jiné údaje o tom, kde je lék vyroben a kde je registrován. Dále např. fakt, že pediatrická indikace analog prostaglandinu je schválena pouze u Xalatanu a Latanoprostu POS. Celou řadu léků lze indikovat až od 18 let, nikoliv v těhotenství a při kojení. Léky může způsobit rozostřené vidění, oční infekce – konjunktivitidy, snížení citlivosti oka na dotek, ovlivnit schopnost řídit motorové vozidlo a obsluhovat stroje, může způsobit otoky rohovky, sinusitidy, poruchy chuti, epistaxi, vzácně Peyronieho nemoc, u kojících samic potkanů je příčinou pomalejších přírůstků hmotnosti mláďat, je popisován teratogenní účinek u králíků nebo postup při otravě při perorálním použití. Při podrobném studiu příbalové informace je možno zjistit i to, že konkrétní lék je nutno uchovávat po celou dobu užívání v krabičce, a dále že v monoterapii k dosažení účinnosti se aplikuje 3x denně.

## 6. Konzervační činidla – denní dávka benzalkonium-chloridu v léčbě glaukomu

Přítomnost konzervačních činidel v očních kapkách může mít v závislosti na koncentraci cytotoxický účinek na buňky rohovky a spojivky a také způsobovat pacientům subjektivní potíže (1, 5, 7, 9). Velmi zajímavé je proto srovnání koncentrace benzalkonium-chloridu (BAC) v jednotlivých přípravcích používaných v léčbě glaukomu. Nejvýznamnějším kritériem v tomto sledování je kalkulace denní dávky BAC pro jednotlivá antiglaukomatika na základě velikosti kapky a koncentrace BAC. Údaje byly získány metodikou popsanou v naší předchozí práci na toto téma (7). V případech, kde to bylo nutné, byly provedeny kalkulace na základě ověření aktuálního průměrného obsahu v několika baleních. Denní dávka BAC se podle vybrané terapie výrazně liší – od 0 do 10 mikrogramů. Koncentrace BAC je jedním z nejdůležitějších faktorů ovlivňujících compliance pacienta při léčbě primárního glaukomu otevřeného úhlu. Denní dávka BAC u jednotlivých léků používaných v léčbě glaukomu není nevýznamná a možné komplikace související s obsahem tohoto konzervačního činidla je zapotřebí vzít v úvahu při terapeutické rozvaze v zájmu dobré spolupráce nemocného. Frekvence aplikace léčiv byla kalkulována dle SPC. Uvádíme přehled denních dávek BAC u betablokátorů a alfamimetik (tab. 5). Přehled bude doplněn o analoga prostaglandinů, inhibitory karboanhydrá-

Tab. 4. Preskripce antiglaukomatik ve Slovenské republice v roce 2012

	Počet balení (tisíc kusů)	meziroční změna (%)	prodeje (tisíc Kč)	meziroční změna (%)
Cosopt	143,0	+7,8	1 385,5	-4,1
Azopt	102,9	+18,2	755,0	+16,6
Xalatan	102,6	-7,8	908,6	-9,3
Trusopt	62,1	+6	353,7	-1,4
Brimonal	52,2	+6,5	445,9	+6
Xalacom	48,4	0	575,3	-1,6
Lumigan	42,9	+3,9	163,5	+0,8
Unilat	41,4	+56,4	265,7	+33
Travatan	38,4	-16	407,5	-18,7
Combigan	32,0	0	320,1	0
Duotrav	22,7	0	280,8	-4,1
Ganfort	22,2	+18,0	285,1	+16,5
Pilokarpin	20,0	+11,1	37,0	+11,8

zy a fixní kombinace, a poté bude publikován samostatně. Probíhá ještě kalkulace údajů pro všechna generika a jejich ověřování s následnou žádostí o vyjádření příslušných distributorů. U několika nových léků byly totiž kalkulovány vyšší denní dávky BAC ve srovnání s očekáváním.

Glaukom a syndrom suchého oka se vyskytují často společně – podle odhadů až 60 % glaukomatiků má syndrom suchého oka. Bylo prokázáno, že BAC používaný jako konzervační činidlo v antiglaukomových kapkách způsobuje a zhoršuje syndrom suchého oka. S cílem zlepšit kvalitu života a compliance glaukomatiků, byly vyvinuty např. kapky BAC-free anebo se začaly využívat nanotechnologie. Cationic oil-in-water nanoemulsions (kationové olejové nanoemulze ve vodě) jsou novým typem bezkonzervačních nosičů očních léků s vlastnostmi chránícími oko. Obsahují pozitivně nabitě olejové nanodroplety o velikosti 200 nm disperzované v izo-osmolární až lehce hypo-osmolární vodní fázi. Tyto olejové nanodroplety interakcí s negativně nabitým epitelem povrchu oka pomohou zlepšit působení očních kapek. Tyto interakce přispívají ke stabilizaci slzného filmu – zvýšení BUT u pacientů se syndromem suchého oka léčených Cationormem (Novagali Pharma, Evry, Francie).

Catioprost (Novagali Pharma) je bezkonzervační kationová nanoemulze oleje ve vodě, kde olejové nanodroplety obsahují latanoprost (0,005%). Preklinické studie ukazují, že tato léčba je stejně účinná jako Xalatan na opičím modelu zvýšeného nitroočního tlaku, a je velmi dobře snášena na modelu povrchu králičího oka – 42% snížení incidence hyperémie ve srovnání s Xalatanem. Při postižení rohovek u kryšního modelu, po erozi a léčbě po dobu dvakrát denně Catioprostem – je popisováno zhojení rohovky bez jizev, zatímco po Xalatanu a jeho nosičích vznikla významná opákní rohovková jizva pod zhojeným epitelem. Catioprost je lepší u glaukomatiků se syndromem suchého oka než BAC-free antiglaukomová léčba (1, 5).

Při rozhodování o léčbě se však nelze řídit pouze uvedenými čísly nebo plány do budoucna – léčba glaukomu je komplexní, dlouhodobá a vyžaduje individuální přístup.

Při rozhodování o léčbě se však nelze řídit pouze uvedenými čísly nebo plány do budoucna – léčba glaukomu je komplexní, dlouhodobá a vyžaduje individuální přístup.

Tab. 5. Denní dávka benzalkonium chloridu (BAC) v léčbě glaukomu betablokátorů a alfamimetiky (ug)

BETABLOKÁTORY	
Timo COMOD	0
Arutimol	2,6
Vistagan	2,8
Timolol-POS	3,0
Arteoptic	3,7
Betoptic S	4,8
Timoptol MSD	6,3
Betoptic	10,0
ALFAMIMETIKA	
Alphagan	3,5
Luxfen	3,5
Aruclonin	7,1

## 7. Další faktory v rozhodování o výběru léčby glaukomu

Registrační procedura a poregistrační sledování očních přípravků – jak na tuto problematiku nahlíží SÚKL?

Za registraci léčivých přípravků v ČR zodpovídá Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), který posuzuje kvalitu (složení, množství a druhy nečistot, fyzikálně-chemické vlastnosti přípravku, výrobní postup), účinnost a bezpečnost přípravku prokázanou vědeckými publikacemi, in vitro a in vivo studii, klinickými a bioekvivalenčními studii provedenými žadatelem.

Většina očních přípravků se v současnosti v ČR registruje jako generika. To

znamená, že se musí zásadně podobat referenčnímu přípravku (originálu), u kterého je účinnost a bezpečnost již prokázána. Vývoj generického očního přípravku se řídí pokynem Note for Guidance on the Clinical Requirements for Locally Acting, Locally Applied Medicinal Products Containing Known Constituents. Oční přípravky spadají do skupiny lokálně působících přípravků, to znamená, že účinkují pouze v místě aplikace a jakékoli systémové působení se považuje za nežádoucí účinek. Pokud existuje podezření na systémové vstřebávání z místa aplikace, musí žadatel doložit výsledky toxikologických a bezpečnostních studií. Toto platí zejména pro přípravky, které obsahují například zatím neznámou pomocnou látku, anebo pro přípravky, jejichž konečná kompozice (směs všech účinných a neúčinných látek) potenciálně způsobuje systémové vstřebání. Také je třeba brát v úvahu fakt, že i samotné onemocnění může ovlivnit vstřebávání látek.

Terapeutická ekvivalence referenčního a testovaného přípravku se může prokázat dvěma způsoby. Tím prvním je tzv. farmaceutická ekvivalence, což je zásadní podobnost dvou přípravků z hlediska kvality. Referenční a testovaný přípravek musí mít stejné kvalitativní a kvantitativní složení. Malé rozdíly jsou akceptovatelné pod podmínkou, že jsou žadatelem podrobně zdůvodněné, a že není předpokládán vliv na bezpečnost a účinnost přípravku. Příkladem je jiné množství pufru za účelem dosažení optimální pH přípravku. Dále se hodnotí druh a množství nečistot v přípravku. Nečistoty jsou specifikovány v Evropském lékopise a v Českém lékopise. V testovaném přípravku nesmí uvedené hodnoty přesahovat povolené limity.

Za účelem průkazu farmaceutické ekvivalence provádí žadatel řadu srovnávacích *in vitro* testů, například stanovení osmolarity, pH, viskozity, velikosti kapky, tj. všech parametrů, které mohou ovlivnit velikost dávky a následně účinnost a bezpečnost. Výsledky těchto testů se u referenčního a testovaného přípravku mohou lišit jen minimálně.

Zásadní podobnost dvou očních přípravků se také může prokázat klinickou studií terapeutické ekvivalence. Tyto studie se podobají klinickým studiím fáze III, a vzhledem k časové a finanční náročnosti se provádějí méně často. Žadatel je obvykle provádí, pokud není schopen prokázat farmaceutickou ekvivalenci dvou přípravků, tj. pokud se složení a fyzikálně-chemické vlastnosti testovaného a referenčního přípravku výrazně liší.

Po ukončení registračního řízení se léčivý přípravek může uvést na trh a začít

používat v klinické praxi. Tímto se dostává do poregistrační fáze, kde se sleduje jeho přítomnost na trhu, kvalita a výskyt nežádoucích účinků.

Přítomnost přípravku na trhu je monitorována prostřednictvím hlášení dodávek distributorů každé tři měsíce. Pokud léčivý přípravek není uveden na trh během tří let od udělení rozhodnutí o registraci, registrace zanikne, a není možné jej nadále uvádět na trh. Před zrušením registrace z důvodu nepřítomnosti na trhu se vždy zhodnotí, zda je léčivý přípravek nahraditelný v klinické praxi jiným přípravkem, a zda je nepostradatelný pro ochranu veřejného zdraví. Pokud jsou splněny obě tyto podmínky, léčivému přípravku je udělena tzv. výjimka a na trhu zůstává. Pokud nejsou současně splněny obě podmínky, ruší se rozhodnutí o registraci a lék již nemůže být nadále uváděn na trh.

V současné době se SÚKL často setkává se situací, kdy z různých důvodů dochází k přerušování dodávek léčivého přípravku. Přerušování dodávek může být způsobeno například chybou ve výrobě, (včetně chyb v souhrnu údajů o přípravku, obalu či příbalové informaci) nebo častěji, neschopností smluvních výrobních organizací a dodavatelů účinných a pomocných látek pokrýt poptávku. Držitel v takových případech podle zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách souvisejících ve znění pozdějších předpisů má povinnost oznámit SÚKL přerušování, včetně data přerušování a data obnovení dodávek. Přerušování dodávek by mělo být nahlášeno nejméně dva měsíce předem, aby SÚKL měl dostatek času na to rozhodnout, zda je přípravek v klinické praxi nahraditelný jiným, a aby popřípadě podnikl kroky k zabezpečení plynulosti dodávek (například povolení dovozu cizozemní šarže, či povolení dovozu šarže, která není vázána na stejnou dokumentaci, kterou SÚKL při registračním řízení schválil).

Nástroje SÚKL, jak zamezit výpadkům léčivých přípravků, jsou relativně omezené, a mnohdy záleží na schopnosti držitele najít a dovést do ČR vhodnou šarži přípravku.

Dalším aspektem poregistračního sledování léčivých přípravků je monitoring jakosti a souladu s registrační dokumentací, a informacemi uvedených v souhrnu údajů o přípravku. Podněty týkající se závad v jakosti se přijímají od pacientů, lékařů, držitelů rozhodnutí o registraci, distributorů, výrobců nebo jiných regulačních autorit. V roce 2012 obdržel SÚKL podnět o nesouladu údajů o počtu kapek v mililitru přípravku uvedeného v SPC se skutečným obsahem. Na základě takové-

ho hlášení zahájil SÚKL systematickou kontrolu očních přípravků s cílem ověřit, zda počet kapek v mililitru skutečně odpovídá množství uvedenému v souhrnu údajů o přípravku. Z 58 testovaných vzorků vyhovovalo specifikacím 89 %. Držitelé rozhodnutí o registraci těchto přípravků, u kterých byl nalezen nesoulad deklarovaného a skutečného množství kapek, musí v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci tuto skutečnost opravit. Alternativním řešením je stažení z trhu z důvodu závady v jakosti.

Hlášení nežádoucích účinků po registraci léčivého přípravku je nedílnou součástí životního cyklu léčivého přípravku, a přináší velmi cenné informace o charakteristikách přípravku, které nebyly zaznamenány v průběhu klinických hodnocení. Zdravotníci pracovníci mají zákonnou povinnost hlásit SÚKL všechna podezření na nežádoucí účinky (tab. 14). SÚKL přijímá hlášení podezření na nežádoucí účinek i od pacientů. Dalšími zdroji informací o nežádoucích účincích po uvedení léčivého přípravku na trh jsou jednotlivé případy publikované v odborné literatuře, farmakoepidemiologické studie či poregistrační klinická hodnocení. Všechna hlášení SÚKL zpracovává, a následně předává do Evropské databáze nežádoucích účinků Eudravigilance a Světové zdravotnické organizace (WHO). Příčinnou souvislost mezi užitím léku a nežádoucím účinkem hodnotí experti v oblasti farmakovigilance jako nepravděpodobnou, možnou, pravděpodobnou, nebo jistou. Pokud je podobných hlášení víc, vzniká farmakovigilanční signál. Další ověření farmakovigilančního signálu ukáže, zda byl objeven nový nežádoucí účinek. Pokud je dostatek údajů, určí se frekvence výskytu, a informace je přidána do souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace. Také se na základě hodnocení signálů může změnit frekvence anebo závažnost již známého nežádoucího účinku, nebo zrušit registrace léku. V některých případech jsou nežádoucí účinky identifikované po uvedení léčivého přípravku na trh tak významné, že rizika převažují nad přínosy léčby. V takovém případě dojde k zrušení registrace. Informace o nežádoucích účincích jsou publikovány na stránkách SÚKL a EMA.

Zdravotníci pracovníci by měli hlásit nežádoucí účinky, které jsou život ohrožující, mají za následek smrt, vyžadují hospitalizaci, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopnosti, nebo se projevují jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. Dále se hlásí neočekávané nežádoucí účinky, jejichž povaha, závažnost nebo důsle-

dek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku. Měly by se také hlásit nežádoucí účinky, které přinášejí nové vědecké poznatky a jsou zajímavé z klinického pohledu. Konkrétně u očních přípravků nejdůležitější jsou případy, kdy jsou nežádoucí účinky způsobeny systémovou absorpcí léčivé látky. SÚKL může kontaktovat hlásící osobu v případě, že je potřeba něco doplnit nebo ujasnit, ale informace o hlásící osobě nesdělují třetím stranám.

Off-label použití léčivého přípravku je takové použití, které není v souladu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku. Může to být užívání u jiné populace pacientů (například pediatrické), vyšší nebo nižší než schválená dávka nebo způsob užívání, použití některé vlastnosti léčiva v nelékařských případech (například použití přípravku Lumigan pro podporu růstu řas), atd. Off-label používání není protizákonné, ale zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech v §8 specifikuje, za jakých podmínek se může léčivý přípravek používat off-label. Léky se mohou používat off-label, pokud neexistuje jiný léčivý přípravek se schváleným použitím a pokud je takové použití dostatečně vědecky odůvodněno. Ošetřující lékař je povinen předem oznámit pacientovi, že jde o off-label užívání. Za případné poškození zdraví odpovídá provozovatel zdravotnického zařízení.

Dalšími významnou kapitolou z pohledu lékaře i pacienta je **dostupnost léků**.

Zdravotní pojišťovny v Německu platí lékárníkům bonusy za šetření nákupem levnějších léků – například v České republice. Některé léky kvůli nízké ceně u nás dokonce výrobci stáhnou z distribuce. Zároveň však funguje mechanismus, kdy stát hlídá, aby některý lék nebyl v ČR dražší než jinde v Evropě. Z toho plyne významný fakt – v oficiálních přehledech nákladů na léky a v praxi je významným rysem současnosti fenomén tzv. „reexportu“. Kvůli nižší ceně jsou některé léky nakoupeny u nás a vyvezeny do zahraničí. Tento únik do ciziny se aktuálně týká více než 300 léků. V některých případech tato situace zatím příliš nevedí, ale v řadě případů již ano. Výsledkem této situace je, že některé léky nejsou pro naše pacienty k sehnání. Problém špatné dostupnosti na našem trhu vznikl např. u těchto léků: Humalog, Clexan, Berudual, Remicade, Mycardis, Prestance, Asmanex, léčby pro HIV pozitivní, apod.

Některé firmy řeší tuto situaci metodou přímé distribuce do některých lékáren, kdy lék je dodáván již pro konkrétního pacienta. Tento stav samozřejmě zdáleka není ideální, navíc pro firmu tak vznikají

další náklady. Z návrhu zákazu reexportů, který by byl řešením problému, zbyla změna odhlasovaná legislativci v únoru 2013: distributoři budou povinni hlásit, co vyvázejí. Omezení vývozu by mohlo být chápáno jako „porušení svobody obchodu“, a tak se problém posunul z odborné roviny na politické kolbiště. Nejde o malé peníze – jde-li odhadem 20 % trhu na reexport, pak se jedná o 10 miliard Kč. Na Slovensku zákaz reexportu možný je, i když údajně v rozporu s evropskou legislativou „volného trhu“. Riskuje se totiž jen „napomenutí“.

### Preskripční a indikační omezení

V ČR je uplatňována řada regulačních opatření snižující náklady na zdravotní péči, mezi jinými též opatření, že některé léky budou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění, jen pokud budou předepsány určitými specialisty, nebo pouze u pacientů s určitým zdravotním stavem (6). Za období několika let vzrostl počet léčivých přípravků, které jsou takto omezeny, na více než dvojnásobek. V EU nejméně šest zemí omezuje preskripci léků na diagnózu (Švédsko), omezení na odbornost určitou formou však bylo zjištěno pouze v Rakousku a Nizozemsku. Na rozdíl od ČR bývají takto omezeny pouze vysoce specializované léky (nové biologické léky, nová onkologika).

Preskripční a indikační omezení pro léčivé přípravky patří do „podmínek úhrady“, která stanovuje SÚKL spolu s výší úhrady v rámci správních řízení. Preskripční omezení znamená, že léčivý přípravek předepíše pouze lékař příslušné odbornosti (symbol E) nebo jej může předepisovat jiný lékař, avšak na základě písemného schválení lékaře příslušné odbornosti (symbol L). Symbol P znamená, že SÚKL definoval indikace, u kterých je léčivý přípravek hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Před rokem 2008 byla tato omezení diskutována v rámci kategorizační komise se zástupci odborných společností, tedy lékařů, kteří umějí posoudit účelnost takových opatření. Nyní jsou oponenty SÚKL pouze zdravotní pojišťovny a zástupci farmaceutických firem, není tedy divu, že se pohled klinického lékaře v některých případech vytrácí.

Z uvedeného je zřejmé, že preskripční a indikační omezení jsou někdy spíše dílem právníků než erudovaných regulátorů, kteří jsou dostatečně seznámeni s lékovou problematikou v klinické praxi. Proto úspory deklarované na papíře se pak ve skutečnosti mohou stát ztrátami. K tomu přispívají další byrokratická opatření. Dříve totiž platilo, že lékař musí mít příslušnou odbornost – atestaci. Nyní je při-

slušnou odborností míněna ta odbornost, kterou má lékař (respektive pracoviště zdravotnického zařízení) uvedenu ve smlouvě se zdravotní pojišťovnou. Prakticky ke každému novému léku (kromě generik) je takové omezení stanoveno, avšak jen málo léků omezení ztrácí.

Není jiný stát, kde by lékař byl automaticky pokutován za překročení omezení preskripce na odbornost lékaře. Vyspělé země upřednostňují systematickou podporu účelné farmakoterapie, pravidelné rozborů preskripce a provádění auditů tam, kde je podezření na suboptimální péči, nejen z hlediska plýtvání, ale i z hlediska kvality zdravotní péče.

### Informace o úhradách, cenách a výši případného doplatku léčivých přípravků

Pomocníkem oftalmologovi při rozhodování o léčbě pacienta s glaukomem může být i portál ministerstva zdravotnictví ČR. V sekci „Léky“ lze najít řadu užitečných údajů. Uvádíme výběr ze sledovaných pojmů a také nejzajímavější údaje u některých léků, které mohou sloužit v lepší orientaci v této problematice pro lékaře i pacienta. „Maximální úhrada zdravotní pojišťovny“ - výše úhrady léčivého přípravku zdravotními pojišťovnami z veřejného zdravotního pojištění – promítno se v nákladech zdravotnického zařízení. „Nejvyšší možná cena v lékárně při výdeji na předpis“ - léčivý přípravek podléhá /nepodléhá regulaci maximální cenou (cenový předpis MZ 1/2012/FAR z 12. 12. 2011). Vychází z maximální ceny stanovené SÚKL/výrobce, navýšena o maximální obchodní přírůžku a DPH. „Nejvyšší možný doplatek pacienta při výdeji léčivého přípravku“ je rozdílem mezi nejvyšší možnou cenou v lékárně a maximální úhradou zdravotní pojišťovnou. „Průměrná aktuální cena v lékárně“ odpovídá průměrné ceně v uplynulém období na trhu v ČR – může se lišit v jednotlivých lékárnách. Jedna se o orientační údaj, vycházející z cen v distribuci navýšených o marži a DPH od 1. 1. 2013, s aktualizací vždy po 21. dnu následujícího kalendářního měsíce. „Výše doplatku započítatelného do ročního limitu“ – započítává se do limitu 5000 Kč (do 18 let a nad 65 let 2500 Kč).

Tab. 6. Miotika – maximální úhrada zdravotní pojišťovny, průměrný aktuální doplatek pacienta

	MÚZP (Kč)	PAD (Kč)
Fotil forte	218,00	8,92
Fotil	156,71	60,69
Pilogel	60,45	159,14

Tab. 7. Betablokátory – maximální úhrada zdravotní pojišťovny, průměrný aktuální doplatek pacienta

	MÚZP (Kč)	PAD (Kč)
Betoptic	94,50	22,95
Betoptic S	60,13	49,84
Vistagan	57,27	41,84
Carteol III	192,43	88,05
Arteoptic III	192,43	96,42
Timolol POS 0,25 III	85,91	62,95
Timolol POS 0,5 III	171,81	16,37

Tab. 8. Adrenergní agonisté – brimonidin – maximální úhrada zdravotní pojišťovny, průměrný aktuální doplatek pacienta

	MÚZP (Kč)	PAD (Kč)
Alphagan	60,45	253,25
Luxfen	81,25	69,62

Tab. 9. Inhibitory karboanhydrázy – maximální úhrada zdravotní pojišťovny, průměrný aktuální doplatek pacienta

	MÚZP (Kč)	PAD (Kč)
<b>Brinzolamid 1 %</b>		
Azopt	265,29	26,28
Azopt III	801,17	55,49
<b>Dorzolamid 2 %</b>		
Trusopt	247,58	0
Ofidior	249,25	0

Tab. 10. Analoga prostaglandinů, prostamidy – maximální úhrada zdravotní pojišťovny, průměrný aktuální doplatek pacienta

	MÚZP (Kč)	PAD (Kč)
Xalatan III	913,50	0
Travatan III	913,50	60,32
Lumigan III	913,50	279,64
Taflotan 90x 0,3 ml	978,74	295,74
Taflotan 30x 0,3 ml	326,25	142,37

Tab. 11. Fixní kombinace – maximální úhrada zdravotní pojišťovny, průměrný aktuální doplatek pacienta

	MÚZP (Kč)	PAD (Kč)
Xalacom III	1528,36	0
Xalacom I		0
Glaucotima I	346,44	0
Duotrav III	1528,36	0
Duotrav I		77,42
Ganfort III	1547,21	0
Ganfort I		0
Combigan	111,25	201,53
Cosopt III	790,64 Kč	298,80
Dorzogen Combi III	800,45	0
Dozotima I	263,55	0
Azarga III	1089,72	183,87
Azarga I	369,24	99,48

„Průměrný aktuální doplatek pacienta“ odpovídá průměrnému doplatku v uplynulém období na trhu v ČR. Doplatky se mohou lišit v jednotlivých lékárnách. Právě tento ukazatel může být velmi užitečný při rozhodování pacienta nebo lékaře, kam zajít k vyzvednutí léku preskribované medicíny (tab. 6–11).

MÚZP – maximální úhrada ze zdravotního pojištění.

PAD – průměrný aktuální doplatek pacienta.

Komentář k nejzajímavějším údajům: Překvapivě z hlediska doplatku pacienta u miotik je nejvýhodnější trojbalení účinnějšího Fotilu forte (tab. 6). Betablokátory v léčbě primárního glaukomu otevřeným úhlem jsou oblíbenou variantou. V aktuálním přehledu doplatků pacienta se jeví finančně nejvýhodnější trojbalení 0,5% Timololu POS (tab. 7). Několikanásobný rozdíl v doplatku pacienta ve skupině adrenergních agonistů je zřetelný z tab. 8. Léčba glaukomu lokálními inhibitory karboanhydrázy je levná, přesto zde najde-

me finanční rozdíly v doplatku pacienta (tab. 9). Inhibitor karboanhydrázy pro celkové podání je také s doplatkem pacienta – Diluran – PAD 13,03 Kč. Analoga prostaglandinů jsou z hlediska doplatku pacienta velmi zajímavou skupinou. Sledujme i na výšce průměrného aktuálního doplatku, jak reagují velké farmaceutické firmy na přítomnost generik na trhu (tab. 10). Také situace v PAD u fixních kombinací v léčbě glaukomu pomůže orientaci mezi jednotlivými léky (tab. 11).

## 8. Chirurgie glaukomu – náklady a porovnání s konzervativní léčbou

Bodyové ohodnocení operativy glaukomu (tab. 12) je názorným důkazem naprosto nedostatečného ohodnocení odborné práce oftalmochirurga. I kdyby byla hodnota bodu garantována na 1 Kč, pohybujeme se v cenových relacích za operativu glaukomu, které nedosahují hodnoty ani víkendového nákupu pro rodinu v supermarketu. Adekvátní by situace byla možná až po přijetí EUR, pokud by ovšem zůstalo zachováno i bodové ohodnocení. Pro zdravotní pojišťovny by tak v současné situaci bylo nejvýhodnější všechny glaukomové pacienty nechat levně operovat – další náklady s náročnou medikamentózní léčbou by pak odpadly. Realita je samozřejmě jiná a není předmětem tohoto článku.

U určité skupiny pacientů je možné dosáhnout kompenzace až s použitím glaukomových implantátů. Uvádíme jejich aktuální přehled a cenové náklady (tab. 13).

Tab. 12. Sazebník výkonů – glaukomové operační kódy

	čas – body
75339 trabekulektomie	40–1568
75337 iridektomie	20–1286
75341 cyklokryoterepie	15–110
75335 laserový zákrok v úhlu přední komory oka	20–320
přičítí použití operačního mikroskopu	

Tab. 13. Oční glaukomové implantáty – ZUM

	max. úhrada	distributor	
ExPress	0163638	12 778,36 Kč	Novartis, Alcon
T flux	0163294	12 338,95 Kč	Zeiss
Silikon 44	0163309	5 648,16 Kč	
Healaflo	0192613	6 156,00 Kč	Anteis, Videris
Ahmed chlopeň AGVB4	0163631	2 955,71 Kč	New World Medical Inc., Videris
Ahmed chlopeň AGFFX4	0163629	3 703,96 Kč	Ahmed dětský
	0163628 FP7,FP 8	9 414,33 Kč	
Ahmed dětský	0163630 S2,S3	10 180,20 Kč	
Ologen	0161501	6 199,00 Kč	
Glaucolight 3 ks	32 794,00 Kč	Spirit Medical	


## 9. Závěr

V současné době jsme svědky výrazného pokroku v diagnostice i terapii glaukomu. Zásadně se zlepšila také informovanost pacienta o této chorobě díky médiím a zvláště internetu. K dispozici je velmi pestrá paleta léků ke

konzervativní léčbě a mnoho nových intervenčních postupů. Lékař při rozhodování o léčbě se řídí nejenom zásadami dobré klinické praxe a svou erudicí, ale musí mít také na paměti řadu dalších souvisejících faktorů. Pacient i lékař se pohybují v konkrétním prostředí,


kde se uplatňují nikoliv nepodstatné vlivy ekonomické, ale také legislativní. Pro lepší orientaci v této problematice vznikl ve spolupráci s farmakology a státní autoritou (SÚKL) přehled aktuálních dat a informací týkajících se terapie glaukomu.

Tab. 14. Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiva



**farmakovigilance**  
BEZPEČNÁ LÉČIVA

**HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ  
na nežádoucí účinek léčiva**



**SÚKL**  
Státní ústav pro kontrolu léčiv

---

**1. Informace o hlásícím**

**Jméno a adresa osoby podávající hlášení**  
(důvěrná informace - SÚKL nesdílí je jiným subjektům)

Datum tohoto hlášení: den [ ] měsíc [ ] rok [20 ] Hlášeno také držiteli  ANO  NE  
Zdravotnický pracovník  ANO  NE

Razítko: [ ]

---

**2. Informace o pacientovi a nežádoucím účinku**

**INFORMACE O PACIENTOVI**

Iniciály pacienta [ ] Pohlaví  muž  žena

Datum narození: den [ ] měsíc [ ] rok [ ] Věk [ ]

Nástup reakce: den [ ] měsíc [ ] rok [20 ]

**VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCNÉ REAKCI**

Pacient zemřel [ ] den [ ] měsíc [ ] rok [20 ]

Došlo k ohrožení života

Nežádoucí účinek byl důvodem hospitalizace nebo jejího prodloužení

Vznikly trvalé následky

Vrozená vada / perinatální poškození

Jiná lékařsky významná událost

**Popis nežádoucího/cích účinku/u**

---

**Výsledky souvisejících vyšetření (včetně dat provedení)**

**Další podstatné anamnestické údaje**

---

**3. Informace o léčivu / léčivech**

Lék podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku										Číslo šarže:		
Obchodní název	síla	dávkování	podávání od / do						způsob/y podávání	indikace po podání		
			den	měsíc	rok	den	měsíc	rok				

**Souběžná léčiva** (včetně léků podávaných až 3 měsíce před výskytem účinku)

---

**Léčba nežádoucího účinku**

**Odeznělá reakce po vysazení léčiva?**  
 ANO  NE  neaplikovatelné

**Objevila se reakce znovu po opětovném nasazení léčiva?**  
 ANO  NE  neaplikovatelné

VŠEKERE ÚDAJE LZE ROZVÉST NA DALŠÍCH STRANÁCH ANEBU LZE PŘIPOJIT DALŠÍ RELEVANTNÍ DOKUMENTY (NAPŘ. VÝSLEDKY VYŠETŘENÍ, LÉKÁRSKÉ ZPRÁVY)

Vyplněné hlášení (i neúplné údaje) zašlete, na adresu:  
SÚKL, Farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, fax: 272 185 222, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

## LITERATURA

1. Daull, P, Garrigue, J.S.: Preservative-free cationic nano emulsion of latanoprost. *Ophthalmology Times Europe*, Jan/Feb 2013: 8–10.
2. Doležal, T.: Od molekuly k dlouhodobé spokojenosti pacienta. *Farmakoterapie*, 2; 6, 2012: 4–6.
3. Herndon, L.W, Asrani, S.G., Williams, G. H. et al.: Paradoxical intraocular pressure elevation after combined therapy with latanoprost and bimatoprost. *Arch Ophthalmol*, 120; 2002: 847–849.
4. IMS Health – analytická společnost, Praha, *Dataview* 2010–2012.
5. Liang, H., Baudoin, P., Daull, P. et al: In vitro and in vivo evaluation of preservative-free cationic emulsion of latanoprost in corneal wound healing. *Cornea*, 31; 2012: 1319–1329.
6. Prokeš, M.: Prekripční a indikační omezení pro léky v České republice. *Farmakoekonomika*, 6; 2012: 2–6.
7. Výborný, P., Sejková, L.: Antiglaukomatika – obsah konzervačních látek a spolupráce pacienta v léčebném režimu. *Čes a Slov Oftal*, 62; 2006: 270–274.
8. Výborný, P., Dohnalová, P., Sičáková, S.: Antiglaukomatika v číslech a tabulkách – trendy v preskripci. In *Trendy soudobé oftalmologie*, svazek 8, Ed. Rozsival P., Praha, Galén 2012, 247–255.
9. Výborný, P., Fučík, M., Rozsival, P.: Glaukom. In *Kuchynka P. et al. Oční lékařství*, Praha, Grada 2007, 596–607.

# MOŽNOSTI VYUŽITIA VČELIEHO MEDU V OFTALMOLÓGII

Majtánová N.<sup>1</sup>, Černák M.<sup>1</sup>,  
Nekorancová J.<sup>1</sup>, Černák A.<sup>1</sup>,  
Majtán J.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Očné oddelenie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovensko, vedúci oddelenia prof. MUDr. Andrej Černák, DrSc.

<sup>2</sup> Ústav zoológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava, Slovensko, riaditeľ RNDr. Milan Kozánek, CSc.

<sup>3</sup> Oddelenie mikrobiológie, Lekárska fakulta, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava, Slovensko, vedúci oddelenia doc. RNDr. Viktor Majtán, CSc.

✉ Do redakcie doručeno dne 18. 1. 2013

✍ Do tisku prijato dne 15. 7. 2013

**MUDr. N. Majtánová**

Očné odd.  
Nemocnica sv. C a M  
Antolská 11  
851 07 Bratislava  
e-mail: juraj.majtan@savba.sk

## SÚHRN

Včelí med predstavuje prírodný produkt s antibakteriálnymi a protizápalovými vlastnosťami, ktorý už našiel uplatnenie v liečbe popálenín a ťažko hojajúcich sa rán. Účinná a ekonomicky výhodná aplikácia medu pri liečení chronických rán podnietila jeho využívanie aj v iných medicínskych odboroch, napr. v oftalmológii. Hlavnou výhodou medu je jeho multifaktoriálne antibakteriálne pôsobenie a skutočnosť, že baktérie nie sú schopné získať rezistenciu na med.

V predloženej práci sa venujeme súčasnému stavu využívania medu v liečbe vybraných ochorení oka ako sú očné infekcie, syndróm suchého oka, bulózna keratopatia a vekom podmienené očné ochorenia.

**Kľúčové slová:** včelí med, očné ochorenie, prírodný produkt, liečba

## SUMMARY

### The Potential use of Honey in Ophthalmology

Honey is considered to be a natural product with antibacterial and anti-inflammatory properties. Its successful application in the treatment of chronic wounds and burns has promoted its further clinical use in other clinical departments, including ophthalmology. One of the major advantages of honey is its multi-factorial antibacterial action and the fact that there is no risk of developing bacterial resistance to it.

In this work we discuss the current knowledge and new perspectives for honey therapy in treatment of eye diseases such as dry eye disease, age-related macular degeneration, cataracts and bullous keratopathy.

**Key words:** honey, eye diseases, natural product, treatment

Čes. a slov. Oftal., 69, 2013, No. 3, p. 128–132

## ÚVOD

Med sa už od nepamäti používa ako sladidlo, ale už starovekí Gréci a Egypťania ho používali aj na hojenie rán. Práve používanie včelieho medu v procese hojenia predovšetkým ťažko hojajúcich sa rán sa čoraz častejšie etabluje v renomovaných klinikách vo vyspelých štátoch (UK, USA a Austrália). Pri používaní prírodných produktov v zdravotníctve sa veľký dôraz kladie najmä na bezpečnosť a z tohto dôvodu sa začal používať tzv. medicínsky med. Včelie medy môžu byť rezervoárom bakteriálnych spór, ktoré by mohli spôsobiť problém pri hojení rán, najmä pri hlbokých ranách v anaeróbných podmienkach. Certifikovaný medicínsky med eliminuje potenciálne bakteriálne spóry, ako aj ich vegetatívne formy, pomocou gama žiarenia bez negatívneho vplyvu na samotný hojaci účinok medu.

Med sa stal objektom niekoľkých klinických štúdií, ktoré sa snažili dokázať účinnosť medu pri liečení chronických rán, pri-

čom sa sledovali parametre ako dĺžka procesu hojenia a redukcia infekcií. Hlavným výsledkom všetkých klinických štúdií je skrátenie času hojenia, odstránenie infekcie, zníženie používania antibiotík a v neposlednom rade skrátenie času hospitalizácie.

Pozitívne výsledky z aplikácie medu na chronické rany mali za následok, že med sa začal používať a testovať aj v ostatných odvetviach medicíny, t.j. všade tam, kde je nevyhnutné eliminovať infekcie často krátko spôsobené multi-rezistentnými baktériami. Oftalmológia sa stala jednou zo slávnych oblastí s možnosťou topikálnej aplikácie medu. Existuje zopár dôkazov o úspešnosti liečby medom pri niektorých očných ochoreniach – syndróm suchého oka, bulózna keratopatia a v liečbe zákalov rohovky u pacientov po prekonaní herpetickej keratitídy. Ďalej sa ukázalo, že med redukuje začervenanie, opuchnutie a čas potrebný k eradikácii bakteriálnej infekcie pri zápale spojoviek.

V predkladanej práci sa venujeme využitiu včelieho medu v oftalmológii a objasňujeme potenciálne mechanizmy účinku medu pri liečení očných ochorení.

## Med ako profylaktický agens v oftalmológii

So stúpajúcim počtom invazívnych chirurgických výkonov v oftalmológii sa vytvára klinické prostredie, v ktorom mikroorganizmy majú možnosť infikovať oko. Za účelom zabránenia komplikácií, ktoré sa môžu vyskytnúť po chirurgickom výkone sa vo väčšine prípadov využívajú fluorochinolóny. Pooperačne zabraňujú výsevu infekcií v prednom segmente oka. Predovšetkým po operácii katarakty je najčastejšie popísané riziko vzniku pooperačnej endoftalmitídy. Rozsiahla časť prípadov pooperačných endoftalmitíd (48–70 %) je spôsobená koaguláza-negatívnym stafylokokom.

Hoci široké spektrum antibiotík má účinnú antimikrobiálnu aktivitu a preniká očnými štruktúrami, rapidný vývoj fluorochinolónovej rezistencie môže zamedziť ich používaniu v bežnej praxi. Vzhľadom na dlhodobé používanie antibiotík sa stáva vážnym celosvetovým problémom objavujúca sa antibiotická rezistencia pri očných zápaloch. Liečba niektorých očných ochorení, vrátane syndrómu suchého oka, vyžaduje aj aplikáciu imunosupresívnych

agens, ako napr. cyklosporínu A alebo steroidov.

Zistilo sa, že pacienti so suchým okom sú voči bakteriálnym konjunktivitídám liečeným fluorochinolónom rezistentnejší. Dominantným aeróbnym mikroorganizmom izolovaným u pacientov liečených na syndróm suchého oka zo spojovkového vaku je koaguláza-negatívny *Staphylococcus aureus*. Podobne, Albietz and Lenton poukázali na to, že med významne znížil formovanie celkových koloniálnych jednotiek v mihalniciach a spojovkách u pacientov so suchým okom po jednom a troch mesiacoch terapie.

V našej nedávnej štúdií bol medovicový med použitý ako potenciálny profylaktický antimikrobiálny agent u 49 pacientov, u ktorých bol plánovaný chirurgický výkon - operácia katarakty alebo vitrektómia. Bol zaznamenaný porovnateľný antibakteriálny potenciál k ofloxacinu, fluorochinolónu druhej generácie, v eradikácii očných patogénov v perioperačnom období. Med v 25% (w/v) koncentrácii výrazne redukoval výskyt Gram-pozitívnych baktérií, vrátane koaguláza-negatívneho *Staphylococcus aureus*, ako aj Gram-negatívnych baktérií identifikovaných v oku. Nebol zaznamenaný rozdiel v profylaktickej účinnosti medzi lokálnou aplikáciou 0,3% ofloxacinu a 25% roztoku medu u pacientov plánovaných na chirurgický výkon. Čiže, med môže ponúknuť efektívnu ochranu voči očným patogénom rezistentným na antibiotiká, ktoré môžu ohroziť oko a následne zrakovú oslosť a kvalitu života pacienta.

Okrem nízkej hodnoty pH a vysokého podielu cukornej zložky, antibakteriálny účinok medu spočíva najmä na prítomnosti antibakteriálneho včelieho peptidu (defenzín-1) a generovaní peroxidu vodíka. Takéto multifaktoriálne pôsobenie medu výrazne znižuje možnosť vzniku rezistentných baktérií na včelí med, čo umožní jeho dlhodobé využívanie v klinickej praxi.

### Med a syndróm suchého oka

Syndróm suchého oka je multifaktoriálne ochorenie, ktorého výsledkom sú symptómy ako diskomfort, pocit cudzieho telesa v oku, nestabilita slzného filmu s potenciálnym poškodením očného povrchu sprevádzaný zvýšenou osmolaritou slzného filmu a zápalu. Suché oko je veľmi častým ochorením, ktoré postihuje 5–30 % populácie. S dôrazom na patogenézu tohto ochorenia je dôležité skonštatovať, že suché oko je liečiteľné, avšak sa nedá kompletne eliminovať.

Umelé slzy sú hlavnou liečbou pri ochoreniach suchého oka, avšak i napriek fak-

tu, že zlepšujú symptómy a objektívny nálezh, neexistujú dôkazy, že dokážu odstrániť základný zápalový proces, ktorý je sprievodným prejavom suchého oka. Široké množstvo konzervačných látok, vrátane benzalkónium chloridu sú používané pri výrobe umelých slz za účelom limitácie sekundárnych bakteriálnych, mykotických a amébových očných infekcií spôsobených prímiesami v roztoku. Dlhodobá aplikácia kvapiek s konzervačnou látkou môže spôsobiť rozpad kontaktu epiteliálnych buniek, alergické reakcie, zníženu hustotu pohárkových buniek alebo zápal. Nedávno bolo publikované, že benzalkónium chlorid v koncentrácii nad 0.005% významne znižuje viabilitu ľudských epiteliálnych buniek rohovky. Navyše benzalkónium chlorid sa môže akumulovať v očných tkanivách a mať cytotoxický efekt na očné bunky, keď je aplikovaný vo vysokých koncentráciách alebo v predĺženom časovom intervale. Tieto dôkazy upozorňujú na fakt, že buď terapia umelými slzami bez konzervačných látok alebo iná terapia by mala byť zvolená pri liečbe syndrómu suchého oka. V prípadoch s pokročilým alebo "ťažkým" stupňom suchého oka s ohľadom na zápalový patomechanizmus tohto ochorenia, lokálna a/alebo systémová protizápalová liečba môže byť zahájená. Kortikosteroidy aplikované topikálne sú efektívnymi protizápalovými agens, avšak z dlhodobého hľadiska nie sú vhodné vzhľadom na vedľajšie účinky.

Med poskytuje obe dôležité terapeutické vlastnosti - antimikrobiálnu a protizápalovú. Z toho dôvodu sa javí ako vhodný kandidát na terapiu ochorenia suchého oka. Keďže využívanie medu v klinickej praxi narastá a výrazne sa rozvíja aj vývoj nových medicínskych produktov na báze medu, možno očakávať, že syndróm suchého oka sa stane jedným z cieľových ochorení na alternatívnu terapiu s medom. Bohužiaľ, doposiaľ bola publikovaná len 1 štúdia o liečbe syndrómu suchého oka instiláciou kvapiek z roztoku medu, kde sa dokázal pozitívny vplyv 20% medových očných kvapiek na stav rohovky a spojovky u pacientov so syndrómom suchého oka. Najlepšie výsledky boli dosiahnuté u pacientov, u ktorých sa terapia zahájila včas, pokiaľ bola centrálna zraková ostrosť v norme a epitel rohovky nebol poškodený. Okrem lokálneho štipania u niektorých pacientov neboli zdokumentované iné nežiaduce reakcie. Toto môže byť spôsobené aciditou medu.

Ako bolo už spomenuté v predchádzajúcej kapitole, med sa správa ako protizápalový agent vykazujúci prospešné imunomodulačné vlastnosti v liečbe zápalu.

Akútny zápal vyvolaný oxidačným stresom je asociovaný s produkciou reaktívnych oxidačných druhov (ROS) z neutrofilov. Med vykazuje antioxidantné vlastnosti a podieľa sa na znižovaní produkcie ROS, čím môže efektívne tlmiť zápal. Tieto vlastnosti sú pripisované polyfenolickým látkam vrátane flavonoidov, ktoré sú variabilnou, ale regulárnou zložkou každého medu. Nedávno, Bashkaran a kol. (2011) porovnávali protizápalový a antioxidantný účinok medu s kortikosteroidným prípravkom (prednizón) pri liečbe alkalického poľptania oka u králikov. Autori nezaznamenali žiadny významný rozdiel v lokálnych prejavoch medzi oboma terapeutickými skupinami ako aj v histopatologickým vyšetrení rohovky. Podobne, ďalšia in vivo štúdia potvrdila protizápalové účinky medu u experimentálnych zvierat. Topikálna aplikácia medu u potkanov s endotoxínom-indukovanej keratitídy viedla k redukcii zápalových cytokínov (IL-12 a TNF- $\alpha$ ), chemokínov a angiogenných faktorov (VEGF a TGF- $\beta$ ). Med sa tak ukázal ako účinný produkt s protizápalovými vlastnosťami porovnateľný s konvenčnými prípravkami.

### Med a vekom podmienené očné ochorenia

Katarakta a vekom-podmienená makulárna degenerácia sú významným dôvodom zníženia zrakovkej ostrosti a slepoty v rozvinutých krajinách.

Vo veku nad 65 rokov je určitý stupeň skalenia šošovky preukázateľný u 50 % populácie a nad 75 rokov je sivým zákalom postihnutých približne 70 % obyvateľstva. Menšiu mieru skalenia jadra šošovky a jeho sfarbenie dožltá môžeme pozorovať aj u oveľa mladších vekových skupín. Je zrejme, že patogenéza tvorby katarakty s postupujúcim vekom má multifaktoriálny charakter a nie je ešte úplne objasnená. Vzhľadom na vznik kataraktickej šošovky bolo identifikovaných viacero mechanizmov, ktoré by mohli zohrávať úlohu v patogenéze katarakty. Medzi najviac preštudované patomechanizmy patria: ne-enzymatická glykácia, oxidačný stres a polyolová metabolická dráha.

K senilnej premene sú typické hlavne biochemické zmeny šošovkových proteínov s tvorbou pigmentácie, nižšia koncentrácia draslíka a glutatiónu, vyššia koncentrácia sodíka a vápnika a zvýšená hydratácia šošovky. Zvyšuje sa hmotnosť šošovky a jej predozadný rozmer, spolu s poklesom akomodačnej schopnosti.

Najmenej 50 miliónov ľudí je postihnutých znížením zrakovkej ostrosti z dôvodu katarakty, a z toho až 17 miliónov ľudí je ťažko postihnutých s invalidizáciou. Inhi-

bítory aldózovej reductázy boli preštudované v rozsiahlej štúdií ako slubný agens pri medikamentóznej terapii katarakty. Bolo dokázané, že niekoľko flavonoidov má anti-kataraktogénne vlastnosti in vitro spôsobené inhibíciou aldózovej reductázy. Kvercetin sa ukázal ako najúčinnější inhibítor aldózovej reductázy a využíva sa ako pozitívna kontrola v mnohých štúdiách. Ďalšie flavonoidy ako sú luteolín, kempferol a hesperidín vykazujú tiež výraznú inhibičnú aktivitu.

Flavonoidy sú bežnou zložkou prírodného medu, najmä tmavých medov; avšak obsah týchto biologicky aktívnych molekúl je rôznorodý v jednotlivých medoch. Použitie medových kvapiek na liečbu katarakty je ľudová zvyklosť v niektorých tropických krajinách Ameriky. V nedávnej štúdií, Vit a Jacob charakterizovali anti-kataraktovú aktivitu 20 flavonoidov použitím modelu osmotického katarakty za účelom nájdenia spojitosti medzi zdanlivými anti-kataraktovými vlastnosťami medových očných kvapiek a ich flavonoidmi. Autori štúdie zistili, že 4 deriváty luteolínu výrazne inhibovali vznik katarakty v ovčích šošovkách inkubovaných v 45% hypotonikom HEPES roztoku po dobu 24 hodín. Tieto predbežné výsledky naznačujú, že med, resp. jeho biologicky aktívne zložky vykazujú potenciálne anti-kataraktogénne vlastnosti medu.

### Med a bulózna keratopatia

Bulózna keratopatia je charakterizovaná stromálnym edémom rohovky s epiteliálnymi alebo subepiteliálnymi bulami spôsobených stratou buniek a endoteliálnou dekompenzáciou. V pokročilých štádiách, subepiteliálna fibróza, formácia zadnej kolagénovej vrstvy, retrokorneálna fibróza membrána alebo vaskularizácia rohovky sa môžu objaviť. Príčinou môže byť zápal (povrchový aj vnútroočný), trauma, operácia predného segmentu oka, prípadne aj zadného segmentu (tampónáda) spôsobujúca úbytok endoteliálnych buniek, úbytok buniek po transplantácii rohovky (endoteliálna rejekcia), Fuchsova endoteliálna dystrofia (geneticky podmienený úbytok endoteliálnych buniek) alebo absolútny glaukóm. Vzhľadom k tomu, že komorová tekutina preniká do strómy rohovky vplyvom narušenej bariérovej funkcie endotelu, vzniká edém strómy, ktorého výsledkom je znížená transparentnosť rohovky so symptómami ako slzenie a bolesť spôsobené epiteliálnymi bulami, ktoré môžu prasknúť a tak sú odhalené nervové zakončenia.

Táto komplikácia po operácii katarakty sa vyskytuje pod 1%, ale vzhľadom na pokroky v chirurgii katarakty možno očaká-

vať ďalšie znižovanie výskytu tejto komplikácie. Poškodenie endotelu môže byť dôsledkom mechanického kontaktu s instrumentmi alebo šošovkou počas operácie, toxickou reakciou na roztoky používané peroperačne, neskúsenosťou operátora alebo predĺženým a intenzívnym zápalovým procesom v pooperačnom období. U pacientov dochádza k vývoju bulóznej keratopatie, keď hrúbka strómy sa zväčší približne o 30 %. Pri epiteliálnom edéme, epitel rohovky stráca svoju homogenitu a jeho povrch sa stáva nepravidelným. Táto nepravidelnosť povrchu spôsobuje zníženie zrakovéj ostrosti spolu so symptómami ako haló okolo svetiel, glare, fotofóbie spôsobené rozptylom svetla. V minulosti, perforačná keratoplastika bola najefektívnejším spôsobom liečby symptomatického štádia ochorenia, v súčasnosti sa indikuje aj hlboká zadná lamelárna keratoplastika. Medikamentózna liečba bulóznej keratopatie využitím 5% roztoku NaCl bola užitočná vzhľadom na relatívne nízky osmotický efekt. Avšak, pri aplikácii hypertonického soľného roztoku v skorých štádiách ochorenia, keď je postihnutá len stróma edémom, zraková ostrosť sa výrazne zlepši, ďalšou možnosťou terapie je dočasné krytie kontaktnou šošovkou.

Na základe týchto faktov je zrejmé, že med môže byť využitý ako alternatívna medikamentózna liečba bulóznej keratopatie. Osmotický tlak medu je extrémne vysoký, prekračuje 2000 milliosmol/kg. Mansour a kolegovia prezentovali klinickú štúdiu, kde 16 pacientov s edémom epitelu rohovky, ktorí neboli indikovaní na chirurgický výkon, podstúpili lokálnu terapiu so veľkým medom. Kvapka medu bola aplikovaná na rohovku 4–5 krát denne. Zistili, že všetky rohovky mali okamžitý ústup edému rohovky. Buly epitelu zmizli u dvoch očí. Všetci pacienti pri topikálnej aplikácii pocítili štipanie, ktoré však pri opakovanej aplikácii ustúpilo a diskomfort sa znížil na minimum. Topikálna aplikácia medu zlepšila centrálnu zrakovú ostrosť, znížila bolesť z bulóznej keratopatie a umožnila vizualizáciu štruktúr predného a zadného segmentu. Podobne, med bol aplikovaný na rohovky u 24 pacientov s bulóznou keratopatiou. Zlepšenie zrakovéj ostrosti a vyčistenie rohovky do 1 hodiny po topikálnej aplikácii medu bolo zaznamenané u všetkých pacientov.

### Polyfenolické látky v mede a zdravie oka

Med obsahuje široké spektrum fytochemických látok vrátane polyfenolických látok, triedu prírodných produktov, ktoré vykazujú rozličné farmakologické vlastnosti. Polyfenolické látky, vrátane flavonoidov

a fenolických kyselín, sa nachádzajú v mede ako sekundárne metabolity.

Nedávny výskum naznačil, že flavonoidy môžu byť zahrnuté v dvoch hlavných aspektoch rozdielnych procesov fyziológie videnia a v celkovom zdraví oka. Flavonoidy môžu tiež zohrávať úlohu v anti-oxidačných procesoch, ktoré sú mimoriadne dôležité pre celkové zdravie oka, kde oxidačný stres predstavuje významný faktor podieľajúci sa na znížení zrakovéj ostrosti vrátane vekom podmienenej degenerácie makuly. Tieto fytochemické látky si uplatňujú svoj antioxidačný účinok cez rozdielne mechanizmy: (i) priamou redukciou vysoko-reaktívnych voľných radikálov (superoxidový a hydroxylový radikál) na radikály s nižšou reaktivitou, (ii) inhibíciou enzýmu iNOS (indukovaná forma NO-syntázy) zodpovedného za produkciu oxidu dusnatého, (iii) inhibíciou enzýmov zahrnutých v produkcii ROS (cyklooxygenáza, lipoxygenáza, NADH oxidáza, glutatión-S-transferáza) a (iv) chelátovaním katiónov železa a medi, ktoré slúžia ako urýchľovače oxidačných reakcií.

Jedným z dôležitých procesov podieľajúcich sa na ochorení oka je neovaskularizácia – patologická zmena, ktorá sa vyznačuje nekontrolovateľným rastom cievneho tkaniva. Topikálna aplikácia vybraných flavonoidov (genisteín, fisetín a luteolín) v koncentračnom rozmedzí od 0,5 do 1 ng/ml viedla k inhibícii neovaskularizácie rohovky u zvierat (Joussen et al, 2000). Podľa nedávnej vedeckej štúdie, flavonoid apigenín sa tiež ukázal ako účinný inhibítor angiogenézy in vitro a in vivo. Apigenín inhiboval proliferáciu in vitro endotelových buniek ľudskej umbilickej žily (HUVEC) a tiež choroidálnych endotelových buniek (CEC). Pri intraperitoneálnej aplikácii apigenínu v koncentráciách 15 a 30 mg/kg, apigenín vykazoval anti-angiogénne vlastnosti u potkanov s laserom-indukovanou choroidálnou neovaskularizáciou. Podobne, kvercetin inhiboval retinálnu a choroidálnu angiogenézu, proliferáciu a migráciu buniek endotelovej bunkovej línie RF/6A. Nemenej významnou biologickou vlastnosťou niektorých polyfenolických látok v mede je ich antimikrobiálna aktivita. Antimikrobiálna aktivita týchto látok je priamo spojená s ich štruktúrou, pričom mechanizmus ich antimikrobiálneho účinku môže byť rozdielny, čo bolo dokumentované niekoľkými štúdiami. Polyfenolické látky si môžu uplatňovať svoju antibakteriálnu aktivitu cez (i) inhibíciu syntézy nukleových kyselín, (ii) narušenie funkcie cytoplazmatickej membrány a (iii) inhibíciu energetického metabolizmu bakteriálnej bunky.

Navyše niektoré polyfenolické látky zabraňujú tvorbe bakteriálneho biofilmu. Podľa štúdie Blanco a kol. polyfenolické látky zeleného čaju interferujú s polysacharidmi, ktoré tvoria glykokalyx, disruptiou ich interakcií a tým inhibíciou tvorby biofilmu u očných stafylokokových izolátov. Naringenín bol nedávno prezentovaný ako antagonist voči tvorbe biofilmu *Escherichia coli* a *Vibrio harveyi*, a môže slúžiť ako látka pre vývoj nových liečiv. Biologická dostupnosť aktívnych polyfenolických látok z medu závisí od ich fyzikálno-chemických a bio-farmaceutických charakteristík, ako aj od spôsobu aplikácie. Bolo realizovaných len niekoľko štúdií, ktoré sa zaoberali biologickou dostupnosťou a prestupom flavonoidov do štruktúr oka. Lokálna aplikácia sa ukázala ako vhodnejšia forma aplikácie flavonoidov oproti orálnej forme, a to najmä z dôvodu detekcie vyšších a účinnejších koncentrácií lokálne podaných flavonoidov v očnom tkanive. Ex vivo experiment ukázal, že kvercetin je schopný prenikáť do šošovky, kde dochádza k jeho čiastočnej metabo-

lickej premene na 3'-O-metyl-kvercetin, pričom obe formy kvercetínu potláčajú zkalenie šošovky. Na druhej strane, stabilita flavonoidov vo vodných roztokoch je obmedzená, a preto je nevyhnutné vykonať ďalšie experimentálne štúdiá a získať tak relevantné údaje o farmokinetických a farmokodynamických parametroch.

## ZÁVER

Liečenie ochorení oka je založené na medikamentóznej alebo operačnej terapii. V komplikovaných prípadoch po zlyhaní konvenčnej liečby sa často využíva alternatívny spôsob liečby. Liečba včelím medom predstavuje nádejný spôsob alternatívnej liečby. Med môže byť úspešne použitý na redukciu symptómov syndrómu suchého oka ako aj pri liečbe bulóznej keratopatie. Navyše, med vykazuje výrazne antibakteriálne, protizápalové a anti-kataraktové účinky. Na druhej stra-

ne, doposiaľ získané klinické výsledky pri aplikácii včelieho medu v oftalmológii sú limitované a je nevyhnutné vykonať robustnejšie randomizované klinické skúšky za účelom overenia bezpečnosti a účinnosti medu pri liečbe rôznych ochorení oka. Overenie bezpečnosti využívania medu v oftalmológii súvisí s včasnou diagnostikou možných alergických reakcií na med u pacientov.

## POĎAKOVANIE

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci OP Výskum a vývoj pre projekt: Výskum a vývoj nových bioterapeutických metód a ich využitie pri liečbe niektorých závažných ochorení (ITMS: 26240220-030), spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja a vďaka podpore Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0115-11.

## LITERATURA

1. **Al-Waili, N.S.:** Investigating the antimicrobial activity of natural honey and its effects on the pathogenic bacterial infections of surgical wounds and conjunctiva. *J Med Food*, 7; 2004: 210–222.
2. **Albietz, J.M., Bruce, A.S.:** The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res*, 22; 2001: 8–18.
3. **Albietz, J.M., Lenton, L.M.:** Effect of antibacterial honey on the ocular flora in tear deficiency and meibomian gland disease. *Cornea*, 25; 2006: 1012–1019.
4. **Alvarez-Suarez, J.M., Giampieri, F., Battino, M.:** Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Curr Med Chem*, 20; 2013: 621–638.
5. **Bashkaran, K., Zunaina, E., Bakiah, S. et al.:** Anti-inflammatory and antioxidant effects of Tualang honey in alkali injury on the eyes of rabbits: experimental animal study. *BMC Complement. Altern. Med*, 2011; 11: 90.
6. **Benz, M.S., Scott, I.U., Flynn Jr, H.W. et al.:** Endophthalmitis isolates and antibiotic sensitivities: a 6 year review of culture-proven cases. *Am J Ophthalmol*, 137; 2004: 38–42.
7. **Blanco, A.R., Sudano-Roccaro, A., Spoto, G.C. et al.:** Epigallocatechin gallate inhibits biofilm formation by ocular Staphylococcal isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, 49; 2005: 4339–4343.
8. **Cernak, M., Majtanova, N., Cernak, A. et al.:** Honey prophylaxis reduces the risk of endophthalmitis during perioperative period of eye surgery. *Phytother Res*, 26; 2012: 613–616.
9. **Cornish, K.M., Williamson, G., Sanderson, J.:** Quercetin metabolism in the lens: role in inhibition of hydrogen peroxide induced cataract. *Free Radical Biol Med*, 33; 2002: 63–70.
10. **Crandall, A.S., Raber, I., Teske, M.P. et al.:** Ophthalmology: Diseases of the eye. In: Lawrence PF, editor. *Essentials of surgical specialties*. Third ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007, p. 467.
11. **Cushnie, T.P., Lamb, A.J.:** Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 26; 2005: 343–356.
12. **De Saint Jean, M., Brignole, P., Bringuier, A.F. et al.:** Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 40; 1999: 619–630.
13. **De Santis, L.:** New horizons in the medical therapy of cataract: aldose reductase inhibitors and other agents. *Pharmacology International*, 7; 1986: 17–20.
14. **Eye Disease Prevalence Group:** Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, 122; 2004: 564–572.
15. **Henriques, A., Jackson, S., Cooper, R. et al.:** Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. *J Antimicrob Chemother*, 58; 2006: 773–777.
16. **Hori, Y., Maeda, N., Sakamoto, M. et al.:** Fluoroquinolone-resistant bacteria and methicillin-resistant Staphylococci from normal preoperative conjunctiva. *J Cataract Refract Surg*, 34; 2008: 711–712.
17. **Hori, Y., Maeda, N., Sakamoto, M. et al.:** Bacteriologic profile of the conjunctiva in the patients with dry eye. *Am J Ophthalmol*, 146; 2008: 729–734.
18. **Chen, Y., Li, X.X., Xing, N.Z. et al.:** Quercetin inhibits choroidal and retinal angiogenesis in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246; 2008: 373–378.
19. **Jankauskiene, J., Jarushaitiene, D., Cheksteryte, V. et al.:** Using 20% honey solution eye drops in patients with dry eye syndrome. *J Apic Res*, 46; 2007: 232–235.
20. **Kawanishi, K., Ueda, H., Moriyasu, M.:** Aldose reductase inhibitors from the nature. *Curr Med Chem*, 10; 2003: 1353–1374.
21. **Knezovic, I., Dekaris, I., Gabric, N. et al.:** Therapeutic efficacy of 5% NaCl hypertonic solution in patients with bullous keratopathy. *Coll Antropol*, 30; 2006: 405–408.
22. **Kwakman, P.H., Te Velde, A.A., De Boer, L. et al.:** Two major medicinal honeys have different mechanisms of bactericidal activity. *PLoS ONE*, 6; 2011: e17709.
23. **Lemp, M.A.:** Management of dry eye disease. *Am. J. Manag. Care*, 14, 2008, S88–S101.
24. **Leong, A.G., Herst, P.M., Harper, J.L.:** Indigenous New Zealand honeys exhibit multiple anti-inflammatory activities. *Innate Immun*, 18; 2012: 459–466.

25. **Majumdar, S., Srirangam, R.** Potential of the bioflavonoids in the prevention/treatment of ocular disorders. *J Pharm Pharmacol*, 62; 2010: 951–965.
26. **Mansour, A.M.** Epithelial corneal oedema treated with honey. *Clin Experiment Ophthalmol*, 30; 2002: 149–150.
27. **Mansour, A.M., Zein, W., Haddad, R. et al.:** Bullous keratopathy treated with honey. *Acta Ophthalmol Scand*, 82; 2004: 312–313.
28. **Miller, D., Flynn, P.M., Scott, I.U. et al.:** In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. *Arch Ophthalmol*, 124; 2006: 479–483.
29. **Miyanaga, M., Nejima, R., Miyai, T. et al.:** Changes in drug susceptibility and the quinolone-resistance determining region of *Staphylococcus epidermidis* after administration of fluoroquinolones. *J Cataract Refract Surg*, 35; 2009: 1970–1978.
30. **Mozherenkov, V.P., Prokofjeva, G.L.** Apiterpiia glaznykh zabolevanii. Apitherapy of eye diseases. *Vestn Oftalmol*, 107; 1991: 73–75.
31. **Okuda, J., Miwa, I., Inagaki, K. et al.:** Inhibition of aldose reductases from rat and bovine lenses by flavonoids. *Biochem Pharmacol*, 31; 1982: 3807–3822.
32. **Park, S.H., Lim, J.A., Choi, J.S. et al.:** The resistance patterns of normal ocular bacterial flora to 4 fluoroquinolone antibiotics. *Cornea*, 28; 2009: 68–72.
33. **Rhone, M., Basu, A.** Phytochemicals and age-related eye diseases. *Nutr Rev*, 66; 2008: 465–472.
34. **Sethi, H.S., Rai, H.K.** Bullous keratopathy treated with honey. *Acta Ophthalmol Scand*, 83; 2005: 263–263.
35. **Shimizu, M., Ito, T., Terashima, S. et al.:** Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids. *Phytochemistry*, 23; 1984: 1885–1888.
36. **Shimmura, S., Shimazaki, J., Tsubota, K.** Results of population-based questionnaire on the symptoms and lifestyles associated with dry eye. *Cornea*, 18; 1999: 408–411.
37. **Tonks, A.J., Dudley, E., Porter, N.G. et al.:** A 5.8-kDa component of manuka honey stimulates immune cells via TLR4. *J Leukoc Biol*, 82; 2007: 1147–1155.
38. **Tsai, T.H., Chen, W.L., Hu, F.R.** Comparison of fluoroquinolones: cytotoxicity on human corneal epithelial cells. *Eye*, 24; 2010: 909–917.
39. **Uwaydat, S., Jha, P., Tytarenko, R. et al.:** The use of topical honey in the treatment of corneal abrasions and endotoxin-induced keratitis in an animal model. *Curr Eye Res*, 36; 2011: 787–796.
40. **van den Berg, A.J., van den Worm, E., van Ufford, H.C. et al.:** An in vitro examination of the antioxidant and anti-inflammatory properties of buckwheat honey. *J Wound Care*, 17; 2008: 172–178.
41. **Varma, S.D., Kinoshita, J.H.** Inhibition of lens aldose reductase by flavonoids – their possible role in the prevention of diabetic cataracts. *Biochem Pharmacol*, 25; 1976: 2505–2513.
42. **Varma, S.D., Mizuno, A., Kinoshita, J.H.** Diabetic cataracts and flavonoids. *Science*, 195; 1977: 205–206.
43. **Vikram, A., Jayaprakasha, G.K., Jesudhasan, P.R. et al.:** Suppression of bacterial cell–cell signalling, biofilm formation and type III secretion system by citrus flavonoids. *J Appl Microbiol*, 109; 2010: 515–527.
44. **Vit, P., Jacob, T.J.** Putative anticataract properties of honey studied by the action of flavonoids on a lens culture model. *J Health Sci*, 54; 2008: 196–202.
45. **West, E.S.B., A, McDonnell, P.J., Tielsch, J.M. et al.:** The increase of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology*, 112; 2005: 1388–1394.
46. **Zou, Y., Chiou, G.C.** Apigenin inhibits laser-induced choroidal neovascularization and regulates endothelial cell function. *J Ocul Pharmacol Ther*, 22; 2006: 425–430.

## VYJÁDŘENÍ REDAKČNÍ RADY

Článek „Možnosti využitia včelieho medu v oftalmológii“, autorů Majtánová N. a kol. predstavuje prvni seznámení odborné veřejnosti s použitím medu v oftalmologii.

Po náročném oponentním řízení je práce bez faktických chyb, nicméně má spíše populárně-naučný charakter. Práce v odborném periodiku je informativní a nemá doporučující charakter. Skutečné zavedení medu do léčby očních chorob by mělo být podpořeno dostatečně velkou randomizovanou studií.