

GALANTAMIN A JEHO ÚLOHA V LÉČBĚ KOGNITIVNÍCH FUNKCÍ

souborný článek

Roman Jirák

Psychiatrická klinika 1. lékařské fakulty, Univerzita Karlova v Praze a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Kontaktní adresa:

doc. MUDr. Roman Jirák, CSc.
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Praha
Ke Karlovu 11
128 05 Praha 2
e-mail: roman.jirak@vfn.cz

Podpořeno výzkumným záměrem
Prvouk – P26/LF1/4

SOUHRN

Jirák R. Galantamin a jeho úloha v léčbě kognitivních funkcí

Galantamin je alkaloid z některých druhů sněženek a narcisů, pro terapeutické využití je vyráběn synteticky. Je to inhibitor mozkových acetylcholinesteráz a navíc allosterický modulátor nikotinových receptorů, zvyšující jejich citlivost k acetylcholinu. Má také neuroprotektivní působení. Inhibitory mozkových cholinesteráz jsou užívány k léčbě Alzheimerovy choroby ve stadiu demence. Acetylcholinergní systém je první porušený neurotransmiterový systém u Alzheimerovy choroby. Jsou popsány i efekty galantaminu u jiných typů demencí.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, demence, farmakoterapie demencí, galantamin, inhibitory acetylcholinesteráz.

SUMMARY

Jirák R. Galantamine and his role in the treatment of cognitive functions

Galantamine is the alkaloid from some kinds of snowdrops and daffodils; for therapeutical use it is produced synthetically. Galantamine is the inhibitor of brain acetylcholinesterases and moreover the allosteric modulator of nicotinic receptors, enhancing their sensitivity to acetylcholine. It has also a neuroprotective effect. The brain acetylcholinesterase inhibitor are used in the therapy of Alzheimer's disease in the stadium of dementia. Acetylcholinergic system is the first disturbed neurotransmitter system in Alzheimer's disease. There are described also the effects of galantamine in some other types of dementia.

Key words: Acetylcholinesterase inhibitors, Alzheimer's disease, dementia, galantamine, pharmacotherapy of dementia.

ÚVOD

Galantamin je v současnosti jedno ze základních léčiv Alzheimerovy choroby. Alzheimerova choroba je závažná neurodegenerativní choroba, manifestující se v pozdějších stádiích syndromem demence a končící letálně. Alzheimerovu chorobu lze rozdělit na tři stadia: Preklinické (asymptomatické) stadium může trvat až 20 let před objevením se prvních příznaků. Vyznačuje se ukládáním patického proteinu amyloidu-beta v extracelulárních prostorech mozkového kortexu ve formě tzv. plak. Tyto útvary

jsou detekovatelné pomocí metody pozitronové emisní tomografie (PET) při použití látek vážících se na beta-amyloid. Další stadium Alzheimerovy choroby představuje tzv. amnestická forma mírné poruchy poznávacích funkcí (mild cognitive impairment), při které dochází k poruše epizodické složky paměti (paměť na události a prožitky). Porucha paměti však nepřesahuje (měřeno výkonovými paměťovými testy) 1,5 směrodatné odchytky paměťového výkonu určité věkové skupiny. Nedochozí k podstatné

poruše aktivit denního života, postižený je schopen normálního samostatného fungování. Pak následuje stadium demence, které končí letálně.

U Alzheimerovy choroby je nacházeno více typů neurodegenerativních změn, které spolu souvisejí. Kromě uvedené tvorby a ukládání amyloidu-beta se uplatňuje toxický vliv oligomerů amyloidu-beta (krátké částice, které vznikají před vytvořením fibril AB), degenerace neuronálního tau-proteinu se vznikem tzv. neurofibrilárních tanglů (klubek) s následnou apoptózou neuronů, oxidativní stres z nadměrné tvorby a uvolnění volných kyslíkových a dusíkových radikálů, poškození mitochondrií s následným energetickým deficitem neuronů, snížená tvorba nervových růstových faktorů, uvolnění zánětlivých cytokinů se vznikem sterilního zánětu, toxicita excitačních aminokyselin a další faktory. Důsledkem toho je pak snížení neuronální plasticity – schopnosti vytvářet nové synapse, nové neuronální okruhy, a toto představuje substrát vlastního syndromu demence. Na vzniku choroby se podílejí genetické rizikové faktory, faktory zevního prostředí, věk (prevalence roste s věkem). Komplexní etiopatogeneze AD zatím známa není, a proto nejsme schopni tuto nemoc kauzálně léčit.

Jedním z patogenetických faktorů AD je i neurotransmiterový deficit – již od časných stadií je zjišťována porucha centrální acetylcholinergní transmise. V mozkových acetylcholinergních neuronech (zejména těch, které projikují do kortexu z nucl. Basalis Meynerti a které tvoří asociační vlákna) je nedostatečná tvorba a uvolňování acetylcholinu. Acetylcholin vzniká z acetyl-koenzymu A a cholinu prostřednictvím enzymu cholinacetyltransferázy. Tento enzym je u AD deficitní, Acetyl-koenzym A je méně tvořen v poškozených mitochondriích. Cholin

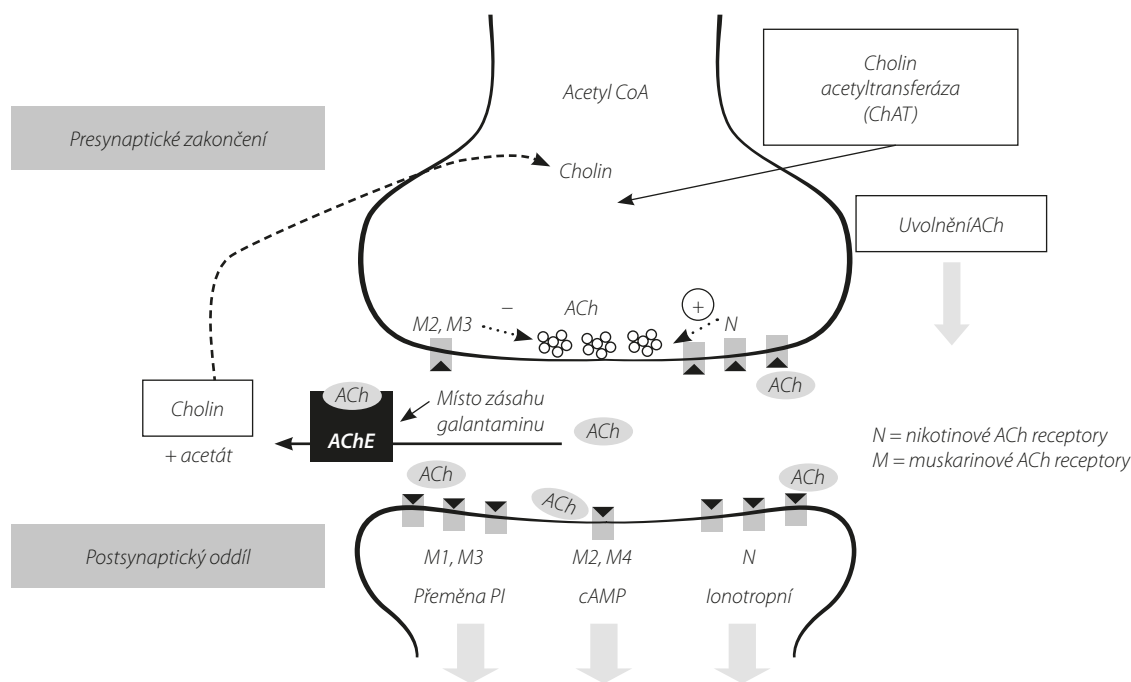
se dostává do neuronů prostřednictvím vysokoafinitního zpětného vychytávání; tento mechanismus závisí na činnosti (firingu) neuronů. Dochází k tomu, že je do synaptické štěrbině uvolněno málo acetylcholinu k vazbě na pre-I postsynaptické muskarinové a nikotinové receptory. V synaptické štěrbině je acetylcholin odbouráván enzymy acetylcholinesterázami a v malé míře i butyrylcholinesterázami na cholin a kyselinu octovou.

Zablokováním acetylcholinesteráz i butyrylcholinesteráz se zvýší počet molekul acetylcholinu k vazbě na své receptory. Proto jsou k léčbě AD používány inhibitory mozkových acetylcholinesteráz (AChE-I). Tyto látky musejí dobře procházet hematoencefalickou bariérou, ovlivňovat obě formy mozkových acetylcholinesteráz (formu G4 a G1 – G4 je při nepřítomnosti AD majoritní, u Alzheimerovy choroby stoupá počet jinak minoritní formy G1), nesmějí výrazněji ovlivňovat periferní cholinesterázy.

Z těchto látek jsou v ČR a většině zemí světa používány donepezil, galantamin a rivastigmin (poslední inhibuje také butyrylcholinesterázy). Tyto látky, jejichž užití je založeno na důkazech, nevyléčí Alzheimerovu chorobu, ale zpomalí průběh demence, prodlouží lehká stadia demence na úkor těžkých stadií, spojených s nesoběstačností, nízkou úrovní kvality života a často s institucionalizací pacienta.^{4,11,17}

PŮSOBNÍ GALANTAMINU

Galantamin je alkaloid, získaný původně z některých druhů sněženek a narcisů. Je to reverzibilní, kompetitivní inhibitor acetylcholinesteráz. Navíc allostericky moduluje pre- i postsynaptické receptory.²⁵ Galantamin také působí



Obr. 1. Cholinergní synapse v CNS

Tab. 1. Farmakologické vlastnosti inhibitorů cholinesteráz

Inhibitor	IC ₅₀ AChE	IC ₅₀ BuChE	Poměr IC ₅₀ pro AChE a BuChE inhibici	Testovaná tkáň
Donepezil ²²	0,0057	7,14	1252	mozek + plazma potkana
Galantamin ²³	0,92	12,1	13	mozek + plazma potkana
Galantamin ²⁴	0,35	18,6	53	lidské erytrocyty + plazma
Rivastigmin ²⁵	42	54	1,3	mozek + plazma potkana

neuroprotektivně proti toxicitě AB a proti oxidativnímu stresu – toto je však připisováno všem AChE-I jako class-efekt.¹⁶ U galantaminu bylo zjištěno, že snižuje tvorbu volných kyslíkových radikálů jednak inhibicí mozkových acetylcholinesteráz, jednak allosterickou modulací alfa-7 podjednotek nikotinových acetylcholinergních receptorů – tímto druhým mechanismem dochází k indukci fosforylaseserinových-threoninových proteinkináz, ke stimulaci fosfoinozitin-3-kinázy a tím ke zvýšení exprese antiapoptotického faktoru Bcl-2. Touto neuroprotektivní kaskádou ovlivňuje galantamin toxicitu řady látek, jako je amyloid beta, peroxid vodíku, glutamát, nedostatek glukózy. Působí i protizánětlivě imunomodulací a snížením uvolňování zánětlivých cytokinů. Galantamin působí protektivně proti poruchám membránové fluidity a mitochondriálního membránového potenciálu.¹⁸ Při experimentálních studiích in vitro s mozky potkanů vystavených ischemii – reperfuzi byl zjištěn protektivní efekt galantaminu vůči hypoxii a hypoglykémii. Galantamin snižuje tvorbu inducibilní syntázy oxidu dusnatého (iNOS) a tím produkcí oxidu dusnatého (NO).⁵ Ve studii Melo et al., kde byly použity izolované neurony potkanů a inkubovány společně s AB₄₀₋₄₂, docházelo k velké produkci volných kyslíkových radikálů a k lipoperoxidaci. Při současné inkubaci s galantaminem k této nadprodukcii nedocházelo. Inkubace s AB₄₀₋₄₂ vede k depleci glutathionu a následně depleci glutathionperoxidázy, přirozeného enzymu likvidujícího volné radikály. Galantamin působí proti depleci glutathionu.¹³ Studie na transgenních myších, jejichž mozky produkují AB₄₀₋₄₂, ukázaly, že myši léčené galantaminem dosahovaly lepších výsledků ve výkonových testech, a post mortem byla zjišťována podstatně menší hustota

amyloidních plaků.² Na tkáňových kulturách bylo zjištěno, že galantamin snižuje v závislosti na koncentraci agregaci AB₄₀₋₄₂ a výrazně snižuje apoptózu působenou tímto patickým proteinem.¹² Experimentální práce také prokázala, že galantamin brání tvorbě beta-závitů (beta-skládaných listů) amyloidu beta, konformační abnormality, která se vyskytuje u Alzheimerovy choroby.⁷ V experimentu provedeném na zdravých myších bylo zjištěno, že při podávání galantaminu ve srovnání s neléčenými zvířaty signifikantně rostla výkonnost v Morrisově vodním bludišti, ale také rostla tělesná váha. Toto trvalo do 150. dne života, kdy bylo dosaženo maximálního výkonu, pak však váha i výkonnost počala klesat. Z tohoto experimentu autoři usuzují, že není vhodné podávat inhibitory mozkových acetylcholinesteráz pro zlepšení kognitivního výkonu zdravým lidem.¹⁰

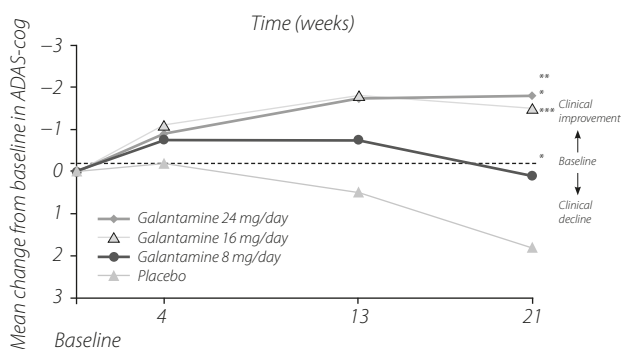
FARMAKOKINETIKA GALANTAMINU

Galantamin se velmi dobře vstřebává při perorálním podání, jeho biologická dostupnost je 85–100 %. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo do 2 hodin po podání. Jídlo poněkud zpomaluje vstřebávání. Po vstřebávání se pouze málo váže na krevní bílkoviny. U galantaminu téměř nehraje roli first-pass efekt. Galantamin přechází difuzí do tkání včetně mozkové tkáně, biologická dostupnost je velmi dobrá. Odbourávání galantaminu probíhá v játrech pomocí cytochromu P450 – enzymů CYP2D6 a CYP3A4. Část se vylučuje v nezměněné formě močí – do 25 %, ostatní podíl se vylučuje ve formě metabolitů převážně močí. Biologický poločas vyloučení z organismu je 6–8 hodin.^{4,9,14} Ve studii Wattmo et al. byl zjištěn vztah mezi koncentrací galantaminu a body mass indexem nebo tělesnou váhou jen u mužů, nikoli u žen.²⁰ V současnosti je preferována forma galantaminu s postupným uvolňováním, která se podává v dvojnásobné dávce jedenkrát denně.¹⁶

Galantamin je v klinickém použití podáván per os a dávka je titrována: první měsíc je podáváno 2krát d. 4 mg, druhý měsíc 2krát d. 8 mg, třetí měsíc a dále 2krát d. 12 mg. V praxi je však používána forma s prodlouženým uvolňováním, u které se podává první měsíc 8 mg 1 × d., druhý měsíc 16 mg 1krát d., třetí měsíc a dále 24 mg/den.

UŽITÍ GALANTAMINU V LÉČBĚ ALZHEIMEROVY CHOROBY

Galantamin je určen pro léčbu lehké až středně těžké demence u Alzheimerovy choroby. Zdravotní pojišťovny



Graf 1. Důkazy klinické účinnosti galantaminu na kognitivní funkce **p* < 0,05; ****p* < 0,001 versus placebo. V časových obdobích před 21. týdnem by mohly být pozorovány signifikantní léčebné rozdíly. Nebylo to však uvedeno v publikaci těchto údajů. Tariot et al.²¹

ČR vymezují toto rozmezí hodnotami testu MMSE (Mini-Mental State Examination) hodnotami 25–13 bodů. Účinnost galantaminu u Alzheimerovy choroby ve stadiu demence byla prověřena řadou rozsáhlých multicentrických, randomizovaných, placebem kontrolovaných studií. Byl prokázán příznivý efekt nejen na kognitivní funkce, ale také na aktivity denního života i behaviorální a psychologické příznaky demence. Tolerance přípravku je dobrá. Absolutní kontraindikace představují (shodně jako u dalších inhibitorů mozkových cholinesteráz) akutní vředová gastroduodenální choroba a těžší převodní poruchy srdce). U galantaminu je třeba dát pozor na jeho možný bradykardizující efekt. U pacientů s hodnotami MMSE 17–13 bodů lze s výhodou kombinovat galantamin s memantinem. Galantamin neprokázal dostatečný efekt u lehkých poruch poznávacích funkcí, ale u rozvinutých demencí ano.^{4,8,9,11,16,17} Studie SERAD hodnotila efekt galantaminu u těžkých forem demence na podkladě Alzheimerovy choroby. I zde se prokázal dobrý klinický efekt galantaminu v ovlivnění kognitivních i nekognitivních funkcí.³

UŽITÍ GALANTAMINU V DALŠÍCH INDIKACÍCH

Galantamin byl také zkoušen v rozsáhlých studiích u vaskulárních demencí i smíšených alzheimerovsko-vaskulárních demencí. Je předpokládáno, že vaskulární faktory hrají důležitou roli i při vzniku Alzheimerovy choroby. Bär et al. provedli studii, ve které měřili vasomotorickou reaktivitu po expozici CO₂ u lidí trpících Alzheimerovou chorobou a vaskulární demencí podmíněnou mikroangiopatií. Použili metody transkraniální Dopplerovy sonografie a infračervené spektroskopie (stanovení oxidovaného a deoxygenovaného hemoglobinu ve frontálním laloku). Měření bylo provedeno u neléčených pacientů a zjištěno, že Dopplerova sonografie vykazovala patologické změny jak u Alzheimerovy choroby, tak u vaskulárních demencí, zatímco infračervená spektroskopie zjističila patologické změny pouze u vaskulárních demencí. Vyšetření bylo zopakováno po pětítýdenním podávání galantaminu a bylo konstatováno, že patologické hodnoty měření se normalizovaly na úroveň věkově odpovídajících

zdravých kontrolních osob.¹ Wang et al. popsali u lidí trpících vaskulární demencí centrální cholinergní deficit, s odpovídajícím nálezem v likvoru. Postulovali hypotézu, že inhibitory mozkových acetylcholinesteráz zlepšují projevy vaskulárních demencí prostřednictvím cholinergní protizánětlivé cesty, kdy eferentní vagové signály potlačují uvolnění prozánětlivých cytokinů a potlačují zánět, ale je pravděpodobná také účast regulace oxidativního stresu a energetického metabolismu a zmírnění apoptotických mechanismů.¹⁹ Byla provedena řada klinických studií, které prokázaly dobrý efekt galantaminu u vaskulárních demencí. Např. studie Erkinjunnti et al. prokázala u pacientů trpících vaskulární demencí signifikantní zlepšení v kognitivní škále ADAS_{cog} (P = 0,0001) a ve škále zátěže pečovateli CIBIC-plus (p = 0,001) oproti skupině osob léčených placebem po 6 měsících léčby galantaminem. Statisticky významného zlepšení bylo rovněž dosaženo v aktivitách denního života a v behaviorálních symptomech demence.⁶ Zdravotní pojišťovny ČR nehradí léčbu vaskulárních demencí galantaminem.

Velmi netypickou indikací galantaminu vyzkoušeli Pohanka et al. v experimentu na myších. Pokoušeli se využít protizánětlivých a neuroimunomodulačních vlastností galantaminu k léčbě tularemie. Galantamin statisticky významně změnil imunitní odpověď up-regulací interferonu-gamma a down-regulací interleukinu-6. Došlo k remisi určitých patologických změn, hlavně nefropatií, a ke snížení mortality.¹⁵

ZÁVĚR

Galantamin je i navzdory době, po kterou je klinicky užíván, stále dobré a perspektivní léčivo pro terapii demencí na podkladě Alzheimerovy choroby, smíšených alzheimerovsko-vaskulárních demencí i u demencí s Lewyho tělisky. Je to léčivo se širším spektrem účinku, než je pouze inhibice mozkových acetylcholinesteráz, významné je jeho neuroprotektivní a protizánětlivé působení. Představuje lék volby v první linii léčby uvedených chorob.

Zkratky: AB – amyloid-beta; AD – Alzheimerova choroba; AChE – acetylcholinesterázy; AChE-I – inhibitory acetylcholinesteráz.

LITERATURA

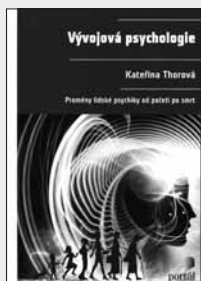
1. Bär K-J, Boettger MK, Seidler N, Mentzel HJ, Terborg C, Sauer H. Influence of galantamine on vasomotor reactivity in Alzheimer's disease and vascular dementia due to cerebral microangiopathy. *Stroke*, 2007, 38: 3186–3192.
2. Bhattacharya S, Haertel C, Maelicke A, Montag D. Galantamine slows down plaque formation and behavioral decline on the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *PLoSOne* 2014 Feb, 21, 9 (2): e89454.
3. Burns A, Bernabei R, Bullock R, Cruz-Jentoft AJ, Frölich L, Hock C, Raivio M, Triau E, Vandewoude M, Wimo A, Came E, Van Baelen B, Hammond GI, Vano Oene JC, Schwalen S. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009; Jan, 8 (1): 39–47.
4. Cibičková L, Palička V. Galantamin v terapii Alzheimerovy choroby. *Čes Ger Rev* 2005; 3(2): 34.
5. Egea J, Martin-de-Saavedra MD, Parada E, Romero A, Del Barrio L, Rosa AO, García AG, López MG: Galantamine elicits neuroprotection by inhibiting iNOS, NADPH oxidase and ROS in hippocampal slices stressed with anoxia/reoxygenation. *Neuropharmacology* 2012; Feb, 62 (2): 1082–1090.
6. Erkinjunnti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Chandrasekar Rao VD. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular

- dinase: a randomised trial. *The Lancet* 2002; 359 (9314): 1283–1290.
7. Hernández-Rodríguez M, Correa-Basturo J, Benitez-Cardosa CG, Resendiz-Albor AA, Rosales-Hernández MC. In silico and in vitro studies in the role of Cu²⁺ and galanthamine as the limiting step in the amyloid beta (1–42) fibrillation process. *Protein Sci* 2013; Oct, 22(10): 1320–1335.
 8. Herrmann N, Lanctot KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian consensus conference on the diagnosis and treatment of dementia 2012. *Alzheimer's Research and Therapy* 2013; 5 (Suppl. 1): 55–62.
 9. Krejčová G, Ševelová L. Současné poznatky o galantaminu, reverzibilním inhibitoru acetylcholinesterázy. *Vojenské zdravotnické listy*, 2003, 72(1): 37–44.
 10. Kumari BN, Yellama K. Prolonged effects of an anti-Alzheimer's drug, galantamine hydrobromide on morphometric and behavioural aspects of albino mice. *RRJZS*, 2013, 1(2): 1–6.
 11. LeePh, Hsiung G-RR, Seitz D, Gill SS, Rochon PA. Cholinesterase inhibitors. *BCM J* 2011; 53 (8): 404–408.
 12. Matharu B, Gibson G, Parsons R, Huckerby TN, Moore SA, Cooper LJ, Milichamp R, Allsop D, Austen B. Galantamine inhibits beta-amyloid aggregation and cytotoxicity. *J Neurol Sci* 2009; May 15, 280 (1–2): 49–58.
 13. Melo JB, Sousa C, Garcão P, Oliveira CR, Agostinho P. Galantamine protects against oxidative stress induced by amyloid-beta peptide in cortical neurons. *Eur J Neurosci* 2009; Feb, 29 (3): 455–464.
 14. Piotrovsky V, Van Peer A, Van Osselae ER n, Armstrong M, Aerssens J: Galantamine population pharmacokinetics in patients with Alzheimer's disease: modeling and simulations. *J Clin Pharmacol* 2003; May, 43 (5): 514–523.
 15. Pohanka M, Pavlis O, Pikula J. Galantamine effect on tularemia pathogenesis in a BALB/c mouse model. *Iran Biomed J* 2012; 16 (3): 156–161.
 16. Seltzer B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 2010, 5: 1–6.
 17. Švestka J. Galantamin – duální kognitivum s neuroprotektivním účinkem Update. *Psychiatrie, Praha: Tigis*; 2005, 8 (4): 304–314.
 18. Tsvetkova D, Obreshkova D, Zheleva-Dimitrova D, Saso L. Antioxidant activity of galantamine and some of its derivatives. *Curr Med Chem* 2013; 20 (36): 4595–4608.
 19. Wang J, Zhang H-y, Tang X-c. Cholinergic deficiency involved in vascular dementia: possible mechanism and strategy of treatment. *Acta Pharmacologica Sinica* 2009; 30: 879–888.
 20. Wattmo C, Jedenius E, Blennow K, Wallin AK: Dose and plasma concentration of galantamine in Alzheimer's disease – clinical application. *Alzheimer Res Ther* 2013; Jan, 5 (1): 2, doi. 10.1186/alzrt156.eCo.
 21. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P et al. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *The Galantamine USA-10 Study Group. Neurology* 2000; Jun 27; 54 (12): 2269–2276.
 22. Rogers et al. In Cholinergic basis for Alzheimer therapy. Boston, Basel, Berlin: Birkhäuser; 1991: 314–320.
 23. Bores GM, Huger FP, Petko W, Mutlib AE et al. Pharmacological evaluation of novel Alzheimer's disease therapeutics: acetylcholinesterase inhibitors related to galanthamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; May, 277 (2): 728–738.
 24. Thomsen T, Kaden B, Fischer JP, Bickel U et al. Inhibition of acetylcholinesterase activity in human brain tissue and erythrocytes by galanthamine, physostigmine and tacrine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29 (8): 487–492.
 25. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. *Clinical Impact for the treatment of Alzheimer's disease. CNS Drugs* 1999; 12: 307–323.

Kateřina Thorová

VÝVOJOVÁ PSYCHOLOGIE

Proměny lidské psychiky od početí po smrt



Publikace podává srozumitelný výklad vývoje člověka napříč celým životním cyklem. Zachycuje proměny lidské psychiky a chování od početí a prenatálního života až po umírání a smrt. Pohled na vývoj člověka je pojet moderně a vysoce aktuálně, témata jsou předkládána v nových kontextech. V první polovině knihy najdeme podrobně zpracovaný vývoj sociální interakce, morálky, osobnosti, myšlení a řeči. Jedna z kapitol je věnována rozdílům mezi pohlavími. Druhá polovina knihy se zaměřuje na dílčí vývojová období. Zpracovány byly nové poznatky z neuropsychologie, genetiky a epigenetiky, zajímavé jsou

výsledky výzkumů deklarující až těžko uvěřitelné kojenecké schopnosti zachytitelné jen díky moderním technologiím. Pozornost je věnována mj. rodičovství osob stejného pohlaví, detailně je rozpracována kapitola týkající se umírání a smrti. Publikace se opírá o vědecké poznatky, je bohatě vybavena odkazy na českou i zahraniční literaturu, rekapituluje kritické názory a snaží se čtenáře nasměrovat k otevřenému myšlení. Poukazuje na rozdílnost různých pohledů, varuje před přílišnou unifikací a stereotypizací, věnuje se různým mylným přesvědčením a mýtům. Kniha ilustruje zajímavost a pestrost oboru, svou názorností a příklady ze života dokáže upoutat i zájem laiků.

899 Kč, Portál, 575 stran, černobíle, 155 × 230 mm, vázané

Objednávky: Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5, tel.: 257 326 178, e-mail: objednavky@galen.cz

Přímý prodej: Zdravotnická literatura, Lípová 6, 120 00 Praha 2, tel.: 224 923 115