

### Obsah

Novinky v terapii HIV/AIDS infekce – 2. část .....	1	Sibutramin – bezpečnostní rizika .....	3
--	---	--	---

## NOVINKY V TERAPII HIV/AIDS INFEKCE

### 2. ČÁST

#### Nové antiretrovirové léky

Vývoj nových antiretrovirových léků probíhá buď již v existujících třídách (NRTI, NNRTI, PI, IF) nebo v oblasti nových tříd, což jsou léčiva, která působí v dosud nepoužitých místech replikačního cyklu viru, jako jsou inhibitory vstupu, inhibitory integrázy, inhibitory maturace<sup>13/</sup>. Tyto nové léky mají především vysokou virologickou účinnost u multirezistentních pacientů, dále by měly splňovat kritéria lepší bezpečnosti léčby a respektovat požadavky správné adherence.

#### Nový nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy (NNRTI)

**Etravirin** (INTELENCE 100 mg, por tbl nob) se váže přímo na reverzní transkriptázu HIV-1 a blokuje RNA-dependentní a DNA-dependentní DNA polymerázovou aktivitu tím, že naruší katalytické místo enzymu. *Etravirin* si zachovává účinnost proti kmenům HIV-1 rezistentním k NRTI i NNRTI a/nebo inhibitorům proteázy. Studie DUET 1 a 2, které potvrdily dobrou účinnost přípravku, se zaměřily i na výskyt nežádoucích účinků (vyrážka, průjem). *Etravirin* je metabolizován CYP3A4, CYP2C9 a CYP2C19, je třeba brát v úvahu interakci s jinými léčivými přípravky. Doporučená je kombinace s darunavirem potencovaným ritonavirem. Přípravek je již registrovaný v ČR centralizovaným postupem EU. Koncem roku 2009 by měl přípravek rozšířit terapeutické spektrum i u nás. Během několika let by měly být ukončeny studie s TMC 258 - NNRTI, kde se také předpokládá dobrá účinnost na rezistentní varianty viru.

#### Inhibitory vstupu

Vstup HIV-1 do cílové hostitelské buňky je první fází replikačního cyklu viru. Vývoj inhibitorů vstupu představuje novou skupinu chemicky odlišných komponent, jejichž cílem jsou proteiny a receptory buněk hostitele. Jde o víceúrovňový proces, který zahrnuje interakci virového obalového proteinu gp120 se specifickým receptorem hostitelské buňky - CCR5 nebo CXCR4. Po vazbě gp120 na některý z receptorů dojde ke splynutí buněčné membrány s obalem viru. Většina kmenů HIV-1 používá ke vstupu do buňky receptor CCR5 (CCR5 – tropní virus – R5). CXCR4 – tropní virus (X4) využívá receptoru CXCR4. Některé viry mohou mít i duální tropismus (R5/X4). Na začátku HIV infekce převládá R5, při dlouhodobé léčbě postupně přibývá populace X4, což bývá spojeno i s progresí nemoci.

Bylo testováno několik nízkomolekulárních inhibitorů CCR5 (*aplavirok*, *vikrivirok*, *maravirok*), které jsou vysoce účinné in vitro proti širokému počtu kmenů HIV-1 všech dosud

známých subtypů. Nejsou účinné proti virům, které využívají receptor CXCR4. Proto před zahájením terapie je nutné provést u pacienta test tropismu viru - Trofile™ Assay, který je zatím prováděn v laboratoři v USA, v ČR zajišťuje logistickou stránku vyšetření evropská laboratoř Parexcel. *Maravirok* (CESENTRI portbl flm) byl schválen v roce 2007 FDA (Food and Drug Administration) i EMEA a od března 2009 významně rozšířil terapeutické spektrum záchranné terapie i u nás. In vitro nebyl popsán antagonismus s ostatními antiretrovirovými a v klinických studiích MOTIVATE 1 a 2 byla jeho účinnost úspěšně zhodnocena.

Vývoj *aplaviroku* byl v současnosti zastaven pro významnou hepatotoxicitu. *Vikrivirok* byl z počátku spojován s výskytem lymfomu, ale následné klinické studie se snížením dávek (ACTG 5211 – AIDS Clinical Trial Group) přinesly velmi povzbudivé výsledky.

#### Inhibitory integrázy

Integráza je enzym, který řídí integraci virové DNA do genu hostitelské buňky. Neexistuje lidský enzym podobný integráze, blokáda tohoto enzymu probíhá tedy pouze ve virem infikované buňce. Tento proces má tři fáze. Nejprve dojde k přípravě preintegračního komplexu, ve druhé fázi jsou připraveny tři konce DNA, a posledním krokem je transfer řetězce do buněčného jádra – to je ireverzibilní krok. Inhibitory integrázy blokují poslední ireverzibilní fázi procesu, a tak virová DNA zůstává v cirkulární formě a replikace HIV se zastaví.

*Raltegravir* (ISENTRESS 400 mg, por tbl flm) je prvním lékem této skupiny, byl registrován FDA a EMEA v roce 2007 a v současnosti je již dostupný i pro naše pacienty. Na základě klinických studií (BENCHMARK 1 a 2) byla prokázána vysoká aktivita proti HIV i u multirezistentních pacientů, lze jej dobře kombinovat s ostatními antiretrovirovými, nevznikají ani významné lékové interakce, protože není metabolizován přes jaterní cytochromový systém. Je určen pro „záchrannou léčbu“. Druhým integrázovým inhibitorem je GS-9137 (JTK 303), u kterého byly předběžně potvrzeny nadějně výsledky, dobrá snášenlivost a synergie s ostatními antiretrovirovými léky, zařazení do léčebných schémat se ještě neočekává.

#### Inhibitory maturace

První v této nové třídě je *bevirimat* (PA – 457). Zasahuje do průběhu tvorby gag proteinu inhibicí konverze capsidového prekurzoru (p25) na zralý capsidový protein (p24). Výsledkem je defektní jádrová kondenzace a uvolnění neinfekčních virových partikulí z HIV-1 infikovaných buněk, a tím je zablokováno šíření infekce do nových hostitelských buněk. *Bevirimat*

mat se zkouší u naivních pacientů i u pacientů s dlouhodobou léčebnou zkušeností a předpokládá se, že vzhledem k novému mechanismu účinku by měl být účinný i u multirezistentních variant viru. Zařazení do terapeutického spektra se v dohledné době neočekává.

### Organizace léčebně preventivní péče pro HIV/AIDS pacienty v ČR

Pacientům s HIV/AIDS infekcí je poskytována komplexní zdravotní péče v 7 regionálních AIDS centrech, která jsou zřizována při infekčních klinikách či krajských infekčních odděleních (Praha, Brno, Ostrava, Plzeň, Ústí n/Labem, Hradec Králové, České Budějovice). Řídicím pracovištěm a metodickým vedením je pověřeno AIDS centrum FN Na Bulovce v Praze.

Odběr krve na průkaz HIV protilátek smí být proveden v kterémkoliv zdravotnickém zařízení, ale vždy jen se souhlasem klienta. V případě identifikace HIV pozitivitu je povinností laboratoře, která krev vyšetřila, ověřit pozitivní nález v Národní referenční laboratoři pro AIDS (NRL AIDS) ve Státním zdravotním ústavu v Praze. Po konfirmaci pozitivního nálezu je lékař, který indikoval odběr vyšetření HIV protilátek, telefonicky informován NRL o pozitivním nálezu u pacienta. Lékař podá pacientovi první informaci a bezprostředně je povinen odeslat pacienta do některého z AIDS center (nemusí být respektována regionální příslušnost). Lékař AIDS centra přebírá veškerou zdravotní péči, doplňuje tedy i práci praktického lékaře. K dispozici má konzultanty ze všech potřebných lékařských odborností, zajišťuje tedy veškerou péči, včetně pracovních neschopností, invalidních důchodů apod.

Pokud HIV klient vyhledá zdravotní péči na jiném pracovišti, je povinen informovat ošetřující personál o své HIV pozitivitě a samozřejmě i kterýkoliv lékař je povinen mu péči v přiměřeném rozsahu poskytnout.

Pokud HIV pozitivní klient chce zůstat u svého praktického lékaře, který souhlasí, že bude pacientovi poskytovat běžnou zdravotní péči, doporučujeme konzultace s lékařem AIDS centra a vzájemnou informovanost. Terapeutické postupy týkající se HIV/AIDS infekce určuje v ČR pouze lékař AIDS centra, který retrovirové léky smí jako jediný předepisovat. Dispenzarizace HIV pozitivních pacientů ve vybraném AIDS centru je povinná dle zákona č. 258/2000 Sb. Organizace práce a terapeutické postupy jsou ve všech AIDS centrech shodné. V ČR jsou platné doporučené terapeutické postupy vytvořené „Terapeutickou skupinou Národní komise pro řešení problematiky HIV/AIDS v ČR“<sup>11</sup>, které vycházejí z doporučení WHO či terapeutických postupů evropských nebo amerických i z vlastní zkušenosti vedoucích lékařů AIDS center. Specifikou pražského AIDS centra je péče o HIV pozitivní gravidní ženy z celé ČR, které jsou po dobu těhotenství zařazeny do příslušných profylaktických programů, které snižují pravděpodobnost přenosu HIV infekce z matky na dítě až na 5 %. Matka porodí císařským řezem, nekojí a její dítě zůstává v péči AIDS centra do 18 měsíců věku, kdy se definitivně prokáže, zda je HIV negativní či pozitivní.

Povinnost HIV pozitivních osob informovat o HIV pozitivitě platí také v případech, kdy hrozí nakažení jiné osoby (sexuální partneři, osoby v těsném kontaktu, např. při krvavých poraněních apod.). Důležitým úkolem AIDS center je poskytnutí ošetření a poradenství osobám, které mají podezření, že mohly být vystaveny expozici biologickému materiálu od HIV

pozitivní osoby (sexuální kontakt, poranění kontaminovaným předmětem apod.). U těchto osob je možno po zhodnocení události podat postexpoziční profylaxi (PEP), tj. podání antivirových léků, které jsou trvale pro tyto účely k dispozici v regionálních AIDS centrech.

### Závěr

Základním a nejpodstatnějším úskalím HAART - i přes stále zařazování nových, stále účinnějších léčebných přípravků – zůstává především nemožnost kompletní eliminace viru z organismu. Kauzální lék na HIV infekci neexistuje, HIV infekci dovedeme léčit, ale ne vyléčit. Proto výchova a preventivní programy by měly být i nadále prioritou.

### Literatura:

1. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 33: 1173-1180.
2. Finzi D, Blankson J, Siliciano J, et al. Latent infection of CD4 T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med* 1999; 5: 512-517.
3. Carpenter CCJ, Doschl MA, Hamer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: Updated recommendation of the International AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 1997; 277: 1962-1969.
4. Montaner JS, Harrigan PR, Jahne N, et al. Multiple drug rescue therapy for HIV-infected individuals with prior virologic failure to multiple regimen. *AIDS* 2001; 15: 61-69.
5. Eramova I, Matic S, Munz M, et al. HIV/AIDS treatment and care, Clinical protocols for the WHO European region: Copenhagen, WHO regional office for Europe, 2007.
6. Sande MA, Eliopoulos GM, Moellering, Gilbert DN. *The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy* 2008. 16th Edition, USA: ISBN 978-10930808-43-0.
7. McDermott AY, Terrin N, Wanke C, et al. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1662-1670.
8. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17: 2479-2486.
9. Murphy D, Marelich W, Hoffman D, et al. Predictors of antiretroviral resistance. *AIDS Care* 2004; 16: 471-484.
10. Laurence J. Immune restoration and HAART: new clinical and in vitro data. *AIDS Read* 2004; 14: 355-360.
11. Sedláček D, Staňková M, Machala L, et al. Komplexní postup antiretrovirové léčby osob infikovaných virem lidské imunodeficiency (HIV) v ČR. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2007; 13(1): 28-34.
12. Macher A, Thomas D, Paul S. Contraindicated antiretroviral drug combinations. *N J Med* 2003; 100(Suppl 9): 73-74.
13. HIV/AIDS Annual Update 2008; Clinical Care Options HIV 2008, LLC.

## SIBUTRAMIN – BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA

*Převzato z bulletinu Informační zpravodaj nežádoucí účinky léčiv, 3/2009, [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)*

Sibutramin je léčivá látka indikovaná k léčbě obezity. Mechanismus jejího účinku je založen na selektivní inhibici zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Sibutramin působí zvýšení pocitu sytosti a v důsledku toho vede k úbytku hmotnosti, tento účinek pravděpodobně podporuje i zvýšení termogeneze. V klinických studiích vedla léčba sibutraminem společně s dietními a režimovými opatřeními k úbytku hmotnosti o cca 4-5 kg po roce léčby oproti placebo. Pokles hmotnosti při léčbě sibutraminem je doprovázen i mírným zlepšením lipidového profilu a glykemické kontroly u diabetiků 2. typu. Dosud však nebyl prokázán vliv léčby sibutraminem na snížení výskytu kardiovaskulárních příhod a mortality.

V ČR jsou léčivé přípravky s obsahem sibutraminu registrovány pod obchodními názvy MERIDIA, LINDAXA, SIBUTRAL a SIBUTRAMIN-TEVA.

Sibutramin byl poprvé registrován v EU v lednu 1999. Později v roce 1999 bylo zahájeno celoevropské přehodnocení bezpečnosti této látky z důvodu možných kardiovaskulárních rizik (zvysování krevního tlaku a srdeční frekvence). Evropská komise vydala v roce 2001 závěr tohoto hodnocení, v němž byl poměr přínosů a rizik léčby sibutraminem posouzen jako pozitivní při zplnění podmínek pro používání a při zavedení zvýšeného sledování rizik držitelé rozhodnutí o registraci přípravků s obsahem sibutraminu.

Další celoevropské přehodnocení bezpečnosti sibutraminu proběhlo v roce 2002, podnětem pro ně bylo hlášení četných nežádoucích účinků sibutraminu včetně několika úmrtí. Rozhodnutím Evropské komise byl stvrzen nadále pozitivní poměr přínosů a rizik při správném používání dle schválených doporučení. Doporučení o používání sibutraminu v Souhrnu informací o přípravku (SPC) byla v důsledku přehodnocení upravena, bylo přidáno upozornění na možné psychiatrické nežádoucí účinky (deprese, sebevražedné myšlenky a sebevraždy), na riziko zvýšené krvácivosti, zvracení a průjmů, retence moči, poruch sexuálních funkcí a menstruace, alergických reakcí.

Hlavním rizikem sibutraminu zůstává kardiovaskulární riziko, především ve vztahu ke zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. Proto musí být riziko kardiovaskulárních reakcí nadále pečlivě sledováno. Koncem roku 2003 byla zahájena studie SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Study), která je zaměřena na sledování kardiovaskulárního rizika. Předběžné výsledky této studie by měly být dostupné koncem roku 2009, kompletní zpráva ze studie v dubnu 2010.

V r. 2007 bylo na celoevropské úrovni diskutováno riziko „off-label use“ (používání neschváleným způsobem). Publikovaná švédská studie zjistila, že přibližně u poloviny pacientů léčených sibutraminem nebyly respektovány schválené indikace a čtvrtina léčených pacientů měla jednu nebo i několik kontraindikací pro podání.

K zajištění co největší bezpečnosti léčených pacientů je třeba při léčbě dodržovat všechna doporučení uvedená v SPC přípravku. Lékař, který tato doporučení nerespektuje, nese plnou odpovědnost za možné nežádoucí účinky, které při takovém způsobu používání mohou vzniknout. Sibutramin je indiko-

ván pouze pro léčbu pacientů s BMI 30 kg/m<sup>2</sup> a vyšším; při BMI mezi 27 – 30 kg/m<sup>2</sup> jen v přítomnosti rizikových faktorů jako je diabetes 2. typu nebo dyslipidemie.

Léčbu lze zahájit jen u pacientů, kteří při přiměřeném redukčním režimu nedokázali během tří měsíců snížit hmotnost o více než 5 %. Léčbu by měl vést pouze lékař, který má zkušenost s léčbou obezity. Léčba nemá smysl a je jen zbytečným vystavováním pacientů možným rizikům, pokud pacient není současně schopen změnit svůj životní styl natolik, aby i po vysazení léčby dokázal udržet redukovanou hmotnost.

Pokud pacient neodpovídá přiměřeně na dávku 15 mg sibutraminu denně (tj. pokud během prvních čtyř týdnů léčby je jeho úbytek hmotnosti menší než 2 kg), je nutno léčbu ukončit, protože hrozí větší riziko nežádoucích účinků. Léčbu je také třeba ukončit, pokud během tří měsíců je úbytek hmotnosti v průměru nižší než 5 % původní hmotnosti, nebo pokud po předchozím snížení hmotnosti dojde k novému zvýšení o tři a více kg. Celková doba léčby sibutraminem nemá být delší než jeden rok, vzhledem k tomu, že dosud není doložena účinnost a bezpečnost při dlouhodobějším podávání.

SPC uvádí celou řadu kontraindikací léčby, které je nutno dodržovat. Z nich zdůrazňujeme především: poruchy příjmu potravy v anamnéze (anorexie, bulimie), psychiatrické onemocnění, současná léčba SSRI nebo jinými centrálně působícími léčivými psychiatrických onemocnění, hyperthyreóza, glaukom s úzkým úhlem, anamnéza drogové, lékové nebo alkoholové závislosti, těhotenství, nedostatečně kontrolovaná hypertenze, ICHS, městnavé srdeční selhání, tachykardie, arytmie, věk pod 18 a nad 65 let.

Nežádoucí účinky léčby sibutraminem se objevují převážně na začátku léčby, během prvních čtyř týdnů. Je však třeba na ně pomýšlet kdykoli během léčby.

#### **Mezi hlavní rizika léčby sibutraminem patří:**

Kardiovaskulární riziko – sibutramin působí zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence, které může být u některých pacientů klinicky významné. Toto zvýšení se nejčastěji projevuje na začátku léčby (během prvních 4-12 týdnů). Pokud k němu dojde, je nutné léčbu ukončit. Špatně kontrolovaná hypertenze (tj. krevní tlak nad 145/90 mmHg) a tachykardie jsou kontraindikací pro podávání sibutraminu. U léčených pacientů je třeba pravidelně kontrolovat krevní tlak a srdeční frekvenci - během prvních tří měsíců po zahájení léčby každé 2 týdny, během čtvrtého a pátého měsíce léčby jednou měsíčně a dále v intervalech nejdéle tři měsíce.

Mezi zjištěné kardiovaskulární nežádoucí účinky během léčby sibutraminem patří tachykardie, palpitace, hypertenze, vasodilatace (návaly), fibrilace síní, paroxysmální supraventrikulární tachykardie.

Psychiatrické poruchy – agitovanost, úzkost, deprese, psychózy, mánie, sebevražedné myšlenky a sebevraždy.

Lékové interakce – vzhledem k tomu, že sibutramin zvyšuje hladinu serotoninu v mozku, nesmí být kombinován s jinými léčivými se stejným účinkem (SSRI, sumatriptan, dihydroergo-

tamin, opioidy). Taková kombinace by mohla způsobit serotoninový syndrom.

Nevhodnou kombinací je společné podávání se sympatomimetiky, efedrinem, pseudoefedrinem, xylometazinem, protože by mohlo dojít k potencionování zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence.

**Teratogenita** – vzhledem k potenciálnímu riziku teratogenity by sibutramin neměly užívat ženy ve fertilním věku, pokud nejsou chráněny účinnou antikoncepcí.

Další zjištěné nežádoucí účinky uvádí SPC přípravků s obsahem sibutraminu.

V databázi nežádoucích účinků hlášených na SÚKL (databáze shromažďuje nežádoucí účinky od r. 2004) jsou mimo jiné i dva hlášené případy úmrtí u pacientů léčených sibutraminem. Oba případy nejsou dostatečně dokumentovány, takže jejich přesné zhodnocení je obtížné. Z dostupných údajů však vyplývá, že nejméně v jednom z těchto případů byl sibutramin podáván v rozporu s SPC, nebyly respektovány kontraindikace. Pacient, který zemřel po měsíční léčbě sibutraminem, měl závažnou kardiovaskulární anamnézu obsahující hypertenzi, infarkt myokardu a ischemickou chorobu srdeční.

## Závěr

Vzhledem k tomu, že sibutramin je látka, která může působit závažné nežádoucí účinky, je při léčbě třeba obezřetnosti. Dokud nejsou známy finální výsledky studie SCOUT ani jiné nové údaje, platí aktuální schválené SPC přípravků s obsahem sibutraminu a při léčbě pacientů je nezbytné respektovat všechny údaje zde uvedené. Léčbu může vést pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou obezity. Léčbu lze zahájit jen tehdy, když pacient splňuje všechna kritéria pro indikaci a nemá žádné kontraindikace. Před zahájením léčby je nutno zhodnotit vliv pouhého zavedení dietních a režimových opatření během tří měsíců. Po zahájení léčby je nutno pacienta pravidelně kontrolovat (krevní tlak, srdeční frekvence), a to každé dva týdny během prvních tří měsíců. Pokud nejsou dodržovány všechny postupy uvedené v SPC, nese lékař při vzniku nežádoucích účinků osobní zodpovědnost.

## Použitá literatura:

- SPC přípravku Meridia je na <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC98751.doc>
- Evidence Report/Technology Assessment Number 103, Pharmacological and Surgical Treatment of Obesity, Prepared by: Southern California-RAND Evidenced-Based Practice Center, Santa Monica, CA, 2004.
- Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2004; **164**(9): 994–1003.
- Dahlin A, Beermann B. Incorrect use of orlistat and sibutramine in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007; **63**(2): 205–209.
- Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res.* 2003; **11**(9): 1116–1123.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet* 2007 Jan 6; **369** (9555): 71–7.
- Perrio MJ, Wilton LV, Shakir SA. The safety profiles of orlistat and sibutramine: results of prescription-event monitoring studies in England. *Obesity (Silver Spring).* 2007; **15**(11): 2712–2722.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ.* 2007; **335**(7631): 1194–1199.
- Sharma B, Henderson DC. Sibutramine: current status as an anti-obesity drug and its future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2008; **9**(12): 2161–2173.
- Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. *Vasc Health Risk Manag* 2009; **5**(1): 441–52.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu *Tempus Medicorum* a *Časopisu českých lékárníků*. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Příbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. Jiřka Patočková, Ústav farmakologie 3. LF UK; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 – 0647  
MK ČR E 7101