

Obsah

Farmakoterapie epilepsie dospělých – 2. část	1	Primum non nocere	4
Statiny - aktualizace textů SPC týkající se nežádoucích účinků.....	3	Poděkování.....	4

FARMAKOTERAPEIE EPILEPSIE DOSPĚLÝCH

2. část

Velmi důležitá je informace o způsobu, jakým je AE metabolizováno, protože ovlivňuje interakce s jinými podávanými léčivými (včetně hormonální kontracepce), metabolismus endogenních látek (zejména hormonů, vitamínu D) a nutnost monitorování plazmatických koncentrací AE, event. úpravy dávkování (viz tabulka 6 v č. 1/2010).

Inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid, sultiam, TPM, ZNS) snižují renální exkreci citrátů a zvyšují pH moči. Mohou způsobit hyperchlorémii, metabolickou acidózu se zvýšeným rizikem nefrolitiázy, osteomalacie a omezení růstu u dětí.

Při zahájení farmakoterapie AE je důležité:

1. Vysvětlit pacientovi princip titrace, domluvit se s ním na eventuelním individuálním přizpůsobení, vše v písemné podobě.
2. Vysvětlit, že možné iniciální nežádoucí účinky léčby, jako únava, ospalost, jsou přechodné a vymizí.
3. Vysvětlit, co to je idiosynkratická reakce, jak se projevuje a co má pacient udělat při jejím výskytu.
4. První dávku AE je s výhodou podat na noc, pokud se vyskytnou výrazné nežádoucí účinky snížit dávku na polovinu a po určité době zkusit opět vystoupat.
5. Pacient má dostat možnost sám ovlivnit zvyšování dávky AE podle subjektivních pocitů.
6. Pokud je dosaženo bezzáchvatovosti na určité dávce během titrace, může to být pro daného pacienta adekvátní udržovací dávka, byť nebylo dosaženo doporučené udržovací dávky.
7. Pokud pacient první AE dobře toleruje, musíme využít jeho maximální tolerovanou dávku před volbou dalšího léčiva.

Alternativní monoterapie, racionální polyterapie

U pacientů s epilepsií, u kterých není AE první volby účinné nebo tolerované, vybíráme další. Vzhledem k prokázaným přednostem monoterapie se v případě, že druhé zvolené AE zastaví záchvaty a je dobře pacientem snášeno, pokusíme postupně první AE vysadit. Mohou nastat situace, kdy první AE vyvolá akutní nežádoucí účinek, pro který musí být vysazeno bezprostředně, například akutní hypersenzitivní syndrom, rash a jiné idiosynkratické reakce. V takovém případě volíme raději AE, které je v tomto ohledu bezpečné (viz tabulka 5 v č. 1/2010) a po dobu titrace do účinné dávky pacienta zajistíme benzodiazepiny. Podle závažnosti situace řešíme ambulantně nebo při hospitalizaci.

V případě, že AE první volby bylo dobře tolerováno, ale nebylo dostatečně účinné (cílem je pacient bez záchvatů), volíme druhé AE i s ohledem na první volbu. Volíme AE s jiným mechanismem účinku, s aditivní účinností v dané kombina-

ci. Část pacientů může ve chvíli, kdy kombinace dvou AE dosáhne bezzáchvatovosti, odmítnout riziko relapsu záchvatů při snaze o dosažení alternativní monoterapie. Tito pacienti zůstávají na dvojkombinaci AE různě dlouhou dobu, zpravidla závislou na dlouhodobém udržení bezzáchvatovosti, typu epilepsie, epileptického syndromu, riziku relapsu záchvatů při redukci farmakoterapie, plánování těhotenství atd.

50-70 % pacientů s epilepsií je možné plně kompenzovat (2 roky a více bez záchvatů) monoterapií^{1/}. Ostatní jsou léčeni kombinacemi AE. Za racionální se považuje kombinace maximálně tří AE. V epileptologii lze vysledovat určité trendy v doporučovaných farmakoterapeutických postupech. Období polyterapie malými dávkami klasických antiepileptik vystřídala éra přísného trvání na monoterapii, která je v posledních letech některými epileptology diskutována. Předmětem diskuse je především otázka, co je pro pacienta lepší. Monoterapie vysokými dávkami s potenciálem nežádoucích účinků nebo racionální polyterapie nižšími dávkami AE s potenciálem menších chronických nežádoucích účinků. Například je pro pacienta výhodnější, bezpečnější, když bude užívat 2000 mg VPA denně, nebo když bude užívat 1000 mg VPA a 100 mg LTG? Tyto diskuse zatím nejsou jednoznačně uzavřeny, uplatnění metod na důkazech založené medicíny je ještě složitější než u monoterapie. Polyterapie představuje vyšší riziko nežádoucích účinků, frekventnější nečekané interakce s jinými léčivými, vyšší riziko teratogenity u žen ve fertilním věku, nemožnost odhadnout účinnost, nežádoucí účinky pro jednotlivá léčiva a horší compliance. Racionální polyterapie je nutná u 30-50 % pacientů. Častěji u pacientů se symptomatickou epilepsií, vždy u pacientů s epileptickou encefalopatií.

Z dostupných dat jsou přece jen některé kombinace vnímány jako racionálnější než jiné^{12,13/}.

Farmakorezistentní epilepsie

Nedostatečná nebo chybějící odpověď na farmakoterapii AE, se kterou se setkáváme u přibližně 20 % nemocných, je indikací k vyšetření nemocného na specializovaném pracovišti zaměřeném na epileptologii, a to nejpozději do 1 roku od počátku obtíží (seznam pracovišť viz www.elpe.cz)^{1/}.

Za farmakorezistentního považujeme pacienta, u kterého se během dvou let nepodařilo dosáhnout uspokojivé kompenzace záchvatů při použití alespoň dvou a nejlépe tří správně volených antiepileptik podávaných v maximálních tolerovaných dávkách.

U farmakorezistentních pacientů má být zvážena možnost epileptochirurgické a/nebo stimulační léčby (chronická stimulace bloudivého nervu = VNS, vagal nerve stimulation).

U farmakorezistentních pacientů, u kterých byly vyčerpány všechny dostupné terapeutické možnosti, je optimální racio-

nální polyterapie, která pacienta minimálně limituje a ohrožuje, zejména pro život mezi záchvaty. Kompenzuje záchvaty závažné, s rizikem poranění.

Život farmakorezistentních epileptiků může být bezpečnější s použitím ochranných pomůcek, např. ochranné helmy, zastavením protrahovaných generalizovaných konvulzivních záchvatů rektálním diazepamem nebo bukalním midazolamem a dalšími praktickými opatřeními.

Farmakoterapie AE ve speciálních situacích^{14/}

Pokračování léčby AE v případě operací epileptiků

U plánovaných výkonů v celkové anestézii mimo GIT podáváme obvyklou večerní i ranní dávku AE. Ranní dávka musí být podána v dostatečném předstihu před celkovou anestézií, aby byla vstřebána, tzn. 2-3 hodiny před plánovaným výkonem, pacient může zapít menším množstvím vody, 1 dl. Ranní dávka může být podána dříve nebo výkon časově naplánován na pozdější dobu. Podle rozsahu výkonu, plánované anestézie se řídí eventuelní přidání benzodiazepinů. Je důležitá spolupráce neurologa, anesteziologa, operátora a pooperačního týmu. Po výkonech většina pacientů může pokračovat v normálním schématu užívání svých AE. Pokud není možné pokračovat v podávání AE a to ani do sondy, musí pacient s epilepsií dostávat antiepileptika parenterálně, stejně jako pacienti s operačními výkony na zaživacím traktu. Parenterálně jsou dostupné CZP, LEV, PB, PHT, VPA.

Léčba při selhání jater nebo ledvin

Vyžaduje znalost změn farmakokinetiky AE u těchto postižení. Pomocí může monitorování hladin AE a to celkových i volných frakcí.

Snížení nebo selhání ledvinných funkcí (glomerulární filtrace a tubulární sekrece) může vést k hromadění AE vylučovaných ledvinami (GBP, PGB, VGB, TPM, LEV, PHT). V některých situacích je lépe tato AE nepodávat, často však stačí pouze redukce podávané denní dávky.

Hypalbuminémie zvyšuje volnou (tedy pro přechod hematocelulární bariérou dostupnou) frakci AE.

Paréza nebo hyperkinetika GIT, poškození žaludeční nebo střevní sliznice a další faktory ovlivňující vstřebávání AE ovlivňují množství léčiva, které se dostane do krve. Podávání AE upravujeme dle situace prodloužením nebo zkrácením intervalů mezi jednotlivými dávkami, přechodem k parenterálnímu podání.

AE s nízkou vazbou na bílkoviny (GBP, LEV, PB, PGB, TPM, VGB) jsou odstraňovány dialýzou (až 50 % během standardní 4 hodinové dialýzy), proto je často nutné po ukončení dialýzy podat dávku navíc (ale s ohledem na funkci ledvin). Efekt peritoneální dialýzy bývá nepředvídatelný a může pomoci vyšetřování hladin AE, včetně volných frakcí.

Selhání jater snižuje metabolismus některých antiepileptik (CBZ, PB, PHT, PRM, TGB, VPA). Některá AE mají vyšší hepatotoxický potenciál (FBM, VPA), jejich podávání se u pacientů s jaterním poškozením vyhýbáme. AE volby mohou být léčiva s nízkou vazbou na bílkoviny a nízkou úrovní metabolismu jater (GBP, LEV, PGB, TPM).

Pacienty s porfyrií je možné léčit GBP, LEV nebo PGB.

Transplantace orgánů

U pacientů po transplantaci se mohou vyskytnout jak akutní epileptické záchvaty, tak rozvoj epileptického syndromu jako klinický projev poškození mozku. Opakování záchvatů je, zejména u pacientů v celkově těžkém stavu, zvýšeným zdra-

votním rizikem. Z AE nepodáváme induktory jaterních enzymů (CBZ, PB, PHT, PRM, TPM > 200 mg/den) pro riziko interakce s imunosupresivy a další medikací. U pacientů po transplantaci ledvin se vyhýbáme TPM a ZNS, zejména při anamnéze nefrolitiázy. AE volíme podle toho, který orgán byl transplantován, např. po transplantaci jater volíme AE, která nejsou játry metabolizována (GBP, LEV, PGB), po transplantaci ledvin přizpůsobujeme dávkování AE, která se vylučují ledvinami, aktuální renální kapacitě.

Pacienti po neurochirurgické operaci epileptogenní léze

Pokud byla léčba AE zahájena před operací, je vhodné ji ponechat po dobu alespoň 1 týdne po operaci. Může být ponechána déle, pokud na operaci navazuje radioterapie, a to po dobu jejího trvání. Pokud terapie AE nebyla zahájena před operací a jedná se o situaci, která zvyšuje riziko časných epileptických záchvatů, jež mohou významně zhoršit stávající postižení a pooperační průběh, podáváme AE v prvních 24 hodinách až prvních dnech po operaci. Dlouhodobá léčba AE je indikována u pacientů po neurochirurgických operacích většinou již po prvním neprovokovaném záchvatu. Enzymové induktory (CBZ, PB, PHT, PRM, TPM > 200 mg/den) mohou snížit účinnost chemoterapeutik a kortikoidů, a naopak užívání enzymových inhibitorů (VPA) může být příčinou toxicity AE i chemoterapeutik. PHT a méně i PB, CBZ mohou být během radiační léčby příčinou těžkých, potenciálně fatálních mukokutánních reakcí (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza).

Pacienti po epileptochirurgickém výkonu

Doporučuje se úprava na racionální mono/polyterapii již před operací. Po operaci ponechat terapii beze změn, pokud si změnu nevynutí potřeba parenterální aplikace AE. Při vymizení záchvatů lze zvažovat postupnou redukci a případné vysazení AE terapie většinou v odstupu 1-2 roky od operace. Rozhodnutí o dalším postupu je individuální, závisí na charakteru léze, rozsahu provedeného výkonu, riziku relapsu záchvatů a přání pacienta.

Farmakoterapie nejnovějšími antiepileptiky

V roce 2008 byla v ČR registrována dvě nová AE, zonisamid a rufinamid. V roce 2009 očekáváme příchod lakosamidu.

Zonisamid (ZNS) - 1,2-benzisoxazol-3-methansulfonamid

ZNS je antiepileptikum, které bylo objeveno a uvedeno na trh v Japonsku v roce 1989. V USA, po objevení rizika ledvinových kamenů, byly studie se ZNS přerušeny, ale v roce 2000 byl i tady registrován. V současné době byl registrován i v EU a od roku 2008 je k dispozici i pro pacienty v ČR k přídatné léčbě fokálních/parciálních záchvatů u dospělých^{15/}.

ZNS je strukturálně zcela odlišný od ostatních antiepileptik. Prokázal účinnost u fokálních/parciálních a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Z experimentů i klinického užití se jeví jako antiepileptikum širokospektré. Klinicky bylo zjištěno, že je účinný i u progresivních myoklonických epilepsií, kde jiná AE selhala. Závažné nežádoucí účinky jsou u tohoto léčiva vzácné, asi 3 % pacientů má ledvinové kameny. Na začátku léčby si někteří pacienti ztěžují na ospalost, závratě a mentální zpomalení.

Rufinamid (RFM) - 1-(2,6-difluorofenyl)methyl-1H-1,2,3-triazol-4-karboxamid

Nové antiepileptikum, strukturálně odlišné od ostatních dostupných antiepileptik. Od roku 2005 je schválen Evropskou

lékovou agenturou k léčbě Lennox-Gastautova syndromu. Od roku 2008 je dostupný v ČR. Velmi dobrý účinek byl pozorován jak ve snížení počtu záchvatů tonicko-atonických, tak i všech ostatních typů záchvatů, které se u tohoto syndromu vyskytují. Dostupné údaje z randomizovaných i otevřených studií ukazují, že RFM je lékem s dobrou snášenlivostí i bezpečností^{16/}.

Lakosamid (LCM) – (R)-2-acetamido-N-benzyl-3 methoxypropionamid

Nové antiepileptikum pro přídatnou léčbu pacientů 16 let a starších, s fokálními záchvaty. LCM má nový duální mechanismus účinku, příznivé farmakokinetické vlastnosti. Bude dostupný v perorální i parenterální formě.

Každé nové antiepileptikum představuje pro pacienty farmakorezistentní na dostupná léčiva naději, že bude lékem účinným. Z hlediska vývoje farmakoterapie epilepsií jsou nová antiepileptika bezpečnější, zejména z hlediska závažných chronických nežádoucích účinků. Je otázkou, zda budou účinnější, až se dostanou na pozici antiepileptik první volby. Výzkum je také zaměřen na objevování léčiv, která by působila nejen na utlumení klinického projevu funkčního poškození neuronů, ale přímo proti epileptogenezi^{17/}.

Literatura

1. Panayiotopoulos CP. Principles of therapy in the epilepsies. In: Panayiotopoulos CP. A Clinical Guide to Epileptic Syndrome and Their Treatment. Second Edition. London: Springer-Verlag, 2007: 155-175.
2. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. Eur J Neurol. 2005; 12(4): 245-53.
3. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med. 2000; 324: 314-9.
4. Perucca E. The treatment of the first seizure: the risks. Epilepsia. 2008; 49 Suppl 1: 29-34.
5. Semah F, Picot MC, Derambure P, Dupont S, Vercueil L, Chassagnon S, Marchal C, Thomas P, Ryvlin P. The choice of antiepileptic drugs in newly diagnosed epilepsy: a national French survey. Epileptic Disord. 2004; 6(4): 255-65.
6. EpiStop (pracovní skupina). Minimální diagnostický standard po prvním epileptickém záchvatu. V Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Epistop. 2007: 8.
7. EpiStop (pracovní skupina). Terapie epilepsie podle typu záchvatů. V Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Epistop. 2007: 26.
8. EpiStop (pracovní skupina). Racionální farmakoterapie u věkově vázaných epileptických syndromů. V Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Epistop. 2007: 27.
9. Brodie MJ, Stephen LJ. Outcomes in elderly patients with newly diagnosed and treated epilepsy. Int Rev Neurobiol. 2007; 81: 253-63.
10. Tomson T. Drug selection for newly diagnosed patient: When is a new generation antiepileptic drug indicated? J Neurol. 2004; 251(9): 1043-9.
11. Pennell PB. Antiepileptic drugs during pregnancy: what is known and which AEDs seem to be safest? Epilepsia. 2008; 49 Suppl 9: 43-55.
12. Kaminski RM, Matgne A, Patsalos PN, Klitgaard H. Benefit of combination therapy in epilepsy: A review of preclinical evidence with levetiracetam. Epilepsia. 2009; 50(3): 387-97.
13. Perucca E. Clinically relevant drug interaction with antiepileptic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2006; 61(3): 246-55.
14. EpiStop (pracovní skupina). Speciální situace. V Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. Epistop. 2007: 28-30.
15. Brázdil M, Doležal T. Zonisamid. Farmakoterapie. 2008; 6: 621-624.
16. Ryzí M, Ošlejšková H. Rufinamid - nová možnost v léčbě Lennox-Gastautova syndromu. Farmakoterapie. 2008; 6: 586-87.
17. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Ninth Eilat Conference. Epilepsy Res. 2009; 83(1): 1-43.
18. Bells GS, Sander JW. Suicide and epilepsy. Curr Opin Neurol. 2009; 22(2): 174-8.
19. Bells GS, Mula M, Sander JW. Suicidality in people taking antiepileptic drugs: What is the evidence? CNS Drugs. 2009; 23(4): 281-92.
20. Hedorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm? Epilepsia. 2009; 50(5): 978-86.

STATINY - AKTUALIZACE TEXTŮ SPC TÝKAJÍCÍ SE NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Státní ústav pro kontrolu léčiv vyzval držitele rozhodnutí o registraci k úpravě textů doprovázejících léčivé přípravky (SPC – souhrn údajů o přípravku, PIL – příbalová informace) ze skupiny statinů o nové nežádoucí účinky (poruchy spánku, ztráta paměti, sexuální poruchy, deprese, intersticiální pneumonie).

Na základě hlášení nežádoucích účinků získaných po registraci a údajů z odborné literatury začala pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury hodnotit možnou souvislost mezi užíváním statinů a následujícími nežádoucími účinky: poruchy spánku, ztráta paměti, poruchy močení, sexuální poruchy, deprese, intersticiální pneumopatie.

Do hodnocení byly zahrnuty údaje z klinických hodnocení, postmarketingové údaje ze spontánních hlášení a údaje z publikované odborné literatury. Hodnocení se týkalo těchto statinů: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin, a rosuvastatin.

Na základě hodnocení dostupných informací **PhVWP došla k závěru, že existuje příčinná souvislost mezi užíváním statinů a těmito nežádoucími účinky: poruchy spánku, ztráta paměti, sexuální poruchy, deprese a intersticiální pneumopatie.** Nebyla prokázána souvislost mezi užíváním statinů a poruchami močení. PhVWP doporučila úpravu textů doprovázejících přípravky (SPC a PIL) ze skupiny statinů v souladu s výsledky výše uvedeného hodnocení.

PRIMUM NON NOCERE

Převzato z bulletinu Informační zpravodaj nežádoucí účinky léčiv, 3/2009, www.sukl.cz

S rozvojem vědy – pokrokem v lékařské diagnostice a poznáváním patofyziologie nemocí a také s rozvojem technologických možností dochází i k extenzivnímu rozvoji ve výrobě nových léčiv. Nové léčivé látky mají zpravidla úzce cílený léčivý účinek zaměřený na podstatu nemoci nebo na ovlivnění jejích příznaků.

Lékaři už často netrpělivě očekávají registraci nových léčivých přípravků, aby je mohli vyzkoušet ve své lékařské praxi. Nadšení z nových možností léčby však nesmí přebít druhý neméně významný aspekt léčiv – jejich bezpečnost. Z Hippokratova učení vychází moudré hodnocení podstaty léčebných metod: *Primum non nocere*. Sebekauzálnější a sebeselektivnější léčba není vhodná, pokud nebude zároveň dostatečně bezpečná.

Léčivá látka, která přichází nově do lékařské praxe, má za sebou patofyziologické zhodnocení možných nežádoucích účinků, ověření bezpečnosti u zvířat a testování z preregistračních studií u lidí, tj. u pečlivě cíleně vybrané populace. To tedy znamená, že při registraci nové látky víme v podstatě jen relativně málo o její bezpečnosti pro běžnou populaci pacientů. Proto není nikdy namísto přehnaná euforie z nových možností léčby, je třeba ji racionálně korigovat vždy přítomným podezřením na možné nežádoucí účinky. Hodnocení přínosu a rizik se prudce změní, pokud pacient, skvěle zaléčený proti méně závažné chorobě, zemře záhy na polékové akutní selhání jater nebo později na lékem způsobenou kancerogenitu, nebo pokud po očkování proti nemoci, kterou by možná nikdy neonemocněl, zůstane trvale neurologicky postižen.

MUDr. Kovářová výstižně formulovala skepsi při hodnocení bezpečnosti léčiv: „Optimismus ve farmakovigilanci je zpra-

vidla způsoben pouze nedostatkem údajů.“ To pochopitelně neznamená nevstřícnost k novým léčivým látkám, znamená to však velkou opatrnost při jejich používání. Když se na trhu objeví nový léčivý přípravek, je doprovázen informacemi od držitele registračního rozhodnutí, ale i od lékařských kapacit z odborných společností. V těchto informacích často převládá chvála účinnosti, ale rizika bývají zmiňována nedostatečně. Pokud informace uvádí, že nový lék je zcela bezpečný (nebo nemá žádné nežádoucí účinky), nemůže to být pravda. Každá léčivá látka má určité nežádoucí účinky, o kterých se v době její registrace ví více nebo méně, ale vždy je třeba na ně pomýšlet. Informace o skutečné bezpečnosti pro běžnou populaci pacientů jsou zjišťovány až postupně po vstupu léčivého přípravku na trh a jeho širokém používání v rutinní lékařské praxi.

SÚKL průběžně informuje o zjištěných problémech s bezpečností léčivých přípravků na svých webových stránkách (<http://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv>) a ve svém farmakovigilančním bulletinu Informační zpravodaj nežádoucí účinky léčiv. Pro léčivé přípravky registrované centralizovaně (tj. společnou registrační procedurou pro všechny státy EU, což se nyní týká všech nově vyvinutých léčivých látek) lze na webu Evropské lékové agentury (EMA) najít Evropskou veřejnou hodnotící zprávu (EPAR), která je nejen souhrnem informací o účinnosti i rizicích, známých nebo pravděpodobných v době registrace, ale průběžně jsou do ní doplňovány všechny nové zjištěné informace. EPARY jsou dostupné na <http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>, jsou řazené abecedně podle názvů léčivých přípravků.

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme všem autorům, kteří pro náš bulletin připravovali články v roce 2009 jmenovitě:

MUDr. Eva Jirsová, prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MUDr. Jiří Lyer,
doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., doc. MUDr. Karel Roztočil, CSc.,
doc. MUDr. Eva Růžičková, CSc., MUDr. Ondřej Sláma, doc. MUDr. Marie Staňková, CSc.

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. Lyer, Sante; MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., 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).



ISSN 1211 – 0647
MK ČR E 7101