

Obsah

Farmakologická prevence tromboembolické nemoci – 2. část 1 – 4

FARMAKOLOGICKÁ PREVENCE TROMBOEMBOLICKÉ NEMOCI

2. část

2. Nové léčebné postupy v prevenci a v léčbě tromboembolické nemoci

Jak bylo doloženo v první části přehledu (FI 6/2011), dosud užívaná antikoagulantia mají řadu nevýhod. Dosud dostupné inhibitory trombinu (hepariny, hirudiny) či faktoru Xa (penta-sacharidy a nízkomolekulární hepariny) mají zásadní nevýhodu – nutnost parenterálního podání, nepřímé inhibitory mají nevýhodu nemožnosti inaktivace trombinu již vázaného na fibrin a selhání léčby při deficienci antitrombinu. Jediné dostupné perorální antikoagulant – warfarin – má problematickou farmakokinetiku, polymorfismus na úrovni cílového enzymu i biodegradace, velké riziko lékových a potravinových interakcí a v neposlední řadě problém úzkého terapeutického okna. V prevenci TEN je warfarin uváděn v řadě doporučení, nicméně v praxi je jeho preventivní užití omezené – buď z důvodu krátkodobé indikace podání (např. peroperačně), kde pro farmakologické vlastnosti nelze očekávat plný efekt bezprostředně, nebo pro složitost vytitrování dávky u části nemocných, případně nemožnost perorálního příjmu u těžce nemocných. Ani u indikované několikátýdenní preventivní aplikace antikoagulantia, např. po náhradách kloubů, není jednoduché vyladit dávku.

Pozn k 1.části článku v č. 6/2011: vzhledem k nepřesnosti v posledním odstavci 1. části znovu zdůrazňujeme, že warfarin nepřechází do mateřského mléka a není nutno během laktace přerušit léčbu.

Proto se vývoj v posledním desetiletí koncentroval na zavedení nových antikoagulantů. Z těchto předpokladů vycházela snaha vývojových laboratorů vyvinout nové, optimálně perorálně účinné antikoagulanty. Výsledkem jsou dva terapeutické přístupy: *blokáda aktivovaného X. faktoru* a *blokáda trombinu*, v obou případech blokáda přímá bez spoluúčasti antitrombinu. Velkou předností těchto léků je možnost perorální aplikace, predikovatelnější efekt bez nutnosti monitorace a v případě přímých inhibitorů trombinu též účinek i na trombin vázaný na fibrin, tedy minimální riziko prokoagulačního stavu po odeznění účinku antitrombotika.

Je těžké určit, který postup je výhodnější. Jak trombin, tak faktor Xa působí v konečných fázích koagulační kaskády a jejich inhibice tak spolehlivě zpomalí vlastní hemokoagulaci. Při inhibici trombinu vstupuje do hry i vliv na jiné fyziologické procesy. Trombin má efekt nejen v aktivaci fibrinogenu, aktivaci trombocytů (působením na specifický trombinový receptor), ale aktivuje též trombomodulin, který kontroluje fibrinolýzu a aktivaci antitrombotických proteinů C a S tlumí koagulační kaskádu inaktivací koagulačních faktorů. Na základě těchto

vlastností trombinu se dá předpokládat, že inhibitory faktoru Xa a inhibitory trombinu nebudou mít zcela totožný farmakodynamický efekt díky rozdílnému dopadu na paralelní procesy kontrolující intenzitu primární i sekundární hemostázy. Zda budou mít tyto rozdíly dopad na klinický účinek, ukáží až výsledky klinických hodnocení porovnávající účinek obou postupů navzájem, dosavadní práce srovnávají pouze efekt proti „klasickým“ antikoagulantům – LMWH či warfarinu.

a) *Gatran – přímé inhibitory trombinu – dabigatran*

Po krátké éře ximelagatranu, jehož vývoj byl ukončen, byl v roce 2008 uveden do praxe nový přímý inhibitor trombinu – *dabigatran* (PRADAXA por.cps.dur.) v indikaci profylaxe tromboembolických komplikací u nemocných po náhradě kolenních či kyčelních kloubů. Dabigatran je *přímý reverzibilní inhibitor působení trombinu*, selektivně se váže na katalytické místo trombinu a k jeho působení není potřeba antitrombin. Díky tomu, na rozdíl od nepřímých inhibitorů, může dabigatran inhibovat trombin vázaný ve fibrinové síti a nevzniká tak riziko rebound-fenoménu po uvolnění aktivního trombinu po rozpadu trombu a není riziko selhání léčby při nedostatečné nabídce antitrombinu. Dabigatran inhibuje nejen konverzi fibrinogenu na fibrin, ale též aktivaci trombocytů a trombomodulinu. Inhibice trombinu je dobře predikovatelná a léčba nevyžaduje monitorování antikoagulační aktivity.

Dabigatran je podáván jako prolečivo – dabigatran-etexilát, který je po resorpci rychle hydrolyzován na účinný metabolit. Po perorálním podání se dabigatran-etexilát vstřebává, jeho biologická dostupnost je však nízká, kolem 6 %. Jedním z důvodů nízké dostupnosti je aktivita transmembránového transportního systému – glykoproteinu P (P-gp), eliminujícího lék již na úrovni enterocytu. Antikoagulační účinek se objevuje velmi rychle (t_{max} je 1–3 hod) a přetrvává po dobu 24 hodin ($t_{1/2}$ je 12–17 hod). Bioeliminace je zajištěna renální cestou, z více než 80 % je vyloučen v nezměněné podobě ledvinami. Výhradně renální eliminace je důvodem nutnosti redukce dávky při renální nedostatečnosti a kontraindikace užití při renálním selhání (clearance kreatininu < 30 ml/min.). Eliminace dabigatranu tubulárním systémem je rovněž pod kontrolou glykoproteinu P. Proto při kombinaci se silnými inhibitory P-gp – amiodaronem, verapamilem či azolovými antimykotiky – je nutná redukce dávky; zvyšuje se biologická dostupnost a prodlužuje se bioeliminace. Amiodaron zvýší expozici dabigatranu asi o 60 %, současné podání verapamilu expozici více než zdvojnásobí. Při kombinaci se slabšími inhibitory (např. se spironolaktonem, telmisartanem, klarithromycinem či flavonoidy z citrusů) je potřeba opatrnosti, redukce dávky není zpravidla nutná, musíme

však počítat s prodloužením účinku dabigatranu. Výhodou je, že dabigatran není metabolizován isoenzymy cytochromového systému ani transferázami, proto nehrozí interakce na této úrovni, výsledné riziko lékových a potravinových interakcí je tak relativně malé, větší praktický význam má pouze interakce s amiodaronem a s verapamilem pro jejich častou komedikaci u fibrilace síní.

Perorální působení, nízké riziko lékových interakcí, rychlý nástup a dlouhodobý efekt po dobu 24 hodin, spolehlivost účinku bez rizika navození prokoagulačního efektu a bez nutnosti monitorování jsou významné přednosti dabigatranu. Společnou nevýhodou přímých inhibitorů trombinu i inhibitorů faktoru Xa je *nedostupnost antidota*, při výskytu krvácení je nutno vyčkat odeznění účinku, provést substituci plazmy či podat rekombinantní koagulační faktor VIIa (NOVOSEVEN inj.).

Schválenou *indikací* dabigatranu v současnosti je primární prevence žilních trombembolií u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní operativní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu (studie RE-MODEL, RE-SONATE, RE-MOBILIZE). Dokumentována je též účinnost a bezpečnost dabigatranu v léčbě akutních trombembolických příhod u proximálně lokalizovaných flebotrombóz (studie RE-COVER)^{5/} a v profylaxi trombembolických, zejména mozkových příhod při fibrilaci či flutteru síní ve srovnání s warfarinem (studie RE-LY). V dávce 2× denně 110 mg byl dabigatran stejně účinný v profylaxi trombembolie, léčba však byla zatížena menším výskytem krvácení; v dávce 2× denně 150 mg byla léčba účinnější v prevenci trombembolických příhod při stejném riziku krvácení při srovnání s warfarinem. Schválení klinického užití této léčivé látky v uvedených indikacích se očekává. V řadě dalších indikací, zejména u akutních koronárních příhod a koronárních intervencí, klinické hodnocení probíhá.

Účinnost a bezpečnost dabigatranu v profylaxi trombotických komplikací v rámci výkonů na kyčli byla prověřena vůči nízkomolekulárnímu heparinu ve studii RE-NOVATE a po operaci kolene ve studii RE-MODEL. Výskyt kombinovaného ukazatele - flebotrombózy, plicní embolie a celkové mortality se v jednotlivých větvích v obou indikacích nelišil. Meta-analýza studií s dabigatranem porovnávaným s enoxaparinem při ortopedických operacích neukázala významný rozdíl mezi enoxaparinem a dabigatranem při posuzování účinnosti i bezpečnosti. V obou studiích byla dávka 220 mg dabigatranu denně účinnější než-li dávka 150 mg.

Doklady o efektu dabigatranu v indikaci léčby a profylaxe akutní trombembolické příhody u nemocných s flebotrombózou podala studie RE-COVER. V této studii byl porovnáván dabigatran v dávce 2× denně 150 mg proti warfarinu po ukončení podávání nízkomolekulárního heparinu v akutní fázi, léčba trvala 6 měsíců. Efekt obou léčebných postupů byl srovnatelný. V indikaci profylaxe trombotických komplikací v perioperačním období je doporučována dávka 220 mg jedenkrát denně, aplikaci zahájíme 1–4 hodiny po operaci dávkou 110 mg a od následujícího rána podáváme dávku plnou, tj. 220 mg jednou denně (2 toboleky současně). Medikace u operace kolene by měla trvat nejméně 10 dnů (10–15), u operace kyčle 4–5 týdnů. U nemocných s renální insuficiencí, tj. s clearance kreatininu 0,5 až 0,8 ml/sec, u nemocných léčených současně inhibitory P-gp verapamilem a amiodaronem, či u osob nad 75 let věku dávku redukuje na 150 mg denně. U nemocných s renálním selháním (s clearancí kreatininu pod 0,5 ml/sec), u gravidních či kojících žen je léčba dabigatran-etexilátem kontraindikována.

b) Xabany - přímé inhibitory faktoru Xa – rivaroxaban

Paralelně s vývojem inhibitorů trombinu jsou zaváděny nové přímé inhibitory faktoru Xa. *Rivaroxaban* (XARELTO 10 mg, por.tbl.flm.) je registrován a v ČR je dostupný ke klinickému užití v indikaci prevence trombotických a trombembolických příhod po operacích kyčle a kolene. V indikaci léčby flebotrombóz probíhá klinické hodnocení. Pro užití v prevenci trombembolických příhod při fibrilaci síní byl podán doklad o non-inferioritě rivaroxabanu proti warfarinu. Druhý přímý inhibitor faktoru Xa – apixaban – je ve fázi registrace v indikaci profylaxe trombotických perioperačních komplikací a řada dalších xabanů je v II. a III. fázi klinického hodnocení.

Po perorálním podání má rivaroxaban asi 80% biologickou dostupnost a plazmatický poločas kolem 7–11 hodin, maximální koncentrace je dosaženo za 2–4 hodiny. Vzhledem k delšímu působení je možno jej podávat jen v jedné denní dávce. Výhodou je dvojí vylučování játry i ledvinami. Při mírném renálním selhání není nutno redukovat dávku, při terminálním selhání s GF pod 0,25 ml/sec není léčba doporučena pro nedostatek zkušeností. Při hepatopatii není nutno dávku upravovat.

Rivaroxaban působí přímo bez nutnosti konverze na aktivní metabolit. Eliminován je z větší části po biotransformaci isoenzymem CYP3A4, z menší části v nezměněné podobě ledvinami za pomoci transportního systému glykoproteinu P. Bioeliminace i biodegradace však je relativně málo citlivá k inhibici a pouze silné inhibitory obou systémů, jako je ketokonazol, mohou významně zvýšit efekt. Slabší inhibitory isoenzymu CYP3A4, jako je např. klarithromycin, významně antikoagulační efekt nezvyšují.

Stejně jako u dabigatranu není dostupné antidotum, částečné obnovení koagulace můžeme dosáhnout podáním rekombinantního faktoru VIIa. Urychlit bioeliminaci rivaroxabanu lze induktorem CYP3A4 a P-gp – extraktem z třezalky. Vzhledem k vysoké vazbě na bílkoviny není rivaroxaban dialyzovatelný. Efekt léčby lze monitorovat pomocí mPT (modified prothrombin time) a aktivitou anti-Xa (anti-Xa assay).

Na základě řady studií (RECORD 1-4) v prevenci TEN v rámci ortopedických zákroků na velkých kloubech byla stanovena optimální léčebná dávka 10 mg denně. Souhrnný ukazatel účinnosti – výskyt flebotrombózy, plicní embolie a celkové mortality poklesl při srovnání se standardní dávkou enoxaparinu při výkonech na kolenním kloubu o 30–50 %, při výkonech na kyčli dokonce o 70–80 %^{6/}. Při sledování bezpečnosti byl doložen srovnatelný výskyt krvácení (celkového i život ohrožujícího).

V *indikaci* prevence trombotických komplikací – tj. po náhradě kyčelního či kolenního kloubu – je indikována *dávka* 10 mg rivaroxabanu perorálně v jedné denní dávce. Lék je možno podat po jídle i nalačno. Iniciální dávka by měla být podána 6–10 hodin po výkonu (za podmínky stabilizovaných hemostatických poměrů). Délka léčby se liší – při zákroku na kyčli podáváme 5 týdnů, u operací kolene 2 týdnů^{7/}.

Při mírném renálním selhání není nutno redukovat dávku, od poklesu glomerulární filtrace kreatininu pod 0,5 ml/sec je nutno počítat s vyšším rizikem krvácení a při poklesu pod 0,25 ml/sec není léčba rivaroxabanem vhodná. U hepatálního postižení nepodáváme rivaroxaban pouze při přítomnosti významné poruchy proteosyntézy s koagulopatií a s krvácením; mírnější formy hepatopatie, včetně cirhózy, kontraindikací nejsou.

Recentně byly zveřejněny výsledky srovnání rivaroxabanu s warfarinem v profylaxi trombembolických komplikací u nemocných s fibrilací síní (studie ROCKET AF). Výskyt trombembolických

příhod (mozkových i systémových) byl nižší o pětinu, mozkové-ho krvácení o třetinu ve větvi léčené rivaroxabanem. Nicméně kritérií „superiority“ dosaženo nebylo. V řadě interních indikací (zejména v léčbě flebotrombózy – studie EINSTEIN, či u akutních koronárních stavů – studie ATLAS) probíhají klinické studie, výsledky řady z nich se očekávají.

Velmi zajímavé by bylo vzájemné srovnání dabigatranu s rivaroxabanem. Bohužel není k dispozici žádná studie srovnávající obě antikoagulantia navzájem, při srovnání nepřímém, tj. s komparátorem enoxaparinem nejsou výsledky jednoznačné; v některých analýzách účinnosti a bezpečnosti dominoval rivaroxaban (RECORD 1 a 2 versus RENOVATE), v jiných ukazoval lepší

výsledky dabigatran (RECORD 4 versus REMODEL a REMOBILIZE).

Shrme-li, pak velkou výhodou nových antikoagulantů je možnost perorálního dávkování, rychlý nástup účinku, spolehlivý antikoagulační efekt bez nutnosti monitorování a nízký potenciál k interakcím s léky či s potravou. Naopak nevýhodou novějších antikoagulantů je chybění specifických antidotů, což může být problémem zejména u těch, které mají dlouhý poločas účinku. Další nevýhodou je kontraindikace podání dabigatranu i rivaroxabanu v graviditě (prochází placentou) a v laktaci (přechází do mléka). Vzájemné srovnání klasických a nových antikoagulantů ukazuje tabulka 4.

Tabulka 4. Srovnání antikoagulantů indikovaných k prevenci TEN

	warfarin	enoxaparin	dabigatran	rivaroxaban
mechanismus účinku	antivitamin K - inhibitor více faktorů	nepřímý inhibitor trombinu a f. Xa	přímý reverzibilní inhibitor trombinu	přímý reverzibilní inhibitor f. Xa
proléčivo	ne	ne	ano	ne
nástup účinku	3–4 dny	3–7 hod (u opak. dávky 6-8 hod)	2–3 hod	2–3 hod
biologická dostupnost	100 % (p.o.)	92–100 % (s.c.)	6 % (p.o.)	80 % (p.o.)
bioeliminace	hepatální	renální	renální	renální i hepatální
interakce na úrovni farmakokinetické	s inhibitory a induktory CYP2C9	minimální riziko	s inhibitory a induktory P-gp	s inhibitory a induktory CYP3A4 a P-gp
interakce na úrovni farmakodynamické	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky	s ostatními antitrombotiky
eliminační poločas	2–3 dny	4–5 hod	14–17 hod	7–11 hod
eliminace při renální nedostatečnosti	neovlivněná	snížená	snížená	mírně snížená
eliminace při jaterním selhání	snížená	neovlivněná	neovlivněná	mírně snížená
vazba na bílkoviny	> 99 %	80 % (albumin)	25–30 %	95 %
kontraindikace v graviditě	KI dávky > 5 mg/den	není	ano	ano
antidotum	vitamin K	protamin (částečně)	není známo, event. rFVIIa (částečně)	není známo, event. rFVIIa (částečně)
způsob podání	perorálně	parent. (s.c., i.v.)	perorálně	perorálně
sledování efektu	INR	aktivita anti-Xa	aPTT, EC, TT (částečně)	aktivita anti-Xa, aPTT, PT (část.)

Vysvětlivky: aPTT – aktivovaný parciální tromboplastinový čas, EC – ecarinový čas, TT – tromboplastinový čas, INR – international normalised ratio, PT – protrombinový čas, P-gp – glykoprotein P, rFVIIa – rekombinantní aktivovaný koagulační faktor VII.

3. Léčebné postupy určené jen pro specifické situace

Ne vždy se setkáváme s racionálním přístupem k léčbě a zejména k profylaxi trombembolické nemoci. Důvodem je často obava lékařů před nežádoucími účinky antitrombotik, zejména před krvácivými komplikacemi. Druhým nejčastějším důvodem je nepohodlnost léčby pro nemocného, ať již z důvodu nutnosti parenterální aplikace, tak z důvodu nutnosti častého monitorování účinku. Z pohodlnosti a také z určitého alibizmu jsou proto voleny léčebné postupy sice jednodušší, ale po stránce efektu daleko méně účinné. K těmto postupům je možno řadit podání antikoagulantů typu glykosaminoglykanů nebo protidestičkových léků.

a) Glykosaminoglykany – sulodexid

Daleko méně dokladů o účinku v profylaxi trombotických

komplikací mají komplexně působící polysacharidy podobné heparinu, avšak s rozdílným mechanismem antikoagulačního působení – glykosaminoglykany. V ČR je dostupný z této skupiny pouze sulodexid. Ač se jedná o relativně užívanou skupinu léků, nutno konstatovat, že pro jejich podávání v indikaci prevence TEN chybí racionální důvody a podávání je při možnosti podání účinných antikoagulantů (zejm. LMWH, fondaparinuxu, dabigatranu či rivaroxabanu) postupem non-lege artis. Sulodexid je antikoagulačně působící látka na bázi glykosaminoglykanů. Sulodexid obsahuje zejména dermatan sulfát, vysoce čištěný glykosaminoglykan, který selektivně katalyzuje inaktivaci trombinu heparinovým kofaktorem II (vazbou na jiný exocyt než se váže antitrombin), aniž by ovlivnil aktivitu antitrombinu. Efekt na systémovou koagulaci i riziko krvácení je – při srovnání s heparinem – výrazně nižší. V indikaci snížení rekurence

hlubokých žilních trombóz byla sice dokumentována účinnost v menších studiích či při analýze registrů^{8,9}. Nicméně tyto studie rozhodně nesplňují nároky kladené na moderní dokumentaci účinku. Z pohledu medicíny založené na důkazech proto nelze souhlasit s podáváním sulodexidu u nemocných po proběhlé flebotrombóze ani v profylaxi či v léčbě jiné trombotické či tromboembolické příhody. Platné doporučené postupy ESC či ACCP neuvádějí možnost užití sulodexid v indikaci prevence či léčby tromboembolických příhod.

b) Protidestičkové léky – kyselina acetylsalicylová, klopidogrel

Také protidestičkové léky jsou relativně často užívány v prevenci trombotických komplikací. Jejich užití je zcela namístě, jedná-li se o prevenci v tepenném řečišti. Naopak v žilním systému je jejich úloha velmi sporná, účinek nebyl jasně doložen. Jedinou výjimkou je profylaxe tromboembolizační mozkové příhody u nemocných s fibrilací síní, kde efekt duální protidestičkové léčby (kombinace kyseliny acetylsalicylové a klopidogrelu) byl větší než-li efekt placeba, ale menší než účinek warfarinu.

Kyselina acetylsalicylová má průkazné protidestičkové působení, blokuje aktivaci trombocytů, nicméně v prevenci tromboembolických žilních příhod není indikována a nelze ji považovat za bezpečný a efektivní způsob tromboprofylaxe. Obdobně nemáme doklady o účinku tiklopidinu, klopidogrelu či jiných blokátorů destičkových ADP receptorů (v monoterapii či v kombinaci). Místo protidestičkových léků zůstává v prevenci trombotického postižení tepenného řečiště.

4. Jak optimálně postupovat v prevenci TEN?

Shrneme-li současná doporučení, pak u nemocných s vyšším rizikem tromboembolické příhody (např. při kumulaci více faktorů malého či středního rizika, nebo při výskytu jednoho faktoru vysokého rizika dle tab. 1) je vhodná farmakologická tromboprofylaxe¹⁰. Zlatým standardem pro iniciaci léčby či pro krátkodobou léčbu byly dosud nízkomolekulární hepariny, event. účinnější a nákladnější fondaparinux. S nástupem pří-

mých inhibitorů trombinu typu gatránů či přímých inhibitorů faktoru Xa typu xabanů však stále větší část ortopedických nemocných je profylakticky léčena jak dabigatranem, tak rivaroxabanem. Skutečnost, že na léčbu je významný doplatek, či že léčba není plně (nebo dokonce vůbec) hrazena, není většinou problém - náklady na dočasnou, několikátýdenní léčbu většina nemocných akceptuje. Je-li indikace k tromboprofylaxi dlouhodobější, pak je metodou volby warfarin, dlouhodobá aplikace nízkomolekulárního heparinu, nebo opět volba mezi xabanem a gatránem. Zde však při dlouhodobé tromboprofylaxi je finanční zátěž za moderní přímé inhibitory trombinu či faktoru Xa výrazně vyšší a další výhledy léčby se budou odvíjet od stanovení úhrady za tuto nová perorálně účinná antikoagulantia. Nicméně dá se předpokládat, že proces přechodu z warfarinu na xabany a gatrany bude dlouhodobým procesem, kdy významné slovo budou mít plátcí zdravotní péče.

Literatura:

1. Arcelus JI, Caprini JA, Motykie GD, Reyna JJ. Matching risk with treatment strategies in deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999; 10: S37-43.
2. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>
3. Meneveau N. Safety evaluation of enoxaparin in currently approved indications. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(6): 745-54.
4. Bauersachs RM. Fondaparinux: an update on new study results. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35 Suppl 1: 27-32.
5. Maegdefessel L et al. New options with dabigatran etexilate in anticoagulant therapy. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 339-49.
6. Perzborn E et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(3): 376-81.
7. Stevenson M et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism: a single technology appraisal. *Health Technol Assess*. 2009; 13 Suppl 3: 43-8.
8. Cirujeda JL et al. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis. *Angiology*. 2006; 57(1): 53-64.
9. Errichi BM et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. *Angiology*. 2004; 55(3): 243-9.
10. Karetová D et al. Farmakoterapie tromboembolických stavů, monografie, edice: Farmakoterapie pro praxi, Maxdorf Praha, 2009.

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*, Časopisu českých lékařů a Zdravnických novin vydavatelství *Ambit Media*.

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: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyrer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3.LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1.LF UK; 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; Prof. 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 ISSN 1211 - 0647

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).

