

Obsah

Novinky v hormonální antikoncepci	1
Kombinovaná kontraceptiva s drospirenonem – přehodnocení rizika venózního tromboembolismu	3

NOVINKY V HORMONÁLNÍ ANTIKONCEPCI

Letošní rok je rokem 50. výročí uvedení na trh prvních perorálních antikoncepčních přípravků. Od té doby zaznamenal vývoj v oblasti hormonální antikoncepce výrazný posun – v dávkách steroidních složek, v jejich složení a výzkumu nových molekul. Tyto změny jsou zodpovědné za významné rozšíření užívání antikoncepčních přípravků, které převážně souvisejí s redukcí výskytu závažných i málo závažných nežádoucích účinků, zlepšení snášenlivosti a stále se zvyšující compliance.

Hlavní trendy vývoje v oblasti hormonální antikoncepce (HAK) lze rozdělit do tří základních směrů, které se týkají estrogenní a gestagenní složky a vývoje nových aplikačních forem. K těmto významným vývojovým trendům se v poslední době přidávají i změny na první pohled méně výrazné, které však mohou přinášet další posun ve zlepšení compliance nebo nové nekontrační příznivé účinky (změny schématu dávkování, přidávání nových doplňků – např. folátu).

Vývoj v oblasti **estrogenní složky** byl donedávna zaměřen pouze na postupné snižování dávky etinylestradiolu (EE2), po mnoho let monopolního estrogenu v přípravcích kombinované hormonální perorální antikoncepce (Combined Oral Contraceptives – COC). Z hlediska kardiovaskulárních rizik v souvislosti s užíváním kombinované hormonální antikoncepce měla zásadní význam redukce dávky z 50 na 30–35 µg etinylestradiolu^{1/}. Další snižování obsahu EE2 v kategorii nízkodávkovaných přípravků již zásadní význam v této oblasti nepřineslo. V současnosti nejnižší hladiny – 10–15 µg etinylestradiolu – je velmi pravděpodobně hranice, pod níž obsah EE2 již redukován nebude; nelze ani očekávat širší uplatnění 10 µg kombinací (v USA dostupná v jednom přípravku).

Po mnoha letech monopolního postavení EE2 je poslední rok na trhu alternativa k této syntetické složce v podobě **přirozeného 17β-estradiolu (E2)**. Pokusy o jeho zavedení se objevovaly již v minulosti, limitujícím faktorem byla vždy velmi neuspokojivá kontrola cyklu. Toto slabé místo se podařilo překonat využitím kombinace s některými novými gestageny.

Existují dva hlavní důvody zavedení přirozeného E2 do přípravků COC: očekávané příznivější metabolické působení, které je dáno o něco nižším vlivem na jaterní proteosyntézu a další zlepšení snášenlivosti. Silnější vliv etinylestradiolu na jaterní syntézu proteinů je způsoben přítomností etinylové skupiny, která je zodpovědná za jeho proloužený účinek a pomalejší

metabolizaci, E2 je naopak metabolizován rychle. Menší vliv na jaterní proteosyntézu znamená nižší míru indukce syntézy koagulačních faktorů, angiotensinogenu, méně výrazné změny v metabolismu lipidů.

Prvním globálně dostupným přípravkem COC obsahujícím E2 je kombinovaný přípravek s **estradiolvalerátem (E2V)** a **dienogestem (DNG)**, který byl konstruován v tzv. dynamickém režimu dávkování. Hledání optimálního režimu a schématu dávek bylo poměrně komplikované, nejprve byl zkoušen v monofázické a trifázické konstrukci, konečný dynamický režim byl spojen s nejlepší kontrolou cyklu. Tento režim zajišťuje převahu estrogenu v časných fázích cyklu a gestagenů ve středních až pozdních fázích cyklu (na počátku cyklu je užíván samotný E2V, jehož obsah klesá postupně ze 3 na 2 a 1 mg); 2 mg tak skládá z 26denního užívání hormonálně aktivních tablet a pouze 2denního „hormone-free“ intervalu. Dávka E2V odpovídá biologickému působení 4–20 µg EE2 – v závislosti na cílovém orgánu (např. 2 mg E2V působí obdobně jako 20 µg EE2 na FSH a endometrium, jako nižší dávka než 20 µg EE2 na jaterní proteosyntézu)^{2/}.

Z dosud dostupných dat byly nejčastějšími nežádoucími účinky nepravidelné krvácení a napětí prsů (u 4,9 % uživatelék), cefalea (u 3,1 %) a akné (u 2,8 %). Z kombinovaných dat ze třech studií na celkem 2 266 užívatelkách nebyl zaznamenán výskyt tromboembolických příhod^{3/}.

V blízké době bude uveden na trh druhý přípravek s estradiolem – monofázická kombinace 1,5 mg E2 a 2,5 mg nomegestrolacetátu v režimu užívání 24 dní hormonálně aktivních tablet a 4 dnů placeba. Z dosud známých údajů je i u této kombinace velmi uspokojivá kontrola cyklu^{4/}.

Na druhou stranu stimulační vliv EE2 na jaterní proteosyntézu má i příznivý dopad – terapeuticky je využíván pozitivní vliv na hladiny SHBG (sex-hormone binding globulin), který znamená nižší biologickou dostupnost volných androgenů a tedy efekt v léčbě kožních androgenních obtíží a hyperandrogenního syndromu.

Další v současnosti testovanou novou estrogenní složkou je **estetrol (E4)**, estrogen tvořící se pouze intrauterinně ve fetální jaterní tkáni. Chová se v podstatě jako přirozený selektivní modulátor estrogenních receptorů (SERM) – jako estrogen působí na pochvu, dělohu, kostní tkáň a mozek a v přítomnosti estradiolu se v několika in vitro a in vivo modelech choval jako

estrogenní antagonistu se srovnatelným efektem jako tamoxifen. Schopnost estetrolu blokovat ovulaci byla prokázána na animálních modelech. Ve studii sledující schopnost blokovat ovulaci u žen v reprodukčním věku byla její spolehlivá suprese zjištěna u kombinace 20 mg estetrolu a 150 µg desogestrelu^{5/}. Estetrol je 18x méně biologicky potentní než EE2.

Za hlavní nositele specifických vlastností jednotlivých přípravků COC byla vždy považována **gestagenní složka**. Při jejím vývoji bylo v minulosti hlavním cílem minimalizovat její nepříznivé metabolické působení, tedy hlavně vliv na lipidové spektrum a sacharidový metabolismus, které bylo způsobeno reziduální androgenní aktivitou gestagenu. Prakticky všechny gestageny zavedené do přípravků COC v poslední době již vykazují nulovou reziduální androgenní aktivitu, a tak je snahou farmaceutických firem přidat další příznivou vlastnost. **Dienogest** (DNG) se tak profiluje jako gestagen s antiandrogenním a výrazným gestagenním účinkem, **nestoron** a **nomegestrolacetát** (NOMAc) s výrazným antiovulačním efektem, **trimegeston** (TMG) rovněž se silným gestagenním efektem. **Drospirenon** (DRSP) vykazuje kromě antiandrogenních účinků i antimineralkortikoidní efekt – působí antagonisticky na aldosteronové receptory a tedy mírně natriureticky. Tato vlastnost má význam u žen stěžujících si na symptomy spojené se sklonem k retenci tekutiny, jako je pocit nadýmání, otoků, napětí prsou, ať již jsou tyto příznaky součástí premenstruačního syndromu (PMS) či nikoliv.

Efekt přípravku obsahující 20 µg EE2 a 3 mg DRSP v režimu 24/4 na nejtěžší formu PMS, premenstruační dysforickou po-

ruchu (PMDD), byl prokázán dvěma placebem kontrolovanými studii (z nichž jedna byla na dosud největším souboru zabývajícím se PMS)^{6-7/}. Výsledky těchto studií umožnily FDA udělit tomuto přípravku COC indikaci k léčbě PMS a PMDD.

Na loňském kongresu European Society of Contraception byly prezentovány předběžné výsledky fáze III studie vaginálního kroužku s novou gestagenní složkou **nestoronem** (16-methylene-17 α -acetoxy-19-nor-progesteron). Jedná se o syntetický gestagen podobný přirozenému progesteronu, který je biologicky neaktivní po perorálním podání, účinný je v jiných aplikačních formách^{5/}. Další novou gestagenní složkou je modulátor progesteronových receptorů **ulipristal-acetát**, který má již pevné místo jako postkoitální antikoncepce do 120 hod po nechráněném pohlavním styku. Oba uvedené gestageny jsou zkoušeny v různých kombinacích (s E2 i EE2) a aplikačních formách.

U posledních přípravků COC uvedených na trh je patrný další trend – zkracování „hormone-free“ intervalu, které znamená nejen výraznější supresi folikulární aktivity (a tedy vyšší spolehlivost, hlavně v případě opomenutí užití tablet v prvních dnech), ale i vliv na manifestaci některých nežádoucích účinků v období pauzy. Byla zjištěna vyšší prevalence pánevní bolesti, bolestí hlavy, paradoxně napětí prsů atd. v období sedmidenní pauzy ve srovnání s 21denní periodou užívání hormonálně aktivních tablet^{8/}. Etiopatogeneticky je za tyto projevy zodpovědný vzestup FSH následovaný vzestupem endogenního estradiolu.

Přehled novějších antikoncepčních přípravků registrovaných v ČR

Účinná látka	Název přípravku
Estradiolvalerát	QLAIRA
Dienogest	DIENORETTE, DIENILLE, JEANINE, QLAIRA
Drospirenon	BELANETTE, BELUSHA, DAYLETTE, DAYLLA, DROSETIL, ELOINE, ETHINYLESTRADIOL/DROSPIRENONE LEÓN FARMA, JANGEE, KIRGA, MAITALON, RHONYA, RHONYELA, SOFTINE, SOFTINELLE, SYLVIANE, WERRCA, YADINE, YASMINELLE, YAZ
Ulipristal-acetát	ELLAONE

V dosud etablovaných depotních **aplikačních formách** kombinované hormonální antikoncepce je patrný vzestup popularity vaginální cesty (vaginální kroužek). V nedávno publikované multicentrické studii srovnávající akceptabilitu transdermální formy a vaginálního kroužku si po skončení studie přálo pokračovat ve sledované metodě 71 % uživatelk vaginálního kroužku a jen 26,5 % uživatelk náplasti^{9/}. Podobné výsledky přinášejí i první data rozsáhlé multicentrické studie CHOICE (Contraception Health Research of Informed Choice Experience) zaměřené na volbu metody uživatelkou po objektivním informování a poučení o kontracepčních možnostech a aplikačních cestách^{5/}. O postupném rozmachu vaginální aplikační cesty svědčí i nové testované kombinace. Na loňském kongresu European Society of Contraception and Reproductive Health byly prezentovány předběžné výsledky III. fáze studie s vaginálním kroužkem obsahujícím etinylestradiol a nestoron, který působí po dobu jednoho roku. Na souboru 2 277 uživatelk byla zjištěna vysoká spolehlivost, bezpečnost srovnatelná s perorálními přípravky, výborná kontrola cyklu i rychlý návrat fertility^{5/}.

Dále je testován vaginální kroužek s progesteronem, který je zaměřen na cílovou skupinu kojících žen.

Zajímavé bude sledovat, zda se uplatní na trhu další zkoušené aplikační cesty, jako jsou transdermální gely či spreje (kombinace estradiolu a nestoronu), nebo vaginální gel obsahující levonorgestrel, který působí až 5 dní po styku (využití i jako postkoitální kontracepce).

Žádná z nově zavedených látek, kombinací či metod hormonální antikoncepce zatím neznamenají posun v oblasti kontraindikací. Na zodpovězení otázky zda bude možné některé z novinek považovat za bezpečnější, např. z hlediska rizik tromboembolických komplikací, je třeba několikaletých epidemiologických studií na velkých souborech uživatelk.

Pro úplnost uvádíme platné **kontraindikace užívání COC** – vodítkem je doporučení WHO v Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4. edice (2010) s přihlédnutím k českému Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce, aktualizovanému v roce 2005^{10,11/}:

- Šestinedělí. V prvních 3 týdnech po porodu u nekojících žen, do konce šestinedělí u kojících žen (dle doporučení WHO. České doporučení považuje laktaci za absolutní kontraindikaci do konce 6. měsíce po porodu).
- Věk nad 35 let a kouření více než 15 cigaret denně.
- Hypertenze, neléčená nebo obtížně korigovatelná, s arteriálními komplikacemi.
- Hluboká žilní trombóza, osobní anamnéza hluboké žilní trombózy (povrchové varixy a povrchová tromboflebitis nejsou kontraindikací). Hereditární trombofilní stavy, např. Leidenská mutace, deficit antitrombinu III, deficit proteinů C a S, mutace genu pro protrombin.

Pozn.: plošné hematologické vyšetření před předpisem COC není indikováno ani doporučováno (odbornými společnostmi ani WHO), vhodné je v případech pozitivní rodinné anamnézy (příbuzní 1. linie s výskytem TEN ve věku pod 45 let). Pozitivní antifosfolipidové protilátky. Dlouhodobá imobilizace. Operace zatížená vysokým rizikem vzniku hluboké žilní trombózy.

- Ischemická choroba srdeční, cévní mozková příhoda.
- Komplikované srdeční vady (plicní hypertenze, riziko fibrilace síní, subakutní bakteriální endokarditis).
- Migréna s aurou. Migréna bez aury vzniká při užívání COC u ženy starší 35 let, kuřáček.
- DM s orgánovými komplikacemi (vaskulopatie), u kuřáček nad 35 let.
- Karcinom prsu do 5 let po léčbě.
- Aktivní virová hepatitis (nosičství viru není kontraindikace).
- Dekompenzovaná cirhóza, m. Wilson, sy. Budd-Chiari, nádory jater (fokální nodulární hyperplázie není kontraindikací).

V problematice vlivu kombinované hormonální antikoncepce na některé nádory byl znovu potvrzen protektivní vliv na rozvoj ovariálního karcinomu. Metaanalýza publikovaná v Lancetu potvrdila nižší riziko rozvoje ovariálního karcinomu, které přetrvává až 30 let po vysazení a platí i pro nositelky hereditárního rizika (mutace BRCA)^{12/}. Ojedinelá britská studie na kohortě 744 000 uživatelů COC a 339 000 žen v kontrolní skupině zjistila z hlediska onkologické problematiky celkově protektivní vliv COC. U uživatelů COC nezjistila vyšší riziko karcinomu prsu (RR 0.98)^{13/}, které bylo ale zvýšené v dřívější metaanalýze 54 studií z roku 1996^{14/}.

KOMBINOVANÁ KONTRACEPTIVA S DROSPIRENONEM – PŘEHODNOCENÍ RIZIKA VENÓZNÍHO TROMBOEMBOLISMU

Převzato z bulletinu Informační zpravodaj nežádoucí účinky léčiv, 3/2011, www.sukl.cz.

Riziko venózního tromboembolismu (VTE) spojené s užíváním kombinovaných orálních kontraceptiv (combined oral contraceptives – COC) je známo již od doby uvedení prvních přípravků na trh v šedesátých letech minulého století. Hluboká žilní trombóza a/nebo plicní embolie jsou závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny při užívání všech COC. VTE je multifaktoriální onemocnění a užívání COC bylo identifikováno jako jedno z rizik při-

Závěr

V současné době je k dispozici široké spektrum antikoncepčních metod a přípravků, které umožňují maximálně individuální přístup při jejich volbě pro konkrétní ženu. Moderní přípravky jsou spolehlivé, bezpečné a dobře snášené a kromě kontracepčního účinku přinášejí i řadu prospěšných nekontracepčních vlastností. I tak je důležitý další výzkum a vývoj v této oblasti, který může v budoucnosti znamenat další posun v bezpečnostním profilu i zlepšení compliance.

Literatura:

1. Meade TW, Greenberg G, Thompson SG. Progestogens and cardiovascular reactions associated with oral contraceptives and a comparison of the safety of 50- and 30-microgram oestrogen preparations. *Br Med J* 1980; 280: 1157-1161.
2. Fanta M. Kombinovaná hormonální antikoncepce, *Postgraduální medicína*, 2009, 11, 4: 247-250.
3. Parke S. Bleeding patterns and cycle control with a novel four-phasic COC containing estradiol valerate and dienogest + Efficacy and tolerability of an innovative four-phasic COC containing estradiol valerate and dienogest, 10th Congress of ESC, 2008.
4. Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, Ochsenbein E, Chassard D, Thomas JL. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, norgestrel acetate and 17{beta}-estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. *Hum Reprod*. 2011 Jun; 26(6): 1338-47. Epub 2011 Mar 18.
5. *Eu J Contraception Reprod HealthCare*, Book of Abstracts, vol. 15, suppl. 1, 11th Congress of ESC, May 2010.
6. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005; 72(6): 414–21.
7. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, et al. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106(3): 492–501.
8. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al., Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users, *Obstet Gynecol* 2000, 95, 261-266.
9. Creinin M.D., Multicenter comparison of contraceptive ring and patch: randomized controlled trial, *Obstet Gynecol* 2008, 111, 266-277.
10. *Medical Eligibility for Contraceptive Use*, 4th Edition, 2010, www.who.int/reproductivehealth.
11. Čepický P, Cibula D, et al., Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce, aktualizace 2005, *Čes. Gynkol.* 2005, 70, 465-468.
12. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371(9609):303–14.
13. Hannaford PC, Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 2007; 335:651.
14. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713–1727.

spívajících k jeho vzniku. Dle epidemiologických studií je výskyt VTE v populaci žen, které neužívají COC a nejsou těhotné, kolem 5–10 případů na 100 000 žen v průběhu 1 roku. Užívání COC toto základní riziko zvyšuje 2-4krát. U uživatelů COC se VTE objevuje asi u 20–40 žen na 100 000 v průběhu 1 roku. Ještě vyšší výskyt je u těhotných, kde je incidence VTE 60 na 100 000 těhotných. V 1–2 % případů je VTE (plicní embolie) smrtelná.

Již dříve bylo známo, že riziko VTE související s užíváním COC závisí na délce užívání antikoncepce (nejvyšší riziko je udáváno

v prvním roce užívání) a na dávce estrogenní složky^{1/}. Dále bylo pozorováno, že výskyt VTE se může lišit i s ohledem na gestagenní složku přípravku, přičemž jako nejméně rizikové v této oblasti se ukázaly COC s obsahem levonorgestrelu (tzv. druhá generace COC) a jako nejvíce rizikové naopak COC obsahující desogestrel nebo gestoden (tzv. třetí generace). Pro novější progestageny není míra rizika VTE často známa. Drospirenon se původně s ohledem na riziko VTE zdál být srovnatelný s nejméně rizikovým levonorgestrellem. Dvě prospektivní kohortové studie provedené držitelem rozhodnutí o registraci léčivého přípravku Yasmin (v ČR je obchodován pod jménem Yadine), evropská studie EURAS^{2/} a americká studie Ingenix^{3/} ukázaly, že riziko VTE u uživatelky přípravku Yasmin je srovnatelné s rizikem u uživatelky COC druhé generace. Posun v odhadu rizika nastal po publikaci dalších studií v roce 2009. Dvě epidemiologické studie, retrospektivní kohortová studie autorů Lidegaard et al.^{4/} a case control studie autorů van Hylckama Vlieg et al.^{5/} zjistily, že riziko VTE u uživatelky Yasmin je někde mezi rizikem uživatelky COC obsahující levonorgestrel a rizikem uživatelky COC obsahující nejrizikovější desogestrel nebo gestoden. Publikace těchto studií vedla v roce 2010 k aktualizaci textů doprovázejících přípravky kombinovaných orálních kontraceptiv obsahujících drospirenon. V dubnu 2011 byly publikovány další studie^{6,7/} věnující se tomuto tématu, ve kterých bylo potvrzeno, že drospirenon je s ohledem na riziko VTE rizikovější než levonorgestrel a že riziko VTE může být stejně vysoké jako u nejrizikovějších progestagenů desogestrelu a gestagenu, což znamená významný posun od původního odhadu. **Všechny dosud publikované studie znovu přehodnotila Pracovní skupina pro farmakovigilanci Evropské lékové agentury a došla k závěru, že drospirenon je s ohledem na VTE skutečně rizikovější, než bylo dříve uváděno, a doporučila aktualizaci textů doprovázejících všechny přípravky s jeho obsahem indikované jako kontraceptiva^{8/}.**

Výskyt VTE, ačkoli se jedná o závažný, až potencionálně smrtelný nežádoucí účinek, zůstává nadále vzácný a není důvod, aby ženy přestaly kontraceptiva s obsahem drospirenonu užívat. Lékaři by však při předepisování a výběru vhodné COC

měli brát tyto nové informace v úvahu a na riziko VTE musí vždy pamatovat. Při nasazení antikoncepce nové pacientce je především důležité zhodnotit možné rizikové faktory VTE. Proto je nezbytné pečlivě odebrat osobní i rodinou anamnézu zaměřenou na výskyt VTE a trombofilních dispozic. U žen, které v minulosti VTE prodělaly, je COC kontraindikována. V případě, že je pozitivní rodinná anamnéza, je před předepsáním COC vhodné zvážit doplňující vyšetření (screening trombofilních stavů) a případně konzultaci s klinickým hematologem. Ženu je třeba před nasazením jakékoli COC informovat o možném riziku VTE, o situacích, které toto riziko dále zvyšují (např. zranění spojené s imobilizací, dlouhé cestování apod.) a o možných projevech tohoto onemocnění. Ženy je nutno poučit, že v případě, kdy se u nich projeví symptomy VTE, musí co nejdříve vyhledat lékaře.

Literatura:

1. Battiger LE, et al. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering estrogen content. *Lancet* 1: 1097, 1980.
2. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-54.
3. Seeger JD, Loughlin J, Eng PM, Clifford CR, Cutone J, Walker AM. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 587-93.
4. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890.
5. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009 Aug 13; 339: b2921.
6. Jick SS, Hernandez RK. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel: case-control study using United States claims data. *BMJ* 2011 Apr 21; 342: d2151.
7. Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011 Apr 21; 342: d2139.
8. PhVWP Monthly Report – May 2011: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/05/WC500106708.pdf

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 lékárníků* a *Zdravotnických 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. Lye, 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).

