

Obsah

Farmakoterapie hluboké žilní trombózy a plicní embolie – 1. část.....	1
Antikoagulancia a jejich nežádoucí účinky	3

FARMAKOTERAPIE HLUBOKÉ ŽILNÍ TROMBÓZY A PLICNÍ EMBOLIE

1. část – Počáteční léčba

Prescrire International, Vol. 22, No 137, April 2013, p. 99

Hluboká žilní trombóza znamená uzávěr hluboké žíly trombem. Je spojena s krátkodobým rizikem migrace trombu do plicní arterie, což způsobí plicní embolii. Trombóza hluboké žíly dolní končetiny pod kolenem se nazývá proximální, distální je pak taková, která se objeví nad kolenem. Proximální hluboká žilní trombóza sebou nese zvláště vysoké riziko plicní embolie^{1,2}.

Bez léčby je symptomatická plicní embolie v akutní fázi smrtící ve 30 % případů. S léčbou se mortalita pohybuje mezi 2–8 %¹. U zhruba 1 % pacientů se v letech následujících po plicní embolii rozvine chronická plicní hypertenze, která vede k dyspnoei a srdečnímu selhání³.

Hluboká žilní trombóza dolní končetiny může mít také lokální komplikace. V průběhu 5 let po první trombóze se až u 30 % pacientů rozvine posttraumatický syndrom charakterizovaný bolestí dolní končetiny, varixy, otokem, pigmentací kůže a v některých případech i kožními ulceracemi^{4–6}.

Jaká antikoagulační terapie je nejlepší pro počáteční terapii hluboké žilní trombózy nebo plicní embolie z pohledu mortality a recidivy? Text nediskutuje nefarmakologické možnosti léčby.

Nízkomolekulární heparin: standardní terapie v roce 2013

Antikoagulancia se používají k prevenci šíření a recidivy trombu.

Na počátku devadesátých let byl standardní počáteční terapií hluboké žilní trombózy a plicní embolie nefrakcionovaný heparin. Heparin snižoval mortalitu u pacientů se symptomatickou plicní embolií a předcházel recidivě trombu u pacientů se symptomatickou proximální hlubokou žilní trombózou v porovnání s pacienty bez léčby. Intravenózní i subkutánní podání vykazovalo srovnatelnou účinnost^{7,8}.

Od té doby byla hodnocena různá další antikoagulancia v léčbě hluboké žilní trombózy a plicní embolie. Přehled různých typů antikoagulancií a jejich nežádoucích účinků je uveden na str. 3.

Snižuje se mortalita po podání nízkomolekulárního heparinu ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem? Systematický přehled skupiny Cochran zkoumal randomizovaná klinická hodnocení srovnávající subkutánní podání nízkomolekulárního heparinu (low molecular weight heparin – LMWH) oproti adjustované dávce nefrakcionovaného heparinu podaného intravaskulárně

nebo subkutánně u pacientů s hlubokou žilní trombózou dolní končetiny nebo s plicní embolií⁹. Autoři vybrali 23 studií zahrnujících 9 587 pacientů, z nichž kolem 25 % mělo plicní embolii.

Hlavní LMWH použité v těchto studiích byly *nadroparin* (6 studií, 1 896 pacientů), *tinzaparin* (2 studie, 1 044 pacientů), *enoxaparin* (5 studií, 1 993 pacientů), *dalteparin* (3 studie, 705 pacientů), *certoparin* (3 studie, 2 017 pacientů) a *reviparin* (2 studie, 1 784 pacientů).

Celková mortalita na konci sledovaného období byla nižší u LMWH než u nefrakcionovaného heparinu (4,4 % versus 5,8 %, $p=0,008$). Ukázalo se také, že LMWH jsou lepší v podskupině 4 451 pacientů s proximální hlubokou žilní trombózou (bez plicní embolie) a v podskupině 446 pacientů s nádorem⁹. U pacientů s proximální hlubokou žilní trombózou bylo riziko symptomatické recidivy 1,3 % při léčbě LMWH a 1,9 % s nefrakcionovaným heparinem ($p<0,001$). Celkové riziko závažného krvácení bylo u LMWH 1,1 % a 1,9 % u nefrakcionovaného heparinu ($p=0,003$)⁹.

Další metaanalýzy ukázaly podobné výsledky^{5,8}. Autoři připouštějí, že výsledky některých studií mohly být ovlivněny publikačním zkreslením výsledků a různými metodologickými chybami. Zdá se, že jednotlivé LMWH mají srovnatelnou účinnost. Nejdéle byly sledovány enoxaparin, dalteparin a nadroparin.

LMWH jsou praktičtější. Ve srovnání s nefrakcionovaným heparinem, který obvykle vyžaduje úpravu dávky podle výsledků koagulačních testů, mají LMWH výhodu podání ve fixní dávce (podle tělesné hmotnosti) v jedné či dvou subkutánních injekcích denně.

Fondaparinux: není lepší než heparin. *Fondaparinux* je heparinoidové antikoagulans podávané subkutánně jednou denně. Randomizovaná dvojitě slepá neinferiorní studie porovnávala fondaparinux s enoxaparinem u 2 205 pacientů s proximální hlubokou trombózou dolní končetiny bez plicní embolie¹⁰. Další studie se stejným designem porovnávala fondaparinux s intravenózním nefrakcionovaným heparinem u 2 213 pacientů s plicní embolií¹¹. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi fondaparinuxem a heparinem, pokud jde o recidivu symptomatické tromboembolie (primární endpoint). Statistická síla těchto studií byla příliš malá na prokázání klinicky relevantního rozdílu ve prospěch fondaparinuxu nebo ve prospěch enoxaparinu či heparinu, pokud jde o mortalitu a závažné krvácení⁵. Proto je lepší pokračovat v používání LMWH, které jsou lépe zhodnoceny v terapii hluboké žilní trombózy a plicní embolie.

Rivaroxaban: není lepší než LMWH. *Rivaroxaban* je perorální antikoagulans, které neinhibuje vitamin K. Jeho hodnocení zahrnují dvě randomizovaná nezaslepená neinferiorní klinická hodnocení u pacientů s hlubokou žilní trombózou (3 449 pacientů) nebo plicní embolií (4 832 pacientů). *Rivaroxaban* nebyl účinnější než LMWH následovaný adjustovanou dávkou antagonisty vitaminu K při porovnání mortality nebo klinické recidivy^{12,13/}. Celkový výskyt krvácení byl podobný v obou skupinách. Závažné krvácení se vyskytovalo méně často po podání *rivaroxabanu* ve skupině s plicní embolií (1,1 % versus 2,2 % u LMWH následovaného antagonistou vitaminu K). Ve studii s venózní tromboembolií nebyl rozdíl ve frekvenci výskytu závažného krvácení pozorován^{12/}.

Analýza vyzněla příznivěji pro použití LMWH při počáteční léčbě žilní trombózy především proto, že je k dispozici větší množství údajů o této skupině antikoagulačních látek.

Trombolytická terapie: pouze pro masivní plicní embolii

Trombolytické enzymy jsou používány k rychlému rozpuštění krevních sraženin, které blokují plicní žílu nebo tepnu. Trombolytika byla hodnocena u pacientů s venózní tromboembolií a u pacientů s plicní embolií s/bez hemodynamické nestability.

Více krvácení, možný nižší výskyt posttrombotického syndromu. Systematické přehodnocení publikované literatury provedené skupinou Cochran zkoumalo randomizovaná klinická hodnocení porovnávající trombolýzu s antikoagulací u pacientů s hlubokou žilní trombózou dolní končetiny. Bylo vybráno dvanáct studií s celkem 700 pacienty. Trombolytika použitá v těchto studiích byla *altepláza*, *streptokináza* a *urokináza*.

Ani souhrnná analýza ani hodnocení jednotlivých trombolytických látek neprokázalo statisticky významné ovlivnění incidence plicní embolie nebo dlouhodobé incidence bércových vředů. Incidence krvácení byla u trombolytické terapie vyšší (10 % versus 8 % bez trombolytické terapie $p=0,004$)^{14/}. Ani aktualizace této metaanalýzy o 2 další klinická hodnocení nezměnila výsledky^{5/}.

Do randomizované studie publikované v roce 2012, která nebyla součástí předcházející metaanalýzy, bylo zařazeno 209 pacientů s proximální hlubokou žilní trombózou léčených buď LMWH a *alteplázou*, podávanou katetrem přímo do trombu, nebo samotným LMWH^{15/}. Po dvou letech byla prevalence posttrombotického syndromu nižší u skupiny s trombolytickou terapií (41 % oproti 56 %, $p=0,047$), ale za cenu vyšší frekvence výskytu krvácivých komplikací (20 případů, 3 závažné oproti žádnému krvácení). Nebyl pozorován statisticky významný rozdíl v mortalitě nebo recidivě tromboembolie.

Plicní embolie: žádná výhoda trombolýzy. Systematické přehodnocení randomizovaných dvojitě slepých klinických hodnocení zkoumalo účinek trombolýzy u pacientů s plicní embolií, kteří byli také léčeni antikoagulační léčbou^{16/}. Bylo vybráno 13 studií zahrnujících celkem 944 pacientů. V 6 studiích byla trombolytikem *altepláza*, ve 4 *streptokináza*, ve 2 *urokináza* a v 1 *tenektepláza*. Metaanalýza těchto studií neprokázala snížení mortality nebo recidivy plicní embolie při přidání trombolytické léčby k léčbě antikoagulační. Jiná metaanalýza 10 studií, z nichž 8 bylo zahrnuto ve dřívější metaanalýze, poskytla podobné výsledky^{5/}.

Masivní plicní embolie: pravděpodobně méně úmrtí. Plicní embolie je klasifikována jako masivní, pokud ovlivňuje hemodynamické parametry (systolický tlak pod 90 mm Hg nebo náhlý pokles o nejméně 40 mm Hg) při nepřítomnosti arytmie, hypovolémie nebo infekce^{7/}. Bez léčby končí masivní plicní embolie obvykle v průběhu několika hodin fatálně^{1,2/}.

Pět ze studií hodnotících trombolytickou léčbu zahrnovalo také blíže nespecifikované množství pacientů s masivní plicní embolií^{17/}. Metaanalýza těchto 5 studií při zařazení všech pacientů naznačila vyšší snížení úmrtnosti po trombolytické terapii než ve studiích bez pacientů s masivní plicní embolií. Rozdíl však nebyl statisticky významný: celková úmrtnost v trombolytické skupině byla 6 % a v placebové skupině 13 % ($p=0,09$). Výsledky jsou limitovány nedostatečnou metodologickou kvalitou zařazených studií, nepřesností hodnocených údajů a možností publikačního zkreslení výsledků^{5,8/}. Přesto je třeba tak velký rozdíl v mortalitě vzít v úvahu.

Krvácení, hypersenzitivita a další. Trombolytická léčba sebou nese riziko krvácení, především v místě podání, ale i jiné, např. mozkové krvácení. Může také způsobit hypersenzitivitu (hlavně streptokináza), embolii, hypotenzi a akutní selhání ledvin^{18/}.

V některých případech je možná ambulantní léčba

Ambulantní léčba LMWH přináší jen málo praktických obtíží: lék je podáván ve stejné dávce podle tělesné hmotnosti v jedné nebo dvou subkutánních injekcích. V klinických hodnoceních bylo porovnáváno podávání u ambulantních a hospitalizovaných pacientů.

Ambulantní léčba oproti léčbě při hospitalizaci. Systematické přehodnocení provedené skupinou Cochran zkoumalo randomizovaná klinická hodnocení u pacientů s hlubokou žilní trombózou porovnávající ambulantní terapii LMWH s léčbou LMWH za hospitalizace nebo s léčbou nefrakcionovaným heparinem^{19/}. Bylo vybráno šest studií s 1 708 pacienty. Jejich metaanalýza neukázala nárůst celkové mortality, frekvence rekurentní trombózy nebo závažného krvácení u ambulantních pacientů. Výsledky metaanalýzy jsou limitovány vysokým počtem pacientů vyřazených ze studie a krátkodobou hospitalizací na začátku léčby u více než poloviny pacientů^{19/}. Přesto se ambulantní léčba zdá být rozumnou možností u pacientů, kteří nežijí sami a nemají zvýšené riziko krvácení.

Ambulantní léčba plicní embolie s nízkým rizikem. Dvě klinická hodnocení se 471 pacienty s plicní embolií s nízkým rizikem komplikací porovnávala hospitalizaci trvající 24 hodin nebo 3 dny s delší hospitalizací. Celková analýza těchto studií neprokázala statisticky signifikantní rozdíl v celkové mortalitě, recidivě plicní embolie nebo závažného krvácení. Do studií však bylo zařazeno příliš málo pacientů k vyloučení klinicky významných rozdílů v jednom nebo více z uvedených endpointů.

Systematické přehodnocení zkoumalo prospektivní studie s následným sledováním pacientů s plicní embolií léčených pouze ambulantně^{20/}. Bylo vybráno 8 studií se 777 pacienty. Kritéria výběru pacientů léčených ambulantně se lišila mezi jednotlivými studiemi. V průběhu 3–6 měsíčního následného sledování zemřeli 2 pacienti (0,3 %) na plicní embolii a u 4 se objevilo velké krvácení (žádné smrtelné). Tyto výsledky naznačily, že je přípustné pacientům s plicní embolií nabídnout ambulantní péči,

ANTIKOAGULANCIA A JEJICH NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

pokud mají nízké riziko komplikací, nežijí sami a nemají zvýšené riziko krvácení.

Doporučené postupy pro klinickou praxi: doporučení pro počáteční léčbu

Doporučené postupy pro klinickou praxi publikované mezi lety 2006–2012 předkládají podobná doporučení.

Žádné zvýšené riziko komplikací: LMWH nebo fondaparinux. Pro pacienty s proximální hlubokou žilní trombozou dolní končetiny nezasahující véna iliaca a pro pacienty s hemodynamicky nevýznamnou plicní embolií bez renálního poškození a rizika krvácení je pro zahájení antitrombotické léčby doporučováno použití LMWH nebo fondaparinuxu. Pokyny odrazují od použití trombolýzy^{1,5,8,16,21–23}/. Pouze jedno doporučení zahrnuje mezi možnost první volby použití nefrakcionovaného heparinu (intravenózně nebo subkutánně)¹⁶/.

U pacientů s nízkým rizikem krvácení, a pokud tomu okolnosti nasvědčují, mnohé pokyny doporučují okamžitou ambulantní léčbu u pacientů s proximální hlubokou žilní trombozou a u pacientů s plicní embolií s nízkým rizikem po krátké hospitalizaci^{5,8,21,23}/.

Renální selhání nebo zvýšené riziko krvácení: nefrakcionovaný heparin. U pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml za minutu nebo ve vysokém riziku krvácení pokyny pro klinickou praxi doporučují intravenózní nebo subkutánní podání nefrakcionovaného heparinu v dávce upravené podle hodnot koagulačních testů^{1,5,8,16,21,22}/.

Iliofemorální venózní tromboza a masivní plicní embolie: trombolýza. Iliofemorální venózní tromboza představuje vyšší

riziko posttrombotických komplikací, než jiné formy hluboké žilní trombozy¹⁶/. Mnohá klinická doporučení navrhuje jako léčbu volby u iliofemorální venózní trombozy trombolýzu podávanou katetrem^{5,8,16,22}/.

U pacientů s masivní plicní embolií klinické postupy doporučují antikoagulační terapii (intravenózní nefrakcionovaný heparin) společně s periferní intravenózní trombolýzou^{1,5,8,16,21}/.

Některá doporučení zmiňují použití mechanické trombolýzy nebo chirurgickou trombektomii, pokud farmakologická léčba selže nebo je kontraindikována^{1,8,16}/.

V praxi: nízkomolekulární hepariny kromě případů renálního selhání

Riziko plicní embolie následující po hluboké žilní tromboze dolní končetiny závisí na tom, jestli se jedná o proximální nebo distální trombozu. Riziko úmrtí je nižší u pacientů s plicní embolií než u pacientů s masivní plicní embolií. Doporučení časopisu *Prescrire* bere tyto skutečnosti v úvahu.

K zahájení terapie dostupné údaje podporují použití LMWH jako lék první volby, pokud není přítomno renální selhání. LMWH mohou být v některých případech podávány ambulantně. Trombolytická terapie může mít místo v léčbě masivní plicní embolie, ale její klinické hodnocení musí pokračovat.

Mezi hlavní nežádoucí účinky antikoagulační terapie patří krvácení a heparinem indukovaná trombocytopenie.

Citovaná literatura je na vyžádání dostupná na informačním středisku info@sukl.cz.

ANTIKOAGULANCIA A JEJICH NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Prescrire International, Vol. 22, No 137, April 2013, p. 102

Antikoagulancia se liší mechanismem účinku, cestou podání a nežádoucími účinky. Na konci roku 2012 byla některá z následujících antikoagulancií porovnána ve srovnávacích hodnoceních léčby venózní trombozy a plicní embolie.

Heparin a heparinoidy

Heparin je glykosaminoglykan prasečího nebo bovinního původu^{1,2}/.

Nefrakcionovaný heparin. Nefrakcionovaný heparin inhibuje trombin (faktor IIa) a faktor Xa. Váže se na destičkový chemokin F4P. Komplexy heparinu a F4P jsou imunogenní a mohou vyvolat tvorbu protilátek zapojených ve spuštění trombocytopenie²/. Nefrakcionovaný heparin se podává v kontinuální intravenózní infuzi nebo subkutánně. Při intravenózním podání je jeho účinek okamžitý a poločas v plazmě se pohybuje mezi 0,5–2 hodinami. Při subkutánním podání nastupuje účinek pomaleji (okolo 2 hodin), ale trvá déle. Umožňuje 12hodinový interval mezi podáním. Dávka podávaná k léčbě venózní tromboembolie a plicní embolie musí být denně upravena podle aPTT (aktivovaný částečný tromboplastinový čas)^{1,2}/.

Antidotum pro nefrakcionovaný heparin je protamin, který rychle neutralizuje antikoagulační účinek. Nefrakcionovaný heparin neprochází placentou³/.

Nízkomolekulární hepariny. Nízkomolekulární hepariny (LMWH) jsou vyráběny z nefrakcionovaného heparinu¹/. Inhibují faktor Xa a v menší míře i trombin²/. Vází se také na destičkový chemokin F4P a mohou vyvolávat trombocytopenii^{2,4}/. Obvykle jsou podávány subkutánně v jedné nebo dvou dávkách denně. Aktivita LMWH je měřena podle anti-Xa aktivity. Při terapii venózní tromboembolie a plicní embolie je dávka nejčastěji upravena podle tělesné váhy pacienta bez dalších úprav. Protamin sulfát je jako antidotum méně účinný než v případě nefrakcionovaného heparinu²/.

LMWH neprocházejí placentou. Jsou první volbou při léčbě hluboké žilní trombozy a plicní embolie v těhotenství³/.

Fondaparinux. *Fondaparinux* je syntetický pentasachrid napodobující sekvenci přítomnou v heparinových řetězcích^{1,2}/. Inhibuje faktor Xa, ale ne trombin. Jeho poločas je 17 hodin a podává se v jedné denní dávce subkutánní injekcí. Dávka se obvykle nastavuje podle tělesné váhy pacienta bez další úpravy. *Fondaparinux* může vyvolat trombocytopenii⁵/. Není neutralizován protamin sulfátem¹/. *Fondaparinux* částečně prochází placentou a nežádoucí účinky u plodu nemohou být vyloučeny³/.

Danaparinoid. *Danaparinoid natrium* je směs vepřových glykosaminoglykanů (podobných heparinu) a podává se subkutánně^{1,2,6}/. Slabě interaguje s F4P. Riziko trombocytopenie je

velmi malé a je tak vhodný pro pacienty, kteří mají v anamnéze trombocytopenii typu II vyvolanou heparinem^{2,6/}.

Nežádoucí účinky heparinů. Hlavní nežádoucí účinkem heparinů je krvácení, trombocytopenie a trombocytóza. Vzácné nežádoucí účinky zahrnují kožní nekrózu v místě podání injekce, hypersenzitivní reakce, hyperkalémii, zvýšení transamináz, priapismus a osteoporózu při dlouhodobém podání^{1,4/}.

Selhání ledvin. Renální poškození snižuje clearans heparinu a zvyšuje riziko předávkování, které může vést k závažnému krvácení. Opatrnost při podávání je nutná při clearans kreatininu mezi 30–60 ml za minutu. Pod 30 ml za minutu je lepší používat nefrakcionovaný heparin, jehož dávku je možné titrovat podle výsledků aPTT, který reflektuje stav srážlivosti^{1,7/}. Léky, které zvyšují riziko poškození renálních funkcí, mohou způsobit předávkování heparinem.

Deriváty hirudinu

Desirudin, *lepirudin* a *bivalirudin* jsou deriváty hirudinu, peptidu izolovaného ze slin pijavic. Tyto přímé trombinové inhibitory neinteragují s F4P a neindukují tímto mechanismem trombocytopenii^{7/}. Deriváty hirudinu jsou podávány subkutánně nebo intravenózně. Pro deriváty hirudinu není k dispozici žádné antidotum^{8,9/}. Hlavními nežádoucími účinky hirudinových derivátů jsou krvácení a hypersenzitivita^{4/}. Tyto přípravky jsou eliminovány ledvinami ve formě metabolitů nebo v nezměněné formě. Renální poškození je tak rizikovým faktorem předávkování. Hirudinové deriváty procházejí placentou^{3/}.

Antagonisté vitamínu K

Antagonisté vitamínu K interagují se syntézou některých srážecích faktorů (jmenovitě faktory II, VII, IX a X). Standardním představitelem antagonistů vitamínu K je *warfarin*.

Účinnost se liší mezi jednotlivými pacienty. Účinek se objeví po několika dnech. Antikoagulační účinek měřený protrombinovým časem je u jednotlivých pacientů vysoce variabilní. Protrombinový čas je vyjádřen jako INR (International Normalised Ratio)^{2,4/}. Antidotem je vitamín K, který účinkuje i po intravenózním podání až za několik hodin a infuze protrombinového

komplexu, který nahrazuje faktory II, VII, IX a X a účinkuje rychleji^{1,2/}.

Nežádoucí účinky a interakce antikoagulancií. Antagonisté vitamínu K mohou způsobovat závažné krvácení. Mezi ostatní nežádoucí účinky patří imunoalergické poškození orgánů (zvláště fluindion), kožní nekrózy a vzácně vaskulitida a jaterní poškození^{4/}.

Antagonisté vitamínu K interagují s množstvím dalších léků i potravin. INR by mělo být kontrolováno, kdykoli je do terapie přidán či vysazen nový lék, nebo dojde ke změně dávkování.

Antagonisté vitamínu K mohou způsobit potrat, fetální krvácení a vrozené vady (např. nosní hypoplázií a epifyseální abnormality) u přibližně 6 % exponovaných těhotenství. Žádné vrozené vady nebyly hlášeny, pokud antagonisté vitamínu K byli vysazeni před šestým týdnem těhotenství^{3/}.

Indandionové deriváty (*fluindion* a *fenindion*) přecházejí do mateřského mléka a neměly by být při kojení podávány.

Warfarinu a acenokumarolu je v mateřském mléce nalézáno pouze stopové množství. Podání během kojení je bezpečné pro kojené dítě^{3/}.

Ostatní antikoagulancia

Apixaban a *rivaroxaban* jsou orální antikoagulancia, která přímo inhibují faktor Xa. Neexistuje žádná laboratorní metoda, kterou by bylo možné měřit jejich antikoagulační účinek, aby mohla být upravena dávka. Neexistuje žádné antidotum, ale koncentrát protrombinového komplexu může rušit jejich antikoagulační účinek^{1,10,11/}. *Rivaroxaban* interaguje s mnoha léky. *Apixaban* a *rivaroxaban* jsou eliminovány ledvinami a poškozené ledvinné funkce proto mohou způsobit předávkování a krvácení^{10,11/}.

Dabigatran inhibuje aktivní místo pro trombin. Neexistují žádné laboratorní testy na měření jeho účinnosti a není také žádné antidotum^{1,12,13/}.

Citovaná literatura je na vyžádání dostupná na informačním středisku info@sukl.cz.

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 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; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyrer, Sante; 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; 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 12 000 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.

