

Obsah

Farmakoterapie Alzheimerovy choroby.....	1
Riziko Alzheimerovy nemoci při užívání benzodiazepinů.....	4

FARMAKOTERAPIE ALZHEIMEROVY CHOROBY

Alzheimerova nemoc (AN) je závažné neurodegenerativní onemocnění, prezentující se klinicky syndromem demence. Je to nejčastější příčina demencí vůbec, představuje minimálně 50 % všech demencí. Navíc 10–20 % demencí je způsobeno kombinací Alzheimerovy choroby a cerebrovaskulárního onemocnění (smíšené demence).

V současné době ještě není příčina Alzheimerovy choroby objasněna. Jsou známy neurodegenerativní děje vedoucí ke vzniku demence, ale není znám jejich spouštěč a také není plně známa jejich vzájemná podmíněnost. Proto kauzální terapie v současnosti není možná.

U AN se vyskytují typické neurodegenerativní změny, které se snažíme farmakoterapeuticky ovlivnit:

- Tvorba a ukládání proteinu amyloidu beta (AB). V neuronech je transmembránově uložena bílkovina amyloidový prekurzorový protein (APP) s N-terminálním zakončením extracelulárně a C-terminálním zakončením intracelulárně. Fyziologicky je tento protein štěpen extracelulárně enzymy alfa-sekretázou a membránově vázanou gama-sekretázou na peptidy o celkové délce do 39 aminokyselin (beta-peptid). U Alzheimerovy choroby se namísto alfa-sekretázy více uplatňuje enzym beta-sekretáza, který spolu s gama-sekretázou odštěpuje delší peptidové fragmenty, o 40–42 aminokyselinách. Tyto částice se pak navzájem spojují do oligomerů, které jsou velmi toxické. Poškozují synapse, mitochondrie a jiné buněčné organely. Oligomery dále polymerují do fibril, které se vysrážejí extracelulárně v kortexu, dále polymerují a tvoří základ tzv. amyloidních plak. V lemu plak se aktivují gliové elementy, které produkují zánětlivé cytokiny (např. interleukin 2), které pak spouštějí zánětlivou reakci. Je klinicky zkoušena řada terapeutických postupů, ale žádný z nich se zatím nedostal do klinické praxe. Jsou zkoušeny např. inhibitory beta-sekretáz, modulátory gama-sekretáz, látky znemožňující oligomeraci molekul beta-peptidu, látky očišťující mozek od depozit amyloidu beta, vakcíny proti amyloidu beta.
- Je degradován intraneuronální protein tau (MAPT), který je vázán na neurofibrily a je to důležitý strukturální protein. Za pomoci enzymů GSK3_{beta} (glykogen syntéza kináza) a CDK5 (cyklin dependentní kináza) dochází k hyperfosforylaci tau-proteinu. Fosforylovaný tau (fosfoTAU) protein se pak spojuje do párové heliakálních filament, která představují substrát tzv. neurofibrilárních tangles (uzlíčků, zámotků, košíčků). Takto postižené neurony podléhají apoptóze, zanikají.

Soudí se, že primárním spouštěčem degenerace TAU proteinu je AB, ale není to dosud jednoznačně dokázáno. Zkoušeno je více přístupů, žádný není zatím v klinické praxi. Jsou to např. protilátky proti degenerovanému TAU proteinu, nebo lithium a jiné látky, které blokují účinek enzymu GSK3_{beta}.

- U AN jsou výrazně postiženy mitochondriální funkce. Vzniká méně molekul adenosintrifosfátu jako nosiče energie, dále se vytváří méně acetyl-koenzymu A jako substrátu pro tvorbu acetylcholinu. Naopak dochází k nadměrnému vzniku volných kyslíkových radikálů, dochází k oxidačnímu stresu, který pak vede k poškození samotných mitochondrií, neuronálních membrán, DNK a řady dalších důležitých buněčných struktur. Žádná ze zkoušených látek nebyla uvedena do klinické praxe, zkoušen byl např. dimebon. Některé z látek, používaných jako doplňková léčba (většinou volně prodejné přípravky), mají teoreticky své racionále, ale klinické studie ani klinická praxe neprokázaly jejich účinnost. Jsou to např. koenzym Q10 a řada scavengerů volných kyslíkových radikálů, jako např. beta-karoten, kyselina alfa-lipoová a další.
- Dochází ke snížení tvorby nervových růstových faktorů jako např. BDNF (brain derived neurotrophic factor) a tím k snížení nervové plasticity. Zkoušeny byly např. hydrolyzáty vepřové mozkové tkáně, ale nebylo dosaženo dostatečných klinických efektů.
- U některých jedinců s AN lze zjistit genetické podmínění amyloidogenezy – je to především u pacientů s formou s časným začátkem (presenilní formou), kde jsou mutace na dlouhém raménku chromozomu 21, kde je zakódován amyloidový prekurzorový protein, nebo na chromozomech 14 a 1, kde jsou zakódovány preseniliny – transmembránové proteiny, které tvoří součást enzymů gama sekretáz. Familiární formy AN jsou málo časté. Některé genetické polymorfizmy představují rizikové faktory vzniku Alzheimerovy choroby. Nejznámější a nejvíce prostudovaný polymorfismus je Apolipoprotein E_{epsilon} 4. U lidí existují 3 izoformy – E2, E3 a E4. Izoforna E2 se jeví jako protektivní, zatímco izoforna 4 se jeví jako rizikový faktor sporadických forem Alzheimerovy choroby (velmi podstatně častější forma než forma familiární), a to zvláště v homozygotní formě 4/4. Další významný polymorfismus je pro gen SORL1 (sortilin-related receptor). Je zkoumána celá další řada genetických polymorfizmů. V klinické praxi se zatím nepoužívají genetické reparace pomocí virů měnících strukturu RNK, je to jedna z předpokládaných metod léčby v budoucnosti.
- Existuje celá řada dalších mechanismů neurodegenerace, které však v současnosti neumíme farmakologicky ovlivnit.

- Výsledkem všech neurodegenerativních procesů je pak snížení neuronální plasticity – tvoření nových neuronálních dendritů a tím nových zapojení neuronů. To pak představuje vlastní substrát syndromu demence.
- U AN byly zjištěny poruchy tvorby a uvolnění některých neurotransmiterů. Je to především acetylcholin. V pozdějších stadiích demence se výrazně uplatňuje excitotoxicita – nadměrné zahlcení glutamatergických ionotropních receptorů (AMPA, NMDA) excitačními kyselinami, především glutátem. **Ovlivnění acetylcholinergního a glutamatergního systému jsou dva přístupy, které jsou v současnosti založeny na důkazech**^{1,2,3,4/}.

Inhibitory mozkových acetylcholinesteráz

Mozkový acetylcholinergní systém, projikující z nucl. basalis Meynerti difuzně do kortexu (s velkou projekcí do hippokampů), je velmi významný pro paměť. Reverberační okruhy obsahující acetylcholinergní neurony tvoří substrát pro krátkodobou paměť, kdy pak jednotlivé paměťové obsahy v procesu konsolidace jsou přepisovány do dlouhodobé paměti (tvoří se paměťové engramy).

U AN je postižena tvorba a uvolnění acetylcholinu v presynaptickém oddílu neuronu. Acetylcholin je syntetizován pomocí enzymu cholinacetyltransferázy z cholinu a acetyl-koenzymu A. Cholin se do neuronu dostává mechanismem vysokoafinitivního cholinového reuptake (zpětného vychytávání); tento mechanismus, který závisí na neuronální činnosti (firingu), je u AN porušen. Také tvorba acetyl-koenzymu A je snížena v rámci nedostatečné činnosti mitochondrií. Výsledkem pak je, že do synaptické štěrbině k vazbě na receptory se dostává málo acetylcholinu.

Acetylcholin je v synaptické štěrbině odbouráván enzymy acetylcholinesterázami na cholin a kyselinu octovou. Malou měrou se na odbourávání acetylcholinu podílejí i enzymy butyrylcholinesterázy, ale jejich podíl se u AN oproti zdravým lidem zvyšuje (molekuly jsou produkovány zaktivizovanými gliovými elementy).

Zablokováním mozkových cholinesteráz dochází ke zvýšení počtu molekul acetylcholinu schopného vazby na své muskarinové i nikotinové receptory. Proto inhibitory acetylcholinesteráz v mozku zlepšením acetylcholinergní transmise mohou zlepšit projevy demence u AN, zlepšují kognitivní funkce.

V ČR podobně jako ve většině států jsou používány 3 acetylcholinesterázové inhibitory.

Donepezil je reverzibilní inhibitor mozkových acetylcholinesteráz s velmi malou afinitou k butyrylcholinesterázám. Dobře se vstřebává v zažívacím traktu, nejvyšší plazmatické koncentrace je dosaženo za 3–5 hod. po podání. Eliminační poločas je 70–80 hodin. Většina molekul je vázána na bílkoviny – 75 % na albumin, 21 % na alfa1 – kyselý glykoprotein. Donepezil je metabolizován pomocí CYP2D6 a CYP3A4. Uplatňuje se výrazně first-pass efekt. Účinný metabolit je 6-O-desmetyldonepezil.

Donepezil je nutno titrovat, začíná se dávkou 5 mg 1× denně, při dobré toleranci se po 1. měsíci přechází na 10 mg 1× denně.

Řada rozsáhlých klinických studií prokázala příznivý efekt donepezilu v dávce 10 mg/den u pacientů s lehkou až střední formou Alzheimerovy nemoci. Došlo k statisticky významnému zlepšení kognitivních funkcí, ale i ke zlepšení nekognitivních funkcí – aktivit denního života a chování. Několik let jsou prováděny studie s vyšší dávkou donepezilu – 23 mg/den u pacientů s těžšími demencemi, kteří dobře tolerovali dávku 10 mg/den minimálně 6 měsíců.

Donepezil je obecně dobře snášen. Z nežádoucích účinků se nejčastěji projevují gastrointestinální příznaky – nauzea až vomitus, nechutenství, dyspepsie. Méně často se projevuje tachykardie, křeče, cefalgie^{5,6,7/}.

Rivastigmin. Tato látka působí tzv. pseudoireverzibilní inhibicí mozkových cholinesteráz, je sama odbourávána cholinesterázami. Působení je delší, než je plazmatický poločas odbourávání. Vzhledem ke způsobu odbourávání má málo interakcí s jinými farmaky, po této stránce je to látka poměrně bezpečná. Inhibuje nejen acetylcholinesterázy, ale ve velké míře také butyrylcholinesterázy. To však zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích gastrointestinálních účinků při perorálním podání. Existuje forma pro perorální podání i pro podání v náplastích. Při perorálním podání se pomalu titruje tak, že se první měsíc podává denní dávka 2× 1,5 mg, druhý měsíc 2× 3,0 mg, třetí měsíc 2× 4,5 mg a od čtvrtého měsíce 2× 6,0 mg. Při podání formou náplasti se podává 1× denně první měsíc náplast uvolňující 4,6 mg účinné látky, od druhého měsíce náplast s uvolňováním 9,5 mg/den. Při perorálním podání se asi 40 % váže na bílkoviny. Vrcholu plazmatické koncentrace při p.o. podání je dosaženo za 1 hod. Látka je vylučována močí. Indikace jsou stejné jako u ostatních dvou inhibitorů mozkových acetylcholinesteráz. Navíc zdravotní pojišťovny ČR hradí užití i u lehkých až středních demencí u Parkinsonovy choroby. Použití rivastigminu je metoda volby. Obzvláště však je možné doporučit tento lék u Alzheimerovy choroby s poruchami chování a u demencí s Lewyho tělísky (Alzheimerova choroba atypická, varianta s Lewyho tělísky)^{8,9,10/}.

Galantamin je plně reverzibilní kompetitivní inhibitor mozkových acetylcholinesteráz. Inhibice butyrylcholinesteráz je nepatrná. Je to alkaloid sněženek a narcisů, vyráběný pro účely farmaceutického průmyslu synteticky. Kromě toho, že inhibuje acetylcholinesterázy, provádí ještě alosterickou modulaci nikotinových receptorů. Je dobře vstřebáván po perorálním podání, ale poměrně málo molekul se váže na plazmatické bílkoviny. Vrcholná aktivita na inhibici acetylcholinesteráz je dosažena po 1. hodině, eliminační poločas je 7 hod. Přibližně 75 % je metabolizováno v játrech soustavou enzymů CYP 2D6 a 3A4. Nežádoucí účinky jsou shodné jako u donepezilu a rivastigminu. Je nutno dávat pozor na bradykardii a výjimečně i na kardiální synkopu. Je to především u lidí se síňokomorovou blokádu (A-V blok).

Galantamin se obdobně jako další inhibitory acetylcholinesteráz používá jako lék volby u lehké až střední formy Alzheimerovy choroby. Používá se v perorální formě. Dávka se titruje, první měsíc se podává 2× 4 mg/den, druhý měsíc 2× 8 mg/den a od třetího měsíce 2× 12 mg/den. Při použití formy s prodlouženým uvolňováním se dává první měsíc 8 mg 1× denně, druhý měsíc 16 mg 1× denně a od třetího měsíce 24 mg 1× denně^{10,11,12/}.

Mírné blokátory glutamatergních NMDA receptorů

Z této skupiny je používán zatím jediný – *memantin*. Tato látka je slabší nekompetitivní inhibitor NMDA (N-metyl-D-aspartátových) ionotropních receptorů excitačních aminokyselin. Je napěťově závislý, a vyskytuje se nejen na synapsích, ale i jinde na membráně neuronů. Funkce těchto receptorů je nezbytná pro učení a paměť (na těchto receptorech probíhá dlouhodobá potenciace – opakované působení jednoho podnětu vede ke zvýšení činnosti některých proteinkináz a dalších enzymů, nutných pro paměť). NMDA receptory otevírají kalciové kanály, kalcium proudí směrem do buněk. U Alzheimerovy choroby vzniká excitotoxicita – je nadbytek molekul glutamátu k vazbě na receptory, a navíc se snižuje zpětné vychytávání glutamátu. Na extrasynapticky uložených NMDA receptorech se nadměrně zvyšuje a prodlužuje influx kalcia do neuronů, dochází pak k aktivaci některých proteinkináz a fosfatáz, jsou aktivovány proapoptotické faktory a dochází k neuronální apoptóze. Memantin působí snížení influxu Ca^{++} především na extrasynapticky lokalizovaných NMDA receptorech, zatímco na synapsích vykonávají NMDA receptory nadále své fyziologické funkce.

Memantin také blokuje serotonergní 5-HT₃ receptory. Působí také na nikotinové receptory, kde blokuje především alfa7 receptory. Tyto receptory jsou důležité pro kognitivní funkce. U Alzheimerovy choroby je však těchto receptorů nedostatek. Předpokládá se, že po působení memantinu dochází k přechodnému poklesu počtu těchto receptorů a dále k up-regulaci těchto receptorů, k postupnému zvyšování jejich počtu. Memantin také působí agonisticky na dopaminergní D₂ receptory.

Memantin se dobře vstřebává po perorálním podání. Nežádoucí účinky léčby jsou poměrně vzácné, vyskytují se asi u 1 % uživatelů. Nejčastěji to bývá agitovanost, neklid, halucinace, insomnie, závrativost, cefalgie.

Memantin se při nasazení léčby titruje, první týden se užívá 5 mg/den, druhý týden 10 mg/den, třetí týden 15 mg/den a dále 20 mg/den v jedné denní dávce.

Memantin je hrazen pojišťovnami ČR u střední až středně pokročilé demence na podkladě Alzheimerovy choroby v rozmezí hodnot testu MMSE 17 – 16, při intoleranci inhibitorů acetylcholinesteráz v rozmezí MMSE 19 – 6 bodů.

Memantin se v klinických studiích ukázal účinný i u demencí s Lewyho tělísky, je zkoušen u Parkinsonské i vaskulární demence^{7,13,14/}.

Kombinovaná terapie inhibitory acetylcholinesteráz a memantinem

Klinickými studiemi i klinickou praxí byla prokázána účinnost této kombinace (MMSE = 17 – 13).

Terapie extraktem *Ginkgo biloba* EGb761

Bylo zjištěno, že tato léčba má určité pozitivní efekty u Alzheimerovy choroby, ale tyto efekty jsou menší ve srovnání s inhibitory acetylcholinesteráz a memantinem. Navíc některé z klinických studií nebyly provedeny metodicky přesně, protože byli zařazeni pacienti jak s Alzheimerovou chorobou, tak s vaskulárními demencemi. Jedna z velkých a metodicky

čistých studií ukázala určitý protektivní efekt na rozvoj Alzheimerovy nemoci. Extrakt EGb761 je v praxi značně poddávkován. Účinná dávka je 240 mg/den, rozdělena do dvou až tří dávek. EGb761 se obvykle podává u lehkých poruch poznávacích funkcí, u počínajících demencí na podkladě Alzheimerovy nemoci, kde ještě nelze podat inhibitory acetylcholinesteráz, a jako přídatná léčba při užití inhibitorů acetylcholinesteráz nebo memantinu. Lze konstatovat, že extractum *Ginkgo biloba* má u Alzheimerovy choroby příznivé efekty a v doporučených postupech pro léčbu demence Světové asociace společností pro biologickou psychiatrii (WFSBP) je doporučeno jako jedna ze základních látek pro léčbu AD^{15/}. (Pozn.: *Všechny validní klinické studie byly provedeny s přípravkem EGb761, nikoli s jinými přípravky, obsahujícími extractum Ginkgo biloba*^{16,17/}).

U ostatních přípravků, jako je selegilin, nootropní farmaka, vazodilatancia a další, nebyla klinickými studiemi zjištěna účinnost v léčbě Alzheimerovy nemoci.

Literatura

- Jiráček R a kol. Gerontopsychiatrie. Grada, Praha, 2013, 348 s.
- Bartoš A, Hasalíková M. Poznejte demenci správně a včas. Mladá fronta, Praha, 2010, 181 s.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (amended). Includes a review of NICE technology appraisal guidance 19. Issue date: Nov. 2006 (amended Sept. 2007).
- Waldemar G, Dubois B et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol. 2007; 14(1): 1–26.
- Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. In Birks, Jacqueline. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1): CD001190.
- Black SE, Doody R, Li H et al. Donepezil preserves cognition and global function in patients with severe Alzheimer disease. *Neurology*, 2007; 69(5): 459–468.
- Howard R, McShane R, Lindsay J et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 893–903.
- Winblad S, Cummings J, Andreasen N et al. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease – rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007, 22(5), 456–67.
- Winblad S, Grossberg G, Frölich L et al. IDEAL. A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(Suppl. 1): S14–S22.
- Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. In: *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 331, Nr. 7512, August 2005, S. 321–327. Aktualizováno 6. října 2010.
- Burns A, Bernabei R, Bullock R et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *The Lancet Neurology*, Jan. 2009; 8 (1): 39–47.
- Ghaemi SN, Gilmer WS, Dunn RT et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Galantamine to Improve Cognitive Dysfunction in Minimally Symptomatic Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; June 2009, 29(3): 291–295.
- Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, Leroi I, Pozo-Rodriguez F, Minthon L, Londos E (July 2009). Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy

- bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet neurology* 2009; 8 (7): 613–8.
14. Peskind ER, Potkin SG, Pomara, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24 week randomized controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006; 14(8): 704–715.
 15. Ihl R, Frölich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Feb; 12(1): 2–32.
 16. Andrieu S, Ousset PJ, Coley N, Ouzid M, Mathieux-Fortunet H, Vellas B. GuidAge study GROUP. GuidAge study: a 5-year double blind, randomised trial of EGB 761 for the prevention of Alzheimer's disease in elderly subjects with memory complaints. i. rationale, design and baseline data. *Curr Alzheimer Res*. 2008 Aug; 5(4): 406–15.
 17. Napreyenko O, Borzenko I, for the GINDEM-NP Study Group. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittel Forschung*, 2007; 57(1): 4–11.

RIZIKO ALZHEIMEROVY NEMOCI PŘI UŽÍVÁNÍ BENZODIAZEPINŮ

Převzato ze Zpravodaje NU 4/2014

Benzodiazepiny patří mezi psychoaktivní látky, jejich účinek je anxiolytický, hypnotický, svalově relaxační a antikonvulzivní. Obecně působí jako látky tlumící činnost centrálního nervového systému, v závislosti na dávce vyvolávají různé stupně deprese CNS od mírné sedace k hypnóze až kómatu. Přesná místa mechanismu působení nebyla dosud úplně popsána, uvažuje se, že benzodiazepiny zvyšují nebo usnadňují inhibiční neurotransmisní působení kyseliny gama-aminomáselné (GABA), která je jedním z hlavních inhibujících neurotransmiterů v mozku.

Benzodiazepiny jsou přínosné v léčbě úzkostných poruch a nespavosti. Předepisující lékaři by však měli mít na paměti, že léčba benzodiazepiny má být pouze krátkodobá. Již po 4–5 týdnech léčby vzniká tolerance, při léčbě delší než 5–6 týdnů už může vznikat závislost. Nutnost časového omezení léčby zdůrazňuje i mezinárodní doporučený postup pro léčbu benzodiazepiny^{1/}. Benzodiazepiny však mohou působit mnoho dalších nežádoucích účinků. Již delší dobu se objevují náznaky, že užívání benzodiazepinů může souviset se vznikem Alzheimerovy choroby.

V letošním roce byla ukončena studie případů a kontrol^{2/}, která se touto problematikou zabývala. Bylo do ní zahrnuto téměř 1 800 pacientů s diagnózou Alzheimerovy choroby, kteří začali užívat benzodiazepiny nejméně před pěti lety, k nim bylo přiřazeno téměř 7 200 kontrol. Pacienti i kontroly byli vybíráni z populace starší 66 let. Tato studie prokázala, že riziko Alzheimerovy

choroby vzrůstá o 43–51 % u pacientů, kteří v minulosti užívali benzodiazepiny. Riziko je vyšší při užívání dlouhodobě působících benzodiazepinů oproti krátkodobým. Skutečnost, že benzodiazepiny akutně zhoršují kognitivní funkce, by však mohla výsledky studie zkruslit. Stejně tak je možné, že příznaky, na které jsou benzodiazepiny předepisovány, jako je úzkost, nespavost, depresivní poruchy, mohou být již prodromálními příznaky demence.

Vzhledem ke známým skutečnostem, že benzodiazepiny patří do skupiny nejvíce zneužívaných léků, při dlouhodobém užívání na nich vzniká závislost a u starších osob existuje riziko paradoxních reakcí, zmatenosti či propuknutí deprese, by měli předepisující lékaři dobře zvažovat přínosy a rizika při předepisování těchto léků všem pacientům, zejména starším. Mezi další možná rizika, i když zatím ne zcela jasně ověřená, patří i riziko vzniku Alzheimerovy choroby.

SÚKL byl dosud nahlášen pouze jeden případ demence u pacienta, který užíval benzodiazepiny.

Literatura

18. Guideline pro používání benzodiazepinů:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003774.pdf
19. Case-control study – Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208536>

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. Lyr, 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.

