

Obsah

Lékové interakce v roce 2021 - 1. část 1

LÉKOVÉ INTERAKCE V ROCE 2021

1. část

V letech 2011 až 2012 byl v rámci Farmakoterapeutických informací postupně publikován článek, který obsahoval základní informace o lékových interakcích^{1/}. Vzhledem k tomu, že od té doby došlo k vývoji znalostí o těchto interakcích, předkládáme nyní nový článek. Kromě nových poznatků o transportérech a interakcích rostlinných přípravků jsou prezentovány i zkušenosti z managementu lékových interakcí čerpané z různých studií. Novinkou je i to, že lékové interakce a duplicita byly hlavní příčinou zpřístupnění lékového záznamu pacientů pro ošetřující lékaře i lékárníky v roce 2020.

Stále platí, že lékové interakce mohou pacienty poškodit v zásadě dvojím způsobem:

- Pokud je lékař podcení, mohou pacienta poškodit nežádoucím účinkem včetně snížení účinnosti podávaných léčiv.
- Pokud je lékař nekriticky přecení a léky vysadí, může být pacient poškozen nedostatečně léčenou chorobou.

Vývoj v oblasti poznatků o lékových interakcích

Transportéry

Transportéry (pumpy, přenašeče) jsou proteiny, které jsou zodpovědné za různé formy transportu substrátů (chemických látek včetně léků nebo toxinů) přes buněčnou membránu. V původním článku z let 2011-2012 byl zmíněn glykoprotein P (P-gp), nyní je však známo již cca 300 typů takových přenašečů. Systém transportérů je zřejmě pro osud léků v organismu přinejmenším stejně důležitý jako systém oxidáz (cytochrom P450, respektive isoenzymy tohoto systému, jako je CYP3A4 nebo CYP2D6) a konjugčních enzymů (například UGT, neboli glukuronosyltransferáza). Až na výjimky jsou všechny transportéry tvořeny 12 šroubovicemi proteinů, které jsou zanořeny do plazmatické membrány, čímž vytváří kanál (štěrbinu), kterým substrát může procházet. Důležité je, že při průchodu přes určitou bariéru musí určité transportéry vnést lék (nebo jiný substrát) do buňky (enterocyty, hepatocyty, tubulární buňky ledvin atd.), takové transportní systémy jsou označovány jako **influxní**, a na druhé straně

pak jiný transportér musí vynést lék z buňky, takové transportní systémy jsou označovány jako **effluxní**. Influxní transportéry jsou například transportéry organických kationtů (např. OCT nebo OCTN), nebo transportéry organických aniontů (např. OAT nebo OATP). Effluxními transportéry jsou například P-gp, BCRP (breast-cancer resistance protein) nebo MATE (multi-antimicrobial extruder protein). Transport léků (ve smyslu farmakokinetických vlastností léčivých látek) je důležitý zejména při absorpci léků z GIT, při distribuci léků v organismu (např. přestup přes hemoencefalickou bariéru), při přestupu léků placentou, při sekreci léků do mateřského mléka, nebo při vylučování léků játry nebo ledvinami.

Funkci různých transportérů lze prezentovat například na interakci **klarithromycinu s rosuvastatinem**. Klarithromycin (kromě inhibice CYP3A4) inhibuje též některé transportéry, včetně OATP1B1 a P-gp. Rosuvastatin je eliminován převážně v nezměněné formě játry, jeho plazmatické koncentrace nejsou klinicky významně ovlivněny CYP3A4 ani jinými oxidázami či konjugčními enzymy, ale jsou významně ovlivněny transportéry, a to především OATP1B1 a BCRP, za přispění P-gp. Ze střeva se molekuly rosuvastatinu vstřebávají za spoluúčasti influxního transportéru OATP1A2, určitý podíl jeho molekul je však vylučován zpět do střeva effluxními transportéry BCRP a P-gp^{2,3/}. Pokud inhibujeme zpětné vylučování rosuvastatinu do střeva (například klarithromycinem inhibicí P-gp, vstřebá se více rosuvastatinu a jeho plazmatické koncentrace narostou. V játrech je pak rosuvastatin transportován z krve do jaterní buňky prostřednictvím influxního transportéru OATP1B1 a z této buňky do žluče je transportován opět prostřednictvím effluxních transportérů P-gp a BCRP (podobně jako ve střevě), přičemž klarithromycin snižuje transport rosuvastatinu do jaterní buňky (což je zřejmě hlavní mechanismus lékové interakce) a také transport rosuvastatinu z jaterní buňky do žluče. Obavy z toho, že se může jednat o klinicky významné interakce, podporuje zjištění, že lidé s vrozeným poškozením obou alel pro OATP1B1 mají plazmatické koncentrace rosuvastatinu o 60 % vyšší než lidé bez takového poškození^{4/}. Kromě toho ve studii Li et al^{5/} byl pozorován nárůst nežádoucích účinků rosuvastatinu u seniorů užívajících

Tab. 1. Seznam nejdůležitějších substrátů, inhibitorů a induktorů transportérů v běžné praxi; podle výukového materiálu Interakční akademie DrugAgency^{12/} a připravované knižní publikace DrugAgency

	Důležité substráty	
P-glykoprotein	amiodaron, amlodipin, apixaban, atorvastatin, celecoxib, dabigatran-etexilát, dapagliflozin, digoxin, diklofenak, diltiazem, doxycyklin, dronedaron, edoxaban, furosemid, glibenklamid, karvedilol, klarithromycin, lacidipin, lerkandipin, linagliptin, metoprolol, morfin, nifedipin, nitrendipin, oxykodon, repaglinid, rivaroxaban, rosuvastatin, simvastatin, sitagliptin, spironolakton, tramadol, trimethoprim, verapamil	
OCT transportér organických kationtů	OCT1: acebutolol, amantadin, amisulprid, famotidin, gabapentin, hydromorfon, ganciklovir, imatinib, metformin, metoprolol, morfin, ondansetron, ranitidin, spironolakton, sulpirid, tramadol (O-desmetramadol), trimethoprim, verapamil OCT2: amantadin, amilorid, cetirizin, cisplatin, metformin, oxaliplatin, ranitidin, vareniklin; OCT3: metformin	
OATP transportér organických aniontů	OATPIA2: almotriptan, amiodaron, celiprolol, ciprofloxacín, doxorubicin, fexofenadin, glibenklamid, levofloxacin, methotrexát, nadolol, talinolol, telmisartan; OATPIB1: atorvastatin (a další statiny), bosentan, enalapril, glibenklamid, lesinurad, methotrexát, montelukast, olmesartan, telmisartan, tenofovir-alfanamid, valsartan	
OAT transportér organických aniontů	OAT1: acetazolamid, aciklovir, benzylpenicilin, cefaklor, cidofovir, cimetidin, entekavir, famotidin, furosemid, ganciklovir, hydrochlorothiazid, ibuprofen (NSA), methotrexát, raltegravir, ranitidin, tenofovir, zidovudin; OAT3: aciklovir, amoxicilin, cefaklor (další cefalosporiny), ciprofloxacín, fexofenadin, furosemid, hydrochlorothiazid, ibuprofen (NSA), lamivudin, methotrexát, pemetrexed, ranitidin, topotekan	
BCRP breast cancer resistance protein	apixaban, atorvastatin, daunorubicin, etoposid, fluoruracil, fluvastatin, furosemid, glibenklamid, irinotekan, kladribin, lapatinib, methotrexát, nitrofurantoin, rosuvastatin, sildenafil, sulfasalazin, sunitinib, teniposid, teriflunomid, topotekan	
MATE1 multi-antimicrobial extrusion protein	aciklovir, atenolol, cimetidin, emtricitabin, entekavir, fexofenadin, ganciklovir, hydroxychlorochin, metformin, pramipexol, prokainamid, ranitidin, sulpirid, topotekan, trimethoprim, trospium, vareniklin	
	Důležité inhibitory a) silné b) středně silné c) slabé d) rostliny	Důležité induktory
P-glykoprotein	a) cyklosporin, dronedaron, elakridar, chinidin, ivermektin, itraconazol, ketokonazol, lanichidar, tarichidar, valsopodar, zosuchidar b) amiodaron, aripiprazol, azithromycin, ceritinib, daklatasvir, elbasvir, eliglustat, erythromycin, fostamatinib, glekaprevir/pibrentasvir, chinin, chlorpromazin, ibrutinib, karvedilol, klarithromycin, kobicistat, lapatinib, mibefradil, mifepriston, neratinib, palbociklib, paritaprevir, posakonazol, propafenon, kvetiapin, ranolazin, reserpin, ritonavir, rolapitant, roxithromycin, sirolimus, sorafenib, verapamil, takrolimus, tikagrelor, telithromycin, vemurafenib c) acetazolamid, atorvastatin, avasimib, azelastin, boceprevir, bromokriptin, desogestrel, diltiazem, dipyridamol, esomeprazol, everolimus, felodipin, fenofibrát, fidaxomicin, fluoxetin, isavukonazol, ivakaftor, kabozantinib, kolchicin, lansoprazol, lerkandipin, levofloxacin, loperamid, lovastatin, megestrol, mikonazol, mirabegron, montelukast, nefazodon, nifedipin, nikardipin, nitrendipin, olanzapin, omeprazol, pantoprazol, paroxetin, pentoxifylin, pethidin, paroxetin, rilpivirin, sertralín, simeprevir, simvastatin, tamoxifen, telmisartan, tolvaptan, vandetanib, venetoklax d) kurkuma, pepř, zázvor	dexamethason, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, morfin, rifampicin, spironolakton, trazodon, třezalka tečkovaná
OCT transportér organických kationtů	OCT1: amitriptylin, atropin, bosutinib, cyklosporin, citalopram, difenhydramin, diltiazem, doxazosin, emtricitabin, chinidin, chlorpromazin, imatinib, imipramin, karvedilol, klopidogrel, kodein, memantin, ondansetron, pazopanib, prazosin, pyrimethamin, ritonavir, spironolakton, verapamil OCT2: amantadin, amitriptylin, atomoxetin, chlorpromazin, dipyridamol, dolutegravir, doxepin, chlorhexidin, imatinib, imipramin, klomipramin, krizotinib, ondansetron, chinin, sunitinib, trospium, tukatinib, zolpidem	betain, estradiol, naltrexon, rifampicin, testosteron, venlafaxin
OATP transportér organických aniontů	OATPIA2: afatinib, cediranib, ciprofloxacín, erlotinib, gefitinib, chinin, karvedilol, klomipramin, neratinib, nilotinib, sirolimus, sunitinib, vandetanib, verapamil OATPIB1: asunaprevir, atazanavir, bromokriptin, cyklosporin, dasabuvir, dronedaron, glekaprevir/pibrentasvir, ketokonazol, klarithromycin, kyselina fusidová, paklitaxel, ritonavir, sakubitil, sildenafil, sirolimus, simeprevir, teriflunomid	amiodaron, dexamethason, progesteron, rifabutin
BCRP breast cancer resistance protein	a) atazanavir/ritonavir, atazanavir/kobicistat, cyklosporin, darolutamid, dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, faldaprevir, fenbrutinib, glekaprevir/pibrentasvir, kobicistat, lapatinib, novobiocin, ritonavir, sofosbuvir/ledipasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, sonidegib, vedroprevir b) dabrafenib, daklatasvir, darunavir/ritonavir, darunavir/kobicistat, elbasvir/grazoprevir, eltrombopag, imatinib, ivermektin, kurkumin, lopinavir/ritonavir, nilotinib, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, ponatinib, regorafenib, rifampicin, rolapitant, simeprevir, sirolimus, sofosbuvir/velpatasvir, sunitinib, tafamidis, tipranavir, trametinib, vismodegib c) fostamatinib, isavukonazol, itraconazol, leflunomid, macitentan, osimertinib, safinamid, sotagliflozin, sulfasalazin, takrolimus, tedizolid, teriflunomid d) kurkumin	není známo
OAT transportér organických aniontů	OAT1: adefovir, diklofenak (a další NSA), furosemid, omeprazol, probenecid, telmisartan OAT2: bumetanid, diklofenak (a další NSA), furosemid, kandesartan, kyselina mykofenolová, probenecid, telmisartan, valsartan	není známo
MATE multi-antimicrobial extrusion protein	abemaciklib, brigatinib, cimetidin, dolutegravir, donepezil, gefitinib, imatinib, isavukonazol, ketokonazol, lopinavir, nefazodon, ondansetron, pazopanib, pyrimethamin, ranolazin, ritonavir, sunitinib, trimethoprim, vandetanib	není známo

klarithromycin oproti seniorům, kteří užívali místo klarithromycinu azithromycin. Christensen et al^{4/} doporučují při kombinaci klarithromycinu s rosuvastatinem zvýšenou opatrnost.

Další zajímavou interakci vyvolanou ovlivněním transportérů uvádí Kim et al^{6/}. **Inhibitory protonové pumpy (PPI)** inhibují (kromě jiného) i transportéry organických kationtů (OCT). Inhibují nejen vstřebávání **metforminu** prostřednictvím OCT1 a OCT3, což snižuje plazmatické koncentrace metforminu, ale zároveň inhibují i vylučování metforminu ledvinami inhibicí OCT2, což naopak plazmatické koncentrace metforminu zvyšuje. Kromě toho PPI snižují průnik metforminu do jaterní buňky (inhibicí OCT1 a OCT2), kde metformin příznivě ovlivňuje glukózový metabolismus. Na první pohled by se tedy jednotlivé typy působení PPI na metformin měly vzájemně anulovat, ale není tomu tak úplně: snížením vstřebávání metforminu ve střevě zůstává jeho větší množství nevstřebáno, což přispívá ke zvýšení rizika vzniku **dyspepsie** (nausea, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu), která může být tak výrazná, že pacienta od užívání metforminu odradí. Dujic et al^{7/} uvádí, že nesnášenlivostí metforminu trpí zhruba 20-30 % pacientů, přičemž 5 % pacientů s diabetes mellitus 2. typu (DM2) podávání metforminu netoleruje vůbec. To je pro ně zásadní problém, neboť vyřazení metforminu znamená zhoršení jejich životní prognózy, což dokládá například sdělení prof. Svačiny^{8/}. Ve studii Dujic et al^{9/} prokázali u 2 166 pacientů s DM2, že podávání PPI zvýšilo riziko intolerance metforminu 1,84krát (<0,001), podávání citalopramu 3,22krát (p=0,036), verapamilu 7,44krát (p=0,002) a kodeinu 1,63krát (p=0,001). Z toho vyplývá, že při zahájení terapie metforminem je třeba brát v úvahu i souběžnou terapii jinými léky a při intoleranci podávání takových léků léčbu alespoň pozastavit, nebo je podávat v co největším časovém odstupu.

Třetí interakce, která je s inhibitory transportérů spojena, je kombinace **NSA, diuretik a inhibitorů RAAS**, tedy „triple whammy“, neboli „trio infernale“^{10/} s novou skupinou anti-diabetik, které jsou **inhibitory SGLT2**. SGLT jsou transportéry, které vylučují glukózu z buněk, SGLT2 je specifickým influxním transportérem, který zajišťuje reabsorpci glukózy z primární moči zpět do buněk renálních tubulů. Pokud je SGLT2 inhibován, odchází glukóza do moče i při normálních hodnotách glykémie, což vyvolá osmotickou diurézu. Pokud jsou současně podávána klasická diuretika (ať saluretika nebo furosemid), jejich účinek se zvyšuje, což může způsobit ztrátu tekutin a dehydrataci. Lidský organizmus disponuje regulačními mechanismy, které se dokáží se ztrátou tekutin vyrovnat, avšak NSA a inhibitory RAAS snižují účinnost takové obrany organismu před dehydratací. Zatímco k akutnímu poškození ledvin (dále „AKI“) v případě triple whammy dochází zejména u seniorů, přidání inhibitorů SGLT2 může zvýšit riziko AKI i u pacientů středního věku, jak dokládá série kazuistik autorů Perlman et al^{11/}. Tito pacienti byli hospitalizováni v jedné izraelské nemocnici od února 2016 do konce ledna 2017. Z toho vyplývá, že v určitých, časově ohraničených epizodách mohou inhibitory SGLT2 přispět k AKI (přesto, že jejich dlouhodobé podávání zpomaluje progresi

diabetické nefropatie), proto je vhodné poučit pacienty o pitném režimu a o škodlivosti současně podávaných NSA, aby z podávání SGLT2 inhibitorů měli maximální prospěch.

Interakce léčivých přípravků s léčivými rostlinami

Odborná a do jisté míry i laická veřejnost má určité povědomí o tom, že grapefruitový džus zvyšuje plazmatické koncentrace některých léků, jako je například simvastatin a atorvastatin, a že třezalka tečkovaná naopak plazmatické koncentrace řady důležitých léků snižuje. Bohužel se ukazuje, že existuje nepřeberné množství lékových interakcí léků klasické „západní“ medicíny s fytotherapeutiky včetně tzv. „tradiční čínské medicíny“, a že v některých případech může taková interakce zásadně ovlivnit i osud pacienta.

Hwang et al^{13/} popsali kasuistiku ženy ve věku 36 let, u které byl zjištěn adenokarcinom plic IV. stupně. Nasazen byl gefitinib 250 mg denně, po 9 týdnech však byla zjištěna progresse tumoru a bylo navrženo ukončení terapie gefitinibem. Tehdy žena přiznala, že po celou dobu podávání gefitinibu užívala současně i produkt herbální medicíny, který kromě jiného obsahoval i ženšen. Žena tento produkt vysadila a lékaři na žádost pacientky v podávání gefitinibu pokračovali. Za 4 týdny byla zaznamenána parciální odpověď na gefitinib klinická i radiologická a za 30 týdnů byla potvrzena dlouhodobá odpověď včetně výrazné regrese plicního tumoru na CT skenu. Awortwe et al^{14/} popisují 49 takových kasuistik mezi klasickými léky a fytofarmaky (včetně výše uvedené) a dalších 15 takových případů zjištěných ve dvou observačních studiích. Interakce způsobila buď selhání léčby (viz výše) nebo vznik toxických nežádoucích účinků (typicky předávkování warfarinem). Většina pacientů byla léčena pro kardiovaskulární onemocnění (30,6 %), onkologická onemocnění (22,45 %), nebo se jednalo o pacienty po transplantaci ledvin (16,32 %). Z léků, jejichž účinek byl interakcí pozměněn, se nejčastěji jednalo o warfarin, cytostatika, cyklosporin a antidepresiva, jejichž účinek byl zpravidla fytofarmaky snížen. Jako ukázka, jak četné jsou interakce klasických léků s fytofarmaky, slouží tabulka 2, vytvořená podle Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2021. Pozoruhodné je, že samotná třezalka tečkovaná působí jako antidepresivum. Pokud je podávána se sertralinem (ale i s jinými antidepresivy), může urychlit jejich metabolizaci (a snížit jejich účinek) a zároveň potencovat serotonergní účinek antidepresiv a přispět tak ke vzniku serotoninového syndromu.

Na závěr této kapitoly je třeba připomenout, že inhibice (isoenzymů P450 i transportérů) vzniká rychle (v řádu hodin) a že trvá krátce, u většiny léků (s krátkým plazmatickým poločasem) méně než jeden den. Naopak indukce vzniká pouze při každodenním podávání indukujícího léku (či jiné látky) zhruba za týden, po vysazení takové látky odeznívá pomalu, postupně během 1 až 2 týdnů. Pokud pacient užívá zároveň inhibitor a induktor příslušného isoenzymu nebo transportéru, není pravda, že se účinky vyruší, je totiž prokázáno, že inhibice indukci zcela potlačí (a to po celou dobu podávání inhibitoru).

Tab. 2. Klinicky významné interakce atorvastatinu, rosuvastatinu a citalopramu s léčivými rostlinami podle Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2021^{15/}

	Zvyšují riziko nežádoucích účinků	Snižují účinek léku
atorvastatin	grapefruitová šťáva	čajovec kapský, ostružiník sladký, šalvěj červenokořená, třezalka tečkovaná
rosuvastatin	kurkuma, respektive kurkumin, pepřovník černý	třezalka tečkovaná, šišák bajkalský, zelený čaj – <i>Camellia sinensis</i>
sertralin	grapefruitová šťáva, harmala mnohodílná, rozhodnice růžová, třezalka tečkovaná	třezalka tečkovaná
warfarin	pelyněk pravý, heřmánek pravý, jinan dvojlaločný, konopí seté, kustovnice cizí, rozhodnice růžová, šalvěj červenokořená, tamaryšek čínský, broskoň obecná, děhel čínský, dýně (<i>Cucurbita pepo</i>), lékořice lysá, serenoa plazivá, sója luštinatá, světlice barvířská*	třezalka tečkovaná, brokolice, máta peprná, špenát setý (a jiná zelenina s obsahem vitamínu K), ženšen americký

Vysvětlivky: * U řady dalších rostlin existuje podezření, že mohou přispět ke vzniku krvácivé příhody, mezi ně patří i brusinky

Tab. 3. Shrnutí poznatků pro klinickou praxi

klarithromycin + statiny	simvastatin je kontraindikovaný, atorvastatin pokud možno nepodávat, rosuvastatin je vhodné podávat s opatrností; lékař by měl vždy zvážit, zda jsou ATB indikována, zda pacient musí být léčen makrolidy, a zda není možné nahradit klarithromycin jiným makrolidovým antibiotikem
metformin + PPI, verapamil, citalopram	zvýšené riziko nežádoucích účinků na GIT a vzniku intolerance metforminu
inhibitory SGLT2, NSA, diuretika a inhibitory RAAS	za nepříznivých okolností možnost vzniku dehydratace a rozvoje AKI i u pacientů středního věku
klasické léčivé přípravky a léčivé rostliny	některé léčivé rostliny i jejich extrakty mohou působit ztrátu účinku klasických léčivých přípravků, jiné naopak zvýšení nežádoucích účinků; obecně lze doporučit, aby pacienti tyto dva druhy léčby nekombovali

Literatura

- Farmakoterapeutické informace 11/2011, 12/2011 a 1/2012, <https://www.sukl.cz/sukl/farmakoterapeuticke-informace>
- Shitara Y, Sugiyama Y: Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006;112(1):71-105
- Wang Q, Zheng M, Leli T: Investigating transporter-mediated drug-drug interactions using a physiologically based pharmacokinetic model of rosuvastatin. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6(4):228-238
- Christensen MM, Haasdrup MB, Øhlenschlaeger T, et al: Interaction potential between clarithromycin and individual statins – a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 Apr;126(4):307-317
- Li D, Kim R, McArthur E, et al: Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4. *CMAJ*. 2015 Feb 17;187(3):174-180.
- Kim A, Chung I, Yoon SH, et al: Effects of proton pump inhibitors on metformin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos* 2014;42(7):1174-1179
- Dujic T, Causevic A, Bego T, et al: Organic cation transporter 1 variants and gastrointestinal side effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33(4):5011-514
- Svačina Š: Metformin jako antidiabetikum první volby. *Practicus* 2020;19(10):16-19
- Dujic T, Zhou K, Donnelly LA et al: Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study Diabetes. 2015 May;64(5):1786-93
- Vachek J, Zakiyanov O, Bandúr Š, Tesař V: Akutní poškození ledvin. *Kardiol Rev Int Med* 2014; 16: 57-61
- Perlman A, Heyman SN, Stokar J, et al: Clinical spectrum and mechanism of acute kidney injury in patients with DM on SGLT-2 inhibitors. *IMAJ* 2018; 20: 513-515
- Webová stránka: <http://www.interakcnia Akademie.cz/> (navštíveno dne 19.3.2021)
- Hwang SW, Han HS, Lim KY, Han JY: Drug interaction between complementary herbal medicines and gefitinib. *J Thorac Oncol*. 2008;3(8):942-3
- Awotwe C, Makiwane M, Reuter H, et al: Critical evaluation of causality assessment of herb-drug interactions in patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):679-693
- Webová stránka: <http://lekoveinterakce.cz/> (navštíveno dne 19.3.2021)

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. 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 redaktoři: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. J. Slíva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

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).

