

Hormonalna terapia zastępcza – zalety i wady

Hormone replacement therapy – advantage and disadvantage

Streszczenie:

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) to system opieki medycznej dla kobiet w okresie okołomenopauzalnym oraz po menopauzie. Jest on oparty na założeniu, że leczenie może zapobiec dyskomfortowi życia spowodowanemu zmniejszoną ilością krążących we krwi hormonów. Polega ona na stosowaniu jednej lub więcej grup leków mających na celu zwiększenie poziomu hormonów krążących we krwi. Głównymi stosowanymi grupami hormonów są estrogeny, progesteron oraz progestageny.

Słowa kluczowe:

terapia hormonalna zastępcza, menopauza, okres przedmenopauzalny, fitoestrogeny

Abstract:

Hormone replacement therapy (HRT) is a system of medical treatment for surgically menopausal, perimenopausal and to a lesser extent postmenopausal women. It is based on the idea that the treatment may prevent discomfort caused by diminished circulating estrogen and progesterone hormones. It involves the use of one or more of a group of medications designed to artificially boost hormone levels. The main types of hormones involved are estrogens, progesterone or progestins.

Key words:

hormone replacement therapy, menopause, premenopause, phytoestrogens



dr hab. n. farm. Joanna Nowakowska,

mgr farm. Paweł Rogulski,
stud. V. r. Krzesimir Ciura,
doktorant Piotr Pikul

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej,
Wydz. Farmaceutyczny,
Gdański Uniwersytet Medyczny

Zatwierdzono do publikacji: styczeń 2013 r.

Objawami menopauzy oraz następstwami (spowodowanymi niedoborem estrogenów w ośrodkowym układzie nerwowym, w podwzgórzu i układzie limbicznym) są tzw. objawy wypadowe, określane również mianem zespołu klimakterycznego. Zalicza się do nich kołatanie serca, uderzenia gorąca, bóle i zawroty głowy, zimne poty, trudności z koncentracją. Są to sygnały do rozpoczęcia hormonalnej terapii zastępczej (HTZ). Stosuje się ją w dwojaki sposób: jako substytut uzupełniający niedobór brakującego hormonu oraz miejscowo jako lek dopochwowy w postaci kremów, globulek, pianek i żeli. HTZ powinna być oparta na zasadach, do których w pierwszej kolejności należy indywidualne dobranie dawki hormonów.

Każda kobieta stosująca HTZ winna wykonać przynajmniej raz w roku podstawowe badania ginekologiczne, cytologiczne oraz poziomu hormonów we krwi. Przed zastosowaniem HTZ należy uwzględnić wszystkie przeciwwska-

zania do tego typu leczenia farmakologicznego, tj. ciąża, krwawienia z dróg rodnych bez ustalonej przyczyny, choroba zakrzepowa, udar mózgu, nowotwór sutka, nowotwór narządów rodnych kobiety

Korzyści

Uzupełnienie niedoborów estrogenów korzystnie wpływa na stan skóry, słuzówki oka oraz układ moczowo-płciowy. Zostaje przywrócony stan fizjologiczny narządów rodnych oraz obniża się ryzyko infekcji. Estrogeny działają kardioprotekcyjnie, podwyższają frakcję lipoprotein HDL oraz obniżają frakcję LDL. Poprawie ulega stan śródbłonna oraz mięśniówki gładkiej naczyń. Ponadto estrogeny stymulują aktywność transferazy acetylocholinowej, która wpływa na syntezę acetylocholin; jej niski poziom jest główną przyczyną wystąpienia choroby Alzheimer'a. Zastosowanie HTZ zapobiega pomenopauzalnej utracie masy kostnej, przez co

zmniejsza się ryzyko wystąpienia osteoporozy. Przy stosowaniu HTZ kobiety w podeszłym wieku są mniej narażone na złamania szyjki kości udowej, pęknięcia trzonów kręgów oraz choroby zwyrodnieniowe stawów. Obecnie rozważa się, czy stosowanie HTZ nie powinno być pierwszoplanowe w prewencji złamań, powstałych w wyniku postępującej osteoporozy u kobiet w okresie okołomenopauzalnym oraz po menopauzie, nie reagujących na leczenie alternatywne.

Niski poziom estrogenów lub ich brak wpływa w głównej mierze na zmiany w obrębie układu moczowo-płciowego. Objawy wypadowe oraz zanik słuzówki pochwy, jej suchość, świąd, pieczenie jak również nietrzymanie moczu mają negatywny wpływ na sferę życia seksualnego kobiety. Miejscowo stosuje się hormony w postaci wcześniej już wspomnianych kremów, pianek, globulek i pierścieni. Ten sposób aplikacji leków ma przewagę nad podaniem doustnym,

Jeżeli kobieta nie odczuwa innych dolegliwości poza atrofią pochwy. Hormony działają w miejscu podania, co zmniejsza ich działania niepożądane. Mechanizmy penetracji estrogenów na poziomie błony śluzowej pochwy są zbliżone do ich wpływu na błonę śluzową macicy. Zostaje pobudzony wzrost, dojrzewanie i złuszczenie się komórek nabłonka pochwy. Niedobór estrogenów jest częstą przyczyną nietrzymania moczu przez kobiety w wieku menopauzalnym. Podłożem tej niedyspozycji jest obecność receptorów estrogenowych w strukturze układu moczowo-płciowego oraz struktur mięśniowo-powięziowych dna miednicy mniejszej. Stosowanie estrogenów wpływa korzystnie na narządy i tkanki związane z mijkcją.

Kobiety w wieku około menopauzalnym narażone są na występowanie objawów depresyjnych, które wywoływane są obniżonym poziomem estrogenów i nierzadko wpływają negatywnie na poziom samooceny kobiety. Jeżeli nasilenie objawów depresyjnych nie jest wielkie, to zastosowanie HTZ jest w stanie wyeliminować całkowicie dyskomfort psychiczny. Natomiast w przypadku ciężkich stanów niezbędne będzie zastosowanie leków przeciwdepresyjnych.

Wskazaniem do stosowania hormonalnej terapii zastępczej jest całkowite usunięcie narządów rodnych kobiety włącznie z jajnikami, produkującymi estrogeny. W konsekwencji dochodzi do wystąpienia objawów charakterystycznych dla wieku około menopauzalnego. W tym przypadku terapia HTZ powinna zostać rozpoczęta bez względu na wiek pacjentki.

Rodzaje

Najczęściej przepisywanym pacjentkom hormonem w HTZ jest 17- β -estradiol, którego aplikacja drogą parenteralną (przez skórnie, donosowo, domięśniowo) umożliwia zastosowanie mniejszej dawki steroidu niż podczas podania doustnego oraz omija się w ten sposób tzw. efekt pierwszego przejścia. Stosowane są również inne estrogeny: estradiol, estron oraz końskie estrogeny, tj. ekwilina, ekwilenina, hipulina. Związki estrogenowe pochodzenia naturalnego

są dobrze tolerowane przez ustrój i wykazują działanie najbardziej zbliżone do działania fizjologicznego. Próby zmierzające do ominięcia jelitowego i wątrobowego metabolizmu po doustnym podaniu estrogenów doprowadziły do powstania nowych form leków, takich jak plastry, iniekcje, implanty, kremy, maści. Zaletą przezskórnej aplikacji hormonów jest możliwość uzyskania stałego stężenia w krwi i zmniejszenie dawki hormonu. Takie podanie jest również mniej obciążające dla wątroby. Obecnie dostępne są w sprzedaży plastry hormonalne oraz żełe. System przezskórny jest wskazany dla kobiet cierpiących na schorzenia układu krążenia, nieprawidłowy profil lipidowy, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i otyłość brzuszna. Podanie domięśniowe ma na celu wydłużenie działania, poprzez powolne uwalnianie hormonu z miejsca iniekcji do krwioobiegu. Dzięki zastosowaniu takiej drogi możliwe jest podawanie leku raz na kilka tygodni. Często stosowana substancja czynna jest prolekiem. Taką drogą podaje się głównie estry estradiolu (np. octan, walerianian), które powoli hydrolizują uwalniając estradiol. Stosowane są również zawiesiny zawierające najczęściej estron lub kombinacje jego estrów oraz siarczanu ekwiliny. Wadą podania domięśniowego jest brak możliwości przzerwania działania podanej substancji, gdy wystąpią objawy niepożądane.

Zastosowanie samych estrogenów możliwe jest u kobiet, które są po zabiegu całkowitego usunięcia macicy. Kobiety posiadające ten organ powinny stosować HTZ typu kombinowanego z dodatkiem gestagenu, co zapobiega przerostowi endometrium. Powszechnie wykorzystywanymi gestagenami są pochodne progesteronu (retroprogesteron, medrogeston), pochodne 17- α -hydroksyprogesteronu (medroksyprogesteron, megestrol, chlormadinon, cyproteron), pochodne 17- α -hydroksynorprogesteronu (gestononon, nomegestrol), pochodne 19-norprogesteronu (demegeston, promegeston, trimegeston), pochodne 19-nortestosteronu (norgestrel, lewonorgestrel, gesogestrel, etenogestrel) oraz pochodne spironolaktonu (drospirennon). W HTZ typu kombinowanego

stosowane są również progestageny. Najbardziej rozpowszechnionymi są dydrogesteron oraz noretysteron. Dydrogesteron, stereoizomer progesteronu, jest wysoko selektywnym progestagenem, posiada lepszą biodostępność i może być stosowany w o wiele mniejszych dawkach niż progesteron. Ma to kolosalne znaczenie, a mianowicie zmniejsza przerost endometrium. Grupa progestagenów dodatkowo zwiększa antyosteoporotyczne działanie estrogenów. Z aktywności wobec receptorów androgenowych może wynikać pojawienie się trądziku na skórze, działanie anaboliczne – wzrost masy ciała, działanie proaterogenne związane z niekorzystnym wpływem na profil lipidowy. Natomiast z aktywnością glikokortykosteroidów związane są zmiany w gospodarce węglowodanowej, pogorszenie tolerancji glukozy oraz narastanie insulinooporności tkanek.

Korzystne wydaje się podanie samego progesteronu w formie dopochwowej. Wynika to z niewielkiej biodostępności progesteronu z przewodu pokarmowego (ok. 10 proc.). Mikronizowany progesteron podawany w tabletkach dopochwowych może być aplikowany w niewielkiej dawce: 100 mg dwa razy na dobę. Jest on bardzo skuteczny w połączeniu z przezskórnym podaniem estrogenów w ciągłej terapii hormonalnej. Obserwowane było zmniejszenie liczby krwawień macicznych oraz skuteczne zabezpieczenie błony śluzowej tego narządu przed przerostami. Długotrwałe stosowanie nie przynosiło niekorzystnych zmian związanych z układem krwionośnym, wpływem na gospodarkę węglowodanową, mineralną organizmu czy metabolizm lipidów.

Ryzyko

Oczywiście, jak każda farmakoterapia, tak i hormonalna terapia zastępcza niesie ze sobą pewne ryzyko i działania niepożądane wynikające z samej natury steroidów. Podczas stosowania terapii złożonej wyłącznie z estrogenów istnieje ryzyko wystąpienia nowotworu gruczołu sutkowego i macicy oraz przerostu endometrium. Ogromny wpływ na rozwój wymienionych stanów patologicznych ma rodzaj steroidu, jego daw-

ka oraz czas stosowania. Zagrożenie nowotworem wzrasta, gdy estrogeny są podawane w sposób ciągły bez dodatku gestagenu, które hamują rozrost endometrium. Złożona terapia ciągła nie powinna powodować ryzyka związanego z wystąpieniem endometriozy. Niestety, utarty pogląd o możliwości zachorowania na nowotwór sutka i macicy sprawia, że większość kobiet nie decyduje się na wdrożenie HTZ. Dowiedziono, że ekspozycja na estrogeny nie powoduje powstawania nowego nowotworu sutka, a jedynie rozrost już istniejącego ogniska chorobowego. Ponadto może dojść do zwiększenia gęstości tkanek sutka u kobiet stosujących HTZ, co z kolei ułatwia uwidocznienie nowotworu podczas badania mammograficznego.

Zagrożeniem podczas stosowania HTZ może być również nowotwór jajników, szyjki macicy oraz sromu. Związane jest to z obecnością w tych częściach ciała receptorów estrogenowych oraz ich stymulacją przez przyjmowane estrogeny. Jednak dostępne dane literaturowe nie uzależniają jednoznacznie występowania tych nowotworów od stosowania HTZ. Podczas stosowania hormonów wzrasta również ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, której następstwem może być zator płuc. Transdermalne podawanie steroidów nie zwiększa ryzyka wystąpienia tej choroby. Wiadomo przecież, że przezskórne podanie leku pozwala na obniżenie jego dawki w porównaniu z tradycyjną drogą podania, z zachowaniem takiego samego poziomu terapeutycznego leku. Stosowanie HTZ może doprowadzić również do niedokrwiennego udaru mózgu, z kolei nie może być stosowana w celu profilaktyki lub leczenia demencji starczej; złożona HTZ zwiększa ryzyko demencji u kobiet powyżej 65. roku życia.

Alternatywy

Alternatywą dla konwencjonalnej HTZ jest zastosowanie substancji o nazwie tibolon. Tibolon jest syntetycznym steroidem o działaniu estrogennym, progestagenym i androgenym. Budową zbliżony jest do pochodnych 19-nortestosteronu, a właściwości hormonalne zależą od miejsca działania. Przewa-

gą tibolonu nad tradycyjnymi hormonami jest właściwość powodowania atrofii błony śluzowej macicy. Niezmiernie istotnym jest, że tibolon nie stymuluje endometrium do proliferacji i rozrostu. Może być stosowany u kobiet z obciążeniem genetycznym do przerostu endometrium oraz nowotworu gruczołu sutkowego. Poza tym znosi wszystkie inne objawy związane z menopauzą oraz pomaga w leczeniu chorób towarzyszących menopauzie, wynikających z braku endogennych hormonów kobiety. Tibolon jest prolekiem, który posiada 3 główne metabolity odpowiedzialne za działanie na receptory estrogenowe, androgenowe oraz progesteronowe. W badaniach trwających 3 lata przy podaniu 1,25 mg tibolonu w porównaniu z próbą ślepą zmniejszyło się ryzyko wystąpienia raka piersi.

Kolejną alternatywą dla stosowania typowych hormonów w łagodzeniu objawów wieku okołomenopauzalnego jest tzw. fitoterapia z zastosowaniem fitoestrogenów. Należą one do niesteroidowych związków pochodzenia roślinnego o budowie i działaniu podobnym do estrogenów naturalnych, natomiast charakteryzują się słabszą aktywnością w porównaniu z hormonami naturalnymi i syntetycznymi. Fitoestrogeny wykazują większe powinowactwo do receptorów estrogenowych ER β niż do ER α , co wpływa na ich tkankoselektywny mechanizm działania. Receptory ER α występują głównie w endometrium, gruczole sutkowym oraz jajnikach, a receptory ER β są rozmieszczone w pęcherzykach jajnikowych, komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych, w mózgu, nerkach, kościach, płucach, komórkach błony śluzowej jelit oraz komórkach pęcherza moczowego. Pobudzenie każdego z receptorów wywołuje odmienne działanie związków chemicznych. Dlatego izoflawony mają zdecydowanie słabsze działanie na endometrium oraz gruczoł sutkowy. Ale z uwagi na powinowactwo do receptorów ER β noszą inne niekorzystne objawy menopauzy. Porównując działanie izoflawonów z naturalnymi estrogenami stwierdzono słabsze ich działanie. W porównaniu z naturalnymi estrogenami izoflawony wykazują o wiele słab-

sze działanie w dawce 100-krotnie przewyższającej stężenie steroidów. Powszechnie stosowane izoflawony to: genisteina, daidzeina, ormometeina, biochemina A, ekwol i triterpeny otrzymywane z pluskwicy groniastej (*Cimicifuga racemosa*). Związki z tej grupy występują w dużych ilościach w roślinach strączkowych, takich jak soja, soczewica, fasola szparagowa, bób, groch. Bogatym źródłem izoflawonów są produkty spożywcze typu sojowego: mleko, sery, mąka, kasza, tofu. Można je również znaleźć w zbożach, koniczynie czerwonej, otrębach, ryżu. Terapia fitoestrogenami może być polecana pacjentkom, które nie tolerują klasycznej HTZ oraz dla preferujących medycynę naturalną i preparaty roślinne, a mających wątpliwości co do stosowania konwencjonalnej HTZ. Ponadto może być stosowana z powodzeniem u kobiet, u których w wywiadzie rodzinnym stwierdzono przerost endometrium oraz raka piersi i gruczołu sutkowego, ponieważ fitoestrogeny nie zwiększają ryzyka zachorowania na raka piersi. Fitoterapia nie zwiększa również ryzyka wystąpienia zakrzepicy oraz nie stymuluje błony macicy do jej rozrostu. Bardzo ważnym aspektem terapii menopauzy przy zastosowaniu fitoestrogenów jest dieta pacjentki – bogata w rośliny zawierające fitoestrogeny i stosowana w przemyślany sposób może skutecznie łagodzić objawy menopauzy. Dzielne spożycie fitoestrogenów nie powinno przekroczyć 50-60 mg/dobę, co przy normalnym odżywianiu jest w pełni możliwe.

Wnioski

Podsumowując należy podkreślić, że zalety HTZ znacznie przewyższają jej wady. Stosowanie tej terapii prowadzi do polepszenia komfortu życia pacjentek. Jednak lekarz zalecający terapię hormonalną, zwłaszcza długoterminową, powinien pamiętać o indywidualnym podejściu do problemu każdej pacjentki oraz ryzyku, jakie niesie stosowana metoda.

Adres do korespondencji:
e-mail: krzemek@gumed.edu.pl
Wykaz piśmiennictwa u autorów.

Nowa metoda leczenia alergii

Najnowsze badania prowadzone w Stanach Zjednoczonych wskazują, że w leczeniu u dzieci alergii na jajka może być pomocny wielomiesięczny kontakt z bardzo małymi ilościami sproszkowanych jajek o białej skorupce. Prowadzono badania u 55 dzieci w wieku od 5 do 11 lat z alergią na jajka. Dzieci otrzymywały placebo lub bardzo małe dawki sproszkowanych jajek. Po 10 miesiącach leczenia więcej niż połowa dzieci została odczulona. Po 22 miesiącach aż 75 proc. dzieci, otrzymujących sproszkowane jajka, nie wykazywało objawów alergii. Żadne z dzieci otrzymujących placebo nie odczuło się. Po 22 miesiącach dzieci odczułone przestały otrzymywać sproszkowane jajka, a przez kolejne 4-6 tygodni unikały spożywania jajek. Po tym czasie w diecie dzieci zaczęto podawać jajka; okazało się, że 28 proc. dzieci zostało odczulonych. Być może, dzięki tym badaniom, w przyszłości uda się opracować skuteczną metodę odczulania.

oprac. dr n. farm. **Anna Goldnik**
na podst. **JAMA** 2012,308(8),753

MPA i infekcje grzybicze

W drugiej połowie 2012 roku w dziesięciu stanach w USA odnotowano gwałtowny wzrost zachorowań na poważne infekcje grzybicze u osób, którym podawano epiduralnie (nadoponowo) iniekcje octanu metyloprednizolonu (MPA). Okazało się, że problem dotyczy pacjentów, którzy otrzymali jedną lub kilka dawek leku firmy NECC z Framingham. Do wiadomości ogólnej podano również konkretne numery serii. FDA (*The Food and Drug Administration*) wspólnie ze stanowymi i lokalnymi wydziałami zdrowia wezwało do wycofania i zwracania wszelkich produktów tej firmy ze względu na wysokie ryzyko ich zanieczyszczenia. U pacjen-

tów, którym podano epiduralne iniekcje MPA stwierdzono m.in. grzybicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z pleocytozą płynu mózgowo-rdzeniowego, zapalenie kręgosłupa lub powstawanie ropni w miejscu wkłucia, nasilenie objawów bólowych. Zidentyfikowano 137 przypadków zachorowań i 12 zgonów. Aktualne rekomendacje co do diagnostyki i sposobu leczenia podano – na okres przejściowy – po konsultacjach z ekspertami zajmującymi się infekcjami grzybiczymi. Zaleca się włączenie terapii empirycznej z wysokimi dawkami worikonazolu i liposomalną amfoterycyną B.

oprac. dr n. farm. **Monika Grudzień**
na podst. **JAMA** 2012, 308(22); 2328-2331

Delamanid – nowy lek w leczeniu gruźlicy lekoopornej

Szacuje się, że co roku pojawia się ok. 440 tysięcy nowych przypadków lekoopornej gruźlicy wywołanej szczepami *Mycobacterium tuberculosis* opornymi na izoniazyd i ryfampinę. Gruźlica wielooporna wymaga leczenia nawet 6-8 lekami przez okres do 2 lat. Leki te są zwykle bardziej toksyczne i mniej efektywne.

Delamanid (OPC-67683) jest nową pochodną nitrodihydroimidazooksazolu, która hamuje syntezę kwasu mykolowego, wykazuje aktywność zarówno *in vitro* jak i *in vivo* przeciw szczepom wieloopornym. W badaniu, zorganizowanym przez WHO wzięło udział 481 pacjentów, którzy przyjmowali oprócz standardowego leczenia dodatkowo dwa razy dziennie 100 mg delamanidu. Po dwóch miesiącach u 45 proc. pacjentów nie wykryto prątków gruźlicy w płynie płucnym. Nasilenie działań niepożądanych określono jako łagodne do umiarkowanego. Nie różniło się znacząco od efektów ubocznych w grupie placebo.

Wskazane są dalsze badania nad delamanidem i jego zastosowaniem łącznie

z innymi nowymi lub już istniejącymi lekami przeciwgruźliczymi.

oprac. dr n. farm. **Anna Goldnik**
na podst. **NEJM** 2012,366(23),2151-2160

Alemtuzumab w terapii nawracającego stwardnienia rozsianego

Alemtuzumab to przeciwciało monoklonalne IgG1 kappa, które jest swoiste w stosunku do glikoproteiny CD-52. Ulega ona ekspresji na powierzchni głównie limfocytów typu B i T krwi obwodowej – prawidłowych i zmienionych chorobowo – a alemtuzumab powoduje ich rozpad w wyniku wiązania z CD-52. Lek ten jest stosowany w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej typu B.

Przeprowadzono badania trzeciej fazy dotyczące skuteczności alemtuzumabu w leczeniu nawracającego stwardnienia rozsianego. Rezultaty okazały się obiecujące.

W porównaniu z powszechnie stosowanym w terapii pierwszego rzutu interferonem beta 1a alemtuzumab znacząco obniżył okresy nawrotów nie tylko u wcześniej nieleczonych pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego, ale także u tych, u których występowały nawroty pomimo zastosowania leczenia pierwszego rzutu. Ponadto, w ostatniej grupie pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią stwardnienia rozsianego oporną na standardową terapię (*first-line*), ryzyko trwałego narastania niepełnosprawności zostało również obniżone.

Zaleca się uważne monitorowanie występujących skutków ubocznych związanych z reakcjami na wlew, chorobami immunologicznymi, wzrostem występowania infekcji.

oprac. dr n. farm. **Monika Grudzień**
na podst. **The Lancet** 2012, 380 (9856); 1792, 1819-1828, 1829-1839

Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny
- Prace powinny być zaopatrzone w streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w języku polskim i angielskim
- Objętość pracy nie może przekraczać 15 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych wg kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres gfarm@kwadryga.pl), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej
- Redakcja zastrzega sobie prawo do adiustacji i skracania nadesłanych tekstów, wprowadzania skrótów, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów
- © „Gazeta Farmaceutyczna”.