

Obsah

Venofarmaka.....	1	Hodnocení možného vztahu abakaviru k riziku infarktu myokardu – aktualizace	4
------------------	---	---	---

VENOFARMAKA

Název venofarmaka je jedním z celé řady označení používaných pro skupinu preparátů určených k léčbě projevů chronických žilních onemocnění. Vedle toho se můžeme setkat s názvy jako venotonika, flebotropní látky, venoaktivní substance, protiedémové léky aj. Do klinické praxe byly zavedeny v 60. a 70. letech minulého století a velmi rychle se rozšířily. Jejich spotřeba rostla takovým tempem, že zdravotní pojišťovny začaly usilovat o jejich převedení do nehrazené péče. Ze socioekonomických studií ve Francii^{1/} je např. známo, že úhrada venofarmak si vyžádala přibližně 4 % celkových nákladů a situace v ostatních evropských zemích je podobná. Část diskusí a otázek týkajících se léčebného významu venofarmak je jistě těmito skutečnostmi podložena.

Je třeba si uvědomit, že pro uplatnění farmakoterapie chronických žilních onemocnění byly a stále jsou velmi příznivé podmínky. Především je to vysoký počet pacientů v populaci – přibližně 20-30 % dospělých osob má větší či menší potíže způsobené chronickým žilním onemocněním dolních končetin. Dále je to zřetelný sklon k progresi postižení v závislosti na věku a délce trvání onemocnění, stejně tak jako významná tendence k jejich rekurenci. Možnosti chirurgické léčby nejsou u řady situací vypracovány a pokud ano, nejsou kapacitně pokryté. Kompresní léčba pomocí zdravotních punčoch je v jižních oblastech špatně tolerována a podobně je tomu v letním období i v severněji umístěných zemích. Rozdíly mezi některými státy v oblíbenosti a preskripci venofarmak jsou jejich geografickou polohou a klimatickými podmínkami zřetelně ovlivněny.

Venofarmaka představují různorodou skupinu přípravků, obsahující jednak rostlinné extrakty nebo jejich semisyntetické deriváty, jednak čistě syntetické látky. Obsahují buď substanci jedné třídy nebo více složek z různých skupin, a podle toho jsou rozlišována na jednosložková nebo vícesložková léčiva.

Tabulka 1. Klasifikace venofarmak (upraveno podle^{2/})

1. alfa-benzopyrony	kumarin
2. flavonoidy (gama-benzopyrony)	diosmin mikronizovaná flavonoidní frakce rutin rutosidy
3. saponiny	escin Ruscus extr.
4. rostlinné extrakty	antocyany proantocyanidiny Ginkgo biloba Quercetin glukuronid
5. syntetické látky	kalcium-dobesylát benzaron naftazon tribenosid

Mechanismus účinku

I když jde o přípravky různého složení, jejich deklarovaný efekt i mechanismus působení je podobný a zasahuje na různé úrovni do pochodů patogeneze chronické žilní insuficience. V oblasti žil se uvádí obvykle zvýšení žilního tonu, které se projeví poklesem distensibility cévní stěny. Množství efektů je uváděno na úrovni mikrocirkulace – ovlivnění aktivace a adhesivity leukocytů, snížení produkce mediátorů zánětu, snížení zvýšené kapilární permeability, snížení kapilární fragility, viskozity krve a ovlivnění deformability erytrocytů, zvýšení parciálního tlaku kyslíku v kůži dolních končetin, ochrana endotelu před stázou, prevence zánětlivých změn^{3/}. Hlavním klinickým účinkem je antiedematózní působení. U části preparátů lze počítat i s ovlivněním lymfatické drenáže.

Složení preparátů

Jak je uvedeno v tab. 1, preparáty jsou podle své struktury obvykle tříděny do pěti skupin, tvořených: 1) alfa-benzopyrony, 2) flavonoidy, 3) saponiny, 4) rostlinnými extrakty a 5) syntetickými látkami. Přípravky zastoupené na našem trhu jsou uvedeny v tab. 2.

Ad 1) Alfa-benzopyrony

Do této skupiny patří *kumarin*, který je používán samotný nebo v kombinacích s jinými venoaktivními látkami. U nás není zastoupen žádným preparátem a také v jiných zemích je omezeně používán pro potenciální závažné nežádoucí účinky (jaterní léze).

Ad 2) Flavonoidy

Chemickým označením gama-benzopyrony, jsou zastoupeny několika látkami – diosminem, rutinem, rutosidy, hesperidinem, flavany, pycnogenolem a dalšími.

Diosmin. Diosmin je chemickým názvem 3',5,7-trihydroxy-4'-methoxyflavon-7-mannoglukosid a je jednou z často používaných látek.

Mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce. Jde o kombinovaný přípravek obsahující 90 % diosminu a 10 % jiných flavonoidů, převážně hesperidinu. Jeho efekt se odehrává zvýšením žilního tonu^{4/}, snížením zvýšené kapilární permeability^{5/}, zvýšením snížené kapilární resistance^{6/} a zvýšením lymfatického toku^{7/}. Účinek diosminu je významně zesílen procesem mikronizace jeho částic, která vede k lepší absorpci substance v gastrointestinálním traktu^{8/}. Experimentálně bylo prokázáno, že mikronizovaný diosmin má protizánětlivé účinky, které mohou být využitelné k prevenci poškození žilních chlopní u chronické žilní insuficience.

Účinek přípravku na projevy chronické žilní insuficience je doložen v celé řadě klinických studií. Nejzajímavější jsou však nálezy ukazující jeho efektivitu i u pacientů v nejpokročilejších stádiích chronické žilní insuficience, s bércovými

Tabulka 2. Venofarmaka na trhu v ČR

Název	Složení	Obvyklé denní dávkování
AESCIN-TEVA, por.tbl.flm.	escin 20 mg	3 x 1 tbl.
ANAVENOL, por.tbl.obd.	rutosid 30 mg + DH-ergokristin 0,5 mg + eskulin 1,5 mg	3 x 1 drg.
ANTISTAX, por.cps.dur.	extr. folii Vitis viniferae 180 mg	1 x 2 cps.
ASCORUTIN, por.tbl.flm.	rutosid 20 mg + kys. askorbová 100 mg	3 x 1 tbl.
CILKANOL, por.cps.dur.	troxerutin 300 mg	3 x 1 cps.
CYCLO 3 FORT, por.cps.dur.	ruscus extr. 150 mg + hesperidin 150 mg + kys. askorbová 100 mg	2 x 1 cps.
DANIUM, tbl.	kalcium-dobesylát 250 mg	1-2 x 1 tbl.
DETRALEX, por.tbl.flm.	diosmin 450 mg + hesperidin 50 mg	1 x 2 tbl.
DOBICA, por.cps.dur.	kalcium-dobesylát 250 mg	2-3 x 1 cps
DOXIUM 500, por.cps.dur.	kalcium-dobesylát 500 mg	1-2 x 1 cps.
GINKOR FORT, por.cps.dur.	ginkgo extr. 14 mg + heptaminol 300 mg + troxerutin 300 mg	2 x 1 cps.
GLYVENOL 400, cps.	tribenosid 400 mg	2 x 1 cps.
REPARIL–DRAGÉES, por.tbl.obd.	escin 20 mg	3 x 1 drg.
VENORUTON 300, por.cps.dur.	oxerutin 300 mg	3 x 1 cps.
VENORUTON FORTE, por.tbl.nob.	oxerutin 500 mg	2 x 1 tbl.
YELLON, cps.	escin 20 mg	3 x 1 drg.

vředy. Meta-analýza pěti prospektivních randomizovaných kontrolovaných klinických studií, zahrnujících více než 700 pacientů s ulcusy, ukázala rychlejší průběh hojení, pokud kromě obvyklé lokální léčby užívali pacienti perorálně toto venofarmakum. Jde zatím o jedinou látku s prokázanou účinností v této indikaci⁹.

Hydroxyetylrutosidy. Další, více než 30 let používané substance jsou odvozené od přírodního rutinu, z něhož vznikají hydroxyetylaci, při níž dojde k navázání různého počtu (1-4) hydroxyetylových skupin. V přípravcích se vyskytují většinou jako směs rutosidů, často jsou obsaženy i v kombinaci s jinými vazoaktivními látkami. Mechanismus účinku spočívá v ovlivnění zvýšené kapilární permeability, antiagregačním, antiedematózním a antioxidantním působením, dokumentovaným ve značném počtu klinických studií. Antiedematózní efekt přípravků obsahujících rutosidy ve srovnání s placebem bylo možné prokázat jednak pomocí pletysmografie, jednak měřením elektrické vodivosti v podkoží¹⁰.

Ad 3) Saponiny

Zařazeny jsou dvě hlavní látky – escin a extrakt z *Ruscus aculeatus*. *Escin.* Jde o směs saponinů získaných extrakcí z koňských kaštanů, které patří k nejstarším prostředkům farmakoterapie žilních onemocnění. Výsledky klinických studií účinku escinu nejsou jednotné a jeho klinický význam není jasný.

Ruscus aculeatus. Extrakt z rostliny tvoří směs, která není přesně definovaná a obsahuje ruskogenin, saponiny a flavonoidy. Zjištěné efekty těchto složek opět spočívají v ovlivnění žilního tonu a v antiedematózním působení.

Ad 4) Jiné rostlinné extrakty

Proantocyanidiny. Jde o substance získávané ze zrnek hroznů, listů červeného vína, kůry pinie, z borůvek. Mechanismus účinku je spojován s jejich vazbou na mukopolysacharidy žil-

ní stěny, se snížením kapilární propustnosti a zvýšením odolnosti žilní stěny.

Ginkgo biloba. Výtažky z ginkgo biloba (jinan dvoulaločný), obsahující terpeny a flavonoidy, představují hlavní substanci řazenou do této skupiny. Farmakologické vlastnosti jsou oproti flavonoidům obohaceny o antiagregační působení a ovlivnění viskozity krve. Na našem trhu je extrakt z ginkgo obsažen v přípravku v kombinaci s heptaminolem a troxerutinem.

Ad 5) Syntetické látky

Do této skupiny jsou řazeny přípravky obsahující kalcium-dobesylát, tribenosid, které jsou u nás na trhu, a dále benzaron a naftazon, které nejsou u nás zastoupeny.

Kalcium-dobesylát. Chemickým názvem jde o kalcium-2,5-dihydroxybenzen-sulfonát. Po perorálním podání se látka dobře vstřebává ze zažívacího traktu a maximální koncentrace je dosahováno cca za 6 hodin po aplikaci. Hlavní farmakologické vlastnosti spočívají ve snížení kapilární permeability, snížení krevní viskozity, zlepšení lymfatické drenáže. K dispozici jsou kontrolované klinické studie prokazující antiedematózní působení této látky¹¹.

Tribenosid. Tribenosid je derivát glukosy v podobě etyl-3, 5, 6-tri-O-benzyl-D-glukofuranosidu. Podobně jako u ostatních venoaktivních látek po něm dochází k ovlivnění zvýšené kapilární propustnosti, kromě toho látka má i určité protizánětlivé vlastnosti.

Lokálně aplikovatelné přípravky

Některé z výše uvedených látek existují i ve formě určené pro lokální aplikaci. Týká se to např. escinu, rutosidů, kalcium-dobesylátu. Klinický význam lokální aplikace venofarmak není jasný a spíše se pohybuje v rovině subjektivních pocitů. Deklarované antiedematózní působení na dolních končetinách je u lokálních přípravků ještě obtížněji prokazatelné, než při perorální aplikaci.

Evidence léčebného účinku venofarmak

Řada přípravků ze skupiny venofarmak byla uvedena do praxe před 30-40 lety a tehdy používané klinické hodnocení léčivých přípravků již neodpovídá současným požadavkům. Většina klinických studií, a to i současných, byla zaměřena především na hodnocení subjektivních příznaků žilních onemocnění. I když nejzávažnějším projevem chronické žilní insuficience je bérkový vřed, kritéria průběhu hojení ulcusů nebyla většinou do klinického testování zahrnována. Výjimku představuje přípravek obsahující mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci, v jehož případě je na základě meta-analýzy několika kontrolovaných klinických studií evidence o rychlejším průběhu hojení bérkových vředů.

Otázka současné úrovně důkazů o účinnosti jednotlivých přípravků byla posuzována v několika nedávno publikovaných přehledech a konsensech zpracovaných mezinárodními skupinami odborníků^{12,13,14,15/}. V analýze 83 klinických studií hodnotících efekt venofarmak byly jednotlivé práce zařazeny do tří úrovněvých kategorií^{15/}. Za nejvyšší úroveň evidence (A) byly považovány výsledky randomizovaných kontrolovaných studií velkého rozsahu. Jako úroveň B byly řazeny randomizované kontrolované studie malého rozsahu nebo ojedinelé klinické studie, a jako stupeň C byly hodnoceny nerandomizované nebo nedostatečné studie. Jak vyplývá z tab. 3, nejlepší postavení v tomto hodnocení zaujímají kalcium-dobesylát, mikronizovaná flavonoidní frakce a hydroxyetylrutosidy. Z odborného hlediska by při preskripci měla být těmto látkám dáována přednost. Vzhledem k chybějícím studiím se řada přípravků, které jsou u nás v distribuci, nachází mimo uvedenou klasifikaci.

Tabulka 3. Klasifikace venofarmak podle stupně důkazu účinku (15)

Stupeň A –	kalcium-dobesylát, mikronizovaná purifikovaná flavonoidní frakce, hydroxyetylrutosidy
Stupeň B –	escin, Ruscus extr.
Stupeň C –	troxerutin, Ginkgo biloba

Analýza preskripcí u nás ukázala^{16/}, že přípravky z kategorie A byly předepsány v množství představujícím přibližně jen 10 %, v protikladu k tomu více než 50 % předepsaných preparátů obsahovalo látky bez jasné evidence účinku.

Indikace venofarmak

Hlavní skupiny pacientů, kteří mohou profitovat z podávání venofarmak, jsou uvedeny v tab. 4. Především jde o symptomatické pacienty s chronickou žilní insuficiencí na podkladě primárních varixů nebo posttrombotického syndromu. Ze subjektivních potíží se jedná o ovlivnění pocitů tíhy, bolestí, svědění, nočních křečí, pocitu neklidných nohou, otoků aj.

Pozitivně mohou venofarmaka ovlivnit průběh pooperačního období u pacientů s varixy včetně zkrácení doby rekonvalescence. K redukci premenstruálních potíží, které bývají často spojeny s předepsáním hormonální antikoncepce, může být použito intermitentního podávání venofarmaka souběžně s hormonálním přípravkem od 10. do 28. dne cyklu.

U asymptomatických pacientů není důvod k předepisování venofarmak a také u symptomatických osob není indikováno jejich trvalé podávání. Délka podávání by neměla být fixní. Pokud se při předepisování vychází pouze ze subjektivních potíží, které nejsou specifické, může docházet k záměně jejich etiologie a neúspěšnosti léčby v důsledku chybné preskripcí,

v níž nemá smysl pokračovat. Protože dosud nebylo prokázáno, že by podávání venofarmak mělo preventivní efekt na vývoj chronických žilních onemocnění, doporučuje se jejich symptomatické užívání s přerušením aplikace, jakmile dojde k ústupu příznaků. Dlouhodobější podávání (delší než 3 měsíce) může připadat v úvahu u pokročilých případů chronické žilní insuficience. Kombinace několika současně podávaných venofarmak nejsou opodstatněné. Současné použití s kompresní léčbou však může mít potencující efekt. Venofarmaka také mohou představovat alternativu ke kompresní léčbě v případě její špatné tolerance a v letním období ji mohou nahrazovat.

Tabulka 4. Indikace pro venofarmaka

Primární varixy se subj.a obj. příznaky žilní insuficience
Pooperační období po operaci varixů
Residua a rekurence varixů po operaci s příznaky žilní insuficience
Stav po trombóze žil se známkami žilní insuficience
Prevence premenstruálních edémů
Prevence otoků končetin při cestování
Hemoroidy
Poruchy funkce mikrocirkulace – mikroangiopatie

Nežádoucí účinky

Přípravky ze skupiny venofarmak, které jsou u nás na trhu, mají nízkou toxicitu a jsou obecně dobře snášeny i ve vysokých dávkách. Případné nežádoucí účinky nejsou časté a vyskytují se přibližně u 5 % pacientů. Ve většině případů se jedná o mírné zažívací potíže – pocit tíhy žaludku, meteorismus, nauzeu, průjem nebo zácpu, občas jsou udávány závratě, bolesti hlavy a alergické kožní reakce (svědění, vyrážka). Pokud se týče podávání venofarmak v průběhu gravidity, byla jejich vhodnost ověřována pouze u několika přípravků. Na základě provedených studií lze ve 2. a 3. trimestru počítat s možností podávání pokud jde o mikronizovanou purifikovanou flavonoidní frakci a hydroxyetylrutosidy, u ostatních přípravků chybí údaje. Pro podávání venofarmak v období laktace není zatím podklad z žádných klinických studií.

Závěr

Venofarmaka představují součást léčebných postupů u pacientů s chronickými žilními onemocněními. Jejich podávání má své vlastní indikace, nenahrazují chirurgickou, endovenózní ani sklerotizační léčbu varixů. Mohou zvyšovat efekt kompresní terapie nebo být alternativou při její intoleranci. Efekt jednotlivých přípravků je doložen klinickými studiemi na různé úrovni, účinnost u pacientů s bérkovými vředy je potvrzena pouze u mikronizované flavonoidní frakce. Preventivní účinek na vývoj varixů není u venofarmak prokázán.

Literatura

1. Van den Oever R, Hepp B, Debbaut B, Simon I. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency. An underestimated public health problem. *Int Angiol* 1998, 17: 161-167.
2. Ramelet A-A, Perrin M, Kern P, Bounameaux H. Drug treatment of CVD. In: *Phlebology* 5th ed., 2008, pp. 309-333, Elsevier Masson, Paris.
3. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005, 111: 2398-2409.
4. Ibegbuna V, Nicolaidis AN, Sowade O et al. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. *Angiology* 1997, 48: 45-49.

- Behar A, Lagrue G, Cohen.Boulakia F, Baillet J. Study of capillary filtration by double labelling I-131 albumin and Tc99m red cells. Application to the pharmacodynamic activity of Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1988, 7(2 Suppl.): 35-38.
- Galley P, Thiollet M. A double blind, placebo controlled trial of a new venoactive flavonoid fraction (S5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int Angiol* 1993, 12: 69-72.
- McHale NG, Hollywood MA. Control of lymphatic pumping: interest of Daflon 500 mg. *Phlebology* 1994, 9 (Suppl. 1):23-25.
- Lyseng-Wilamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction. *Drugs* 2003, 63(1): 71-100.
- Coleridge-Smith P, Lok C, Ramelet AA. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005, 30: 198-208.
- Přerovský I, Roztočil K, Hlavová A et al.: The effect of hydroxyethylrutinosides after acute and chronic oral administration in patients with venous diseases. A double-blind study. *Angiologica* 1972, 9: 408-414.
- Ciapponi A, Laffaire E, Roque M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systemic review. *Angiology* 2004, 55: 147-154.
- Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008, 27: 1-59.
- Karetová D, Bultas J. Postavení venotonik v léčbě chronické žilní insuficience. *Remedia* 2007, 17: 263-269.
- The Task Force on Chronic Venous Disorders of the Leg. The management of chronic venous disorders of the leg and evidence-based report of an international task force. *Phlebology* 1999, (Suppl.1): 1-126.
- Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement:current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005, 33: 309-319.
- Zemková M, Roztočil K, Vlček J. Venofarmaka v léčbě posttrombotického syndromu. *Lék Listy* 2004, 27: 21-27.

HODNOCENÍ MOŽNÉHO VZTAHU ABAKAVIRU K RIZIKU INFARKTU MYOKARDU – AKTUALIZACE

Nová data ze studií podporují možný vztah mezi abakavirem a infarktem myokardu.

Abakavir je nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy indikovaný k antiretrovirální kombinované léčbě infekce HIV. V České republice je abakavir dostupný jako léčivý přípravek Ziagen a v kombinovaných přípravcích Kivexa (abakavir + lamivudin) a Trizivir (abakavir + lamivudin + zidovudin).

V dubnu roku 2008 informovala Evropská léková agentura (EMA), že výsledky studie D:A:D (Data collection of Adverse effects of anti-HIV Drugs) poukazují na to, že léčba přípravky obsahujícími abakavir je spojena se zvýšeným rizikem infarktu myokardu. Výbor pro humánní léčivé přípravky EMA (CHMP) se však usnesl, že dostupné údaje neumožňují definitivní závěr o vztahu mezi léčbou abakavirem a zvýšeným rizikem infarktů myokardu a nejsou nutné žádné změny v informacích o používání přípravků s obsahem abakaviru.

Nyní jsou k dispozici data z několika dalších studií, z nichž některá podporují možný vztah mezi abakavirem a infarktem myokardu. Výbor CHMP přehodnotil nově dostupná data

a došel k závěru, že výsledky těchto studií jsou rozporuplné a **kauzální vztah mezi léčbou abakavirem a infarktem myokardu nelze ani na základě těchto nových informací potvrdit ani vyvrátit.** Navíc stále chybí vysvětlení, jaký biologický mechanismus by mohl toto potenciální riziko objasnit.

CHMP je tedy toho názoru, že ani v této chvíli není opodstatněné doporučení měnící terapeutický přístup k pacientům léčeným abakavirem. Jediným doporučením, pro lékaře předepisující přípravky obsahující abakavir, tak zůstává **snaha minimalizovat rizika u pacientů léčených přípravky obsahujícími abakavir**, jako např. kouření, vysoký krevní tlak či zvýšená hladina lipidů v krvi. Tato informace bude nově přidána do souhrnů údajů o přípravku přípravků obsahujících abakavir.

Další informace:

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/24966009en.pdf>

<http://www.sukl.cz/hodnoceni-mozneho-vztahu-abakaviru-k-riziku-infarktu-myokardu>

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* a *Časopisu českých lékárníků*. 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: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Příbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; 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; Doc. 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

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).



ISSN 1211 – 0647
MK ČR E 7101