

Obsah:

Použití analgetik u bolesti při nádorovém onemocnění – 18 let od doporučení WHO 1

POUŽITÍ ANALGETIK U BOLESTI PŘI NÁDOROVÉM ONEMOCNĚNÍ – 18 LET OD DOPORUČENÍ WHO

Bolest při zhoubném nádorovém onemocnění (onkologická bolest, dále jen OB) ovlivňuje životy mnoha postižených i členů jejich rodin. Přesto, že se obvykle udává výskyt OB u 30–40 % pacientů v době diagnózy onemocnění a více jak 80 % pacientů v terminálním stavu maligního nádorového onemocnění (MO)^{4,11,13,23,30,33/}, dostatečně velké a reprezentativní studie chybějí. Výsledky hledání v metodologicky správně provedených studiích udávají jako kritické skupiny, které jsou nejvíce ohroženy nedostatečně léčenou bolestí, národnostní menšiny, ženy a starší občany^{1/}. Před téměř 20 lety v roce 1986 byl publikován „třístupňový analgetický žebřík“ WHO, který tou dobou představoval to nejlepší z dosavadních zkušeností léčby OB a sloužil nejen jako příručka pro praktickou aplikaci terapie, ale i jako doporučení výkonným orgánům, které různými legislativními překážkami bránily dostatečnému využití opioidů při terapii silné OB. Od té doby se v rozvinutých zemích situace zpravidla zlepšila a na trhu se objevila řada nových látek. Ne vždy je jejich užívání podepřeno randomizovanými studiemi. Například spinální aplikace opioidů je široce užívanou metodou, ale chybí přesná kritéria pro výběr pacientů, srovnání účinnosti intraspinálních opioidů s jiným systémovým podáním a výběr primární a sekundární látky pro tento způsob podání^{1/}.

Paliativní péče je multidisciplinární úkol, který nezahrnuje pouze farmakoterapii bolesti, ale i psychosociální péči o pacienta a jeho rodinné příslušníky. Terapie bolesti je pouze částí péče o pacienta a musí brát v úvahu i ostatní aspekty jeho utrpení. Péče o pacienta musí být diferencovaná a kromě vlastní léčby bolesti musí zahrnovat především kontrolu účinku léčby a psychosociální faktory (tab. 1).

Typy bolesti u nádorového onemocnění

Skupina pacientů s MO přicházející pro bolest není homogenní. Bolest nemusí být pokaždé jedním z příznaků progresu MO, ale může být i z jiných příčin, které buď s MO vůbec nesouvisejí (myofasciální bolesti, migréna, artróza, náhlá příhoda břišní) nebo může být následkem léčby (zejména mukositidy mohou působit silnou bolest). Pečlivé vyšetření pacienta je proto zcela nezbytné^{28,29,31,33/}, abychom neléčili symptomaticky problém, který může být vyřešen kauzálně. Přehled bolestivých stavů je v tabulce č. 2.

Analgetika v terapii bolesti při maligním onemocnění

Přesto, že pro některé typy bolesti se s úspěchem používá radioterapie a paliativní chemoterapie, farmakoterapie bolesti především perorálně podávanými analgetiky zůstává jedním

Tab. 1: Schéma paliativní péče (adaptováno podle^{13/})

Předmět	Měření	Určeno pro	Intervence	Cíl
1. priorita – terapie bolesti				
jakákoliv bolest	visuální analogová škála (VAS 0-10) nebo podobné pomůcky	každý pacient s bolestí	vybavit pacienta deníkem bolesti, měření denně	zlepšení bolesti u 80 % pacientů
silná bolest	VAS 0-10	pacienty s bolestí o intenzitě VAS >5	praktický lékař (PL) zabezpečí terapii: - farmakologickou - nefarmakologickou	snížení bolesti (zvýšení spotřeby opioidů asi o 20 %)
neustupující bolest	VAS 0-10	silná bolest >2 týdny	PL pošle ke specialistovi nebo konzultuje na internetu	- snížení konzilií o 20 % do 2 let, - snížení počtu hospitalizací o 20 % do 2 let
2. priorita - zachování funkce				
poruchy funkce (somatické, sociální)	funkční škály	<75 % funkčnosti	interdisciplinární home care týmy pro globální podporu: - snížení bolesti - pohodlí - domácí péče - rehabilitace - léčba prací - psychosociální podpora	- zvýšení funkčnosti - zlepšení kvality života - snížení počtu hospitalizovaných (o 20 % do 2 let) - zvýšení počtu pacientů s léčenou bolestí v domácím prostředí (o 30 % do 2 let)

Tab. 2: Typy bolesti u pacienta s maligním onemocněním (adaptováno podle^{1,4,11,17,19,33/})

Typ bolesti	Příklad
akutní bolest bez souvislosti s maligním onemocněním	
akutní bolest iatrogenní	
z diagnostických příčin	postpunkční bolest hlavy, stavy po biopsiích, zánět
pooperační bolest	bolest z rány, pooperační ileus, infekce
chemoterapie	flebitidy, orální mukositivity, neuropatie, gynekomastie
imunoterapie	artralgie a myalgie po interferonu a interleukinu
radioterapie	mukositivity, enteritidy a proktitidy, plexopatie
akutní bolest způsobená tumorem	fraktura obratle, bolest z distenze dutých orgánů, krvácení do tumoru, zánět
nociceptivní bolest způsobená tumorem	
syndromy z kostí, kloubů a měkkých tkání	fokální metastázy do kostní dřevě, páteře, pánve a kloubů
paraneoplastické syndromy	osteoartrózie, gynekomastie
viscerální bolest	
neuropatie z komprese nervů, plexů, radikulopatie, komprese míchy, polyneuropatie	
bolest následkem léčby při jinak vyléčeném maligním onemocnění	
nociceptivní bolest	osteonekrózy po ozařování nebo kortikosteroidech, lymfedémy, gynekomastie, chronické bolesti břicha po ozařování nebo chemoterapii
neuropatické bolesti pooperační	postmastektomický sy, posttorakotomický sy, postnefektomický sy, fantomová bolest
neuropatické bolesti po ozaření	radiační fibrózy nervových plexů, myelopatie
neuropatické bolesti po chemoterapii	polyneuropatie
chronická bolest z jiných příčin	

ze základních kamenů terapie a je hlavním obsahem sdělení. Co se změnilo na analgetickém žebříčku WHO?

Prvý stupeň: slabá bolest (na vizuální analogové škále VAS 0-10 je VAS <4) = podávání periferních analgetik (paracetamol, kyselina acetylsalicylová a další nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)) + adjuvantní léky.

Paracetamol zůstává na rozdíl například od USA u nás poněkud podceňovaným lékem první volby u mírnějších bolestí, přestože například podle Oxfordské tabulky analgetického účinku různých látek^{12/} je 600 mg paracetamolu p.o. účinnější než 100 mg tramadolu p.o. Hepatotoxicita paracetamolu se projevuje až od denních dávek překračujících 4 g (při dlouhodobém užívání 2,5 g)^{21/}, ale u pacientů s poruchou funkce jater je třeba opatrnosti. Mezi nejčastěji používaná periferní analgetika u nás patří *nesteroidní antiflogistika* (NSAID). Ta mají známé nežádoucí účinky plynoucí z blokády enzymu cyklooxygenázy (COX), která je nezbytná mimo jiné pro syntézu prostaglandinů s řadou ochranných funkcí. Nežádoucí účinky NSAID zahrnují poruchy funkce krevních destiček, poruchy renálních funkcí a zejména riziko poškození žaludeční sliznice. Popis jednotlivých přípravků přesahuje možnosti sdělení a lze odkázat na přehledy publikované v zahraničních i českých periodících, například^{8,21/}. Je nutno zdůraznit, že dlouhodobé podávání NSAID vyžaduje prevenci vzniku krvácení do GIT podáváním blokátorů protonové pumpy a laboratorní kontroly.

V posledních letech se objevily nové přípravky této skupiny, které selektivně blokují jednu ze dvou forem COX, a to COX-2. Tyto látky obecně zvané *koxiby* mají analgetický a protizánětlivý účinek, ale s výjimkou možného poškození funkce ledvin nemají nežádoucí účinky klasických NSAID. Této skupině látek byly věnovány Farmakoterapeutické informace č. 9, ročník 2002. Zkušenosti s použitím koxibů v terapii OB v dostupné literatuře dosud nejsou popsány, zato se objevily zprávy o jejich pozitivním účinku na léčbu některých typů MO^{7/}.

Druhý stupeň: střední bolest (VAS 4 a 5) a při neúspěchu 1. stupně = periferní analgetika + slabé opioidy + adjuvancia.

Slabé opioidy mají stropový účinek (další zvyšování dávky nad určitý limit již nevede ke zlepšení analgezie) a nedají se samotné používat na tlumení silných bolestí. Nežádoucími účinky (nejčastěji nevolnost, zvracení a zácpa) jsou podobné silným opioidům (viz dále). Přidání slabého opioidu k perifernímu analgetiku výrazně zlepší účinnost analgetické léčby v akutním podání (například 100 mg paracetamolu spolu s 60 mg kodeinu je analgetickými účinky srovnatelné s 10 mg morfinu i.m. nebo 100 mg pethidinu i.m.^{12/}). Oproti tomu se zdá, že v chronickém podání je nárůst analgetického účinku jen malý nebo žádný oproti samotným NSAID, zato se zvyšují nežádoucí účinky^{1/}. Zdá se, že druhý stupeň dle WHO bude muset být dle výsledků randomizovaných studií přehodnocen. Do skupiny slabých opioidů se počítá kodein, dihydrokodein, tramadol, tilidin a opioidní látky ze skupiny smíšených agonistů-antagonistů (nalbupin, butorfanol, pentazocin), které se při léčbě OB prakticky nepoužívají a v žádném případě se nedají kombinovat s klasickými morfiniformními opioidy. Od dob publikace doporučení WHO se s výjimkou dihydrokodeinu u nás nezvýšil počet dostupných látek ze skupiny slabých opioidů, ale došlo především k rozvoji různých lékových forem tramadolu. *Kodein* samotný se u nás k léčbě bolesti používá málo, ale je součástí různých kombinací s NSAID a tím rozšiřuje spektrum analgetického účinku vícesložkových přípravků. Doporučená dávka pro léčbu bolesti je 1 mg/kg p.o. každých 4-6 hodin. *Dihydrokodein* je polosyntetický analog kodeinu, který je dostupný v přípravku s dlouhodobým uvolňováním v různé síle (60, 90, 120 mg). Dávka větší než 120 mg dvakrát denně již nevede k zvyšování analgezie a pacient by měl být převeden na perorální morfin. *Tramadol* je vyráběn v řadě perorálních lékových forem s normálním nebo prodlouženým poločasem účinku, ve formě tablet, kapslí, kapek, čípků a samozřejmě injekcí^{16/}. Mechanismus jeho účinku není dán pravděpodobně pouze účinkem na opioidní receptor, ale i bloádou zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu v synaptické štěrbině, přestože je tato blokáda mnohem slabší, než u klasických tricyklických antidepresiv.

Dávkování je 1 mg/kg p.o., maximální dávka by neměla být vyšší než 400 mg denně^{16,21/}. *Tilidin* je počítán někdy mezi silné, někdy mezi slabé opioidy. Ve světové literatuře se publikace o jeho využití v terapii OB prakticky nevyskytují (zdroj PUB-MED, MEDLINE).

Třetí stupeň: jsou indikovány při silné bolesti (VAS 7-10) a při neúspěchu druhého stupně = periferní analgetika + silné opioidy + adjuvancia. Silné opioidy nemají stropový efekt a zvyšování dávky vede zpravidla i k lepší analgezi. Dávkování je striktně individuální a titruje se ve vztahu k intenzitě bolesti a nežádoucím účinkům. Problémem je vznik tolerance, tj. nutnost postupně zvyšovat dávky pro dosažení stejné úrovně analgezie. Po delším podávání vzniká fyzická závislost, která se projevuje vznikem abstinčních příznaků při náhlém vysazení látky nebo podání antagonisty. Psychická závislost je u osob s OB vzácná a vzhledem k prognóze pacienta je její riziko zanedbatelné^{4,22/}. Problémem zůstává to, že některé typy bolesti (neuropatická bolest, bolest při obstrukci trávicího traktu a bolest při pohybu) jsou na opioidy málo citlivé.

Morfin je standardním lékem při třetím stupni nádorové bolesti přesto, že není prokázáno, že je výhodnější než například oxykodon a hydromorfon^{1,13/}. Příčinou je zřejmě dlouhá tradice v používání morfinu v léčbě bolesti a nepochybně i reklama farmaceutických firem, které ho vyrábějí v řadě lékových forem^{34/}. Postupně se odbouraly předsudky týkající se rizika vzniku psychické závislosti u pacientů s OB. Z nežádoucích účinků se na začátku léčby vyskytují nejčastěji únava, ospalost, nauzea a zvracení (přítomné až u dvou třetin pacientů), které většinou po několika dnech vymizí. Oproti tomu na zácpu, která je rovněž přítomná od začátku léčby, tolerance nevzniká a je nutno ji léčit od začátku terapie, nejlépe osmotickými projímadly. Zástava dýchání (tzv. zapomenuté dýchání) je dána sníženou citlivostí dýchacího centra na oxid uhličitý. Bolest je potentním stimulatorem ventilace a při správné titraci dávky vzhledem k intenzitě bolesti je riziko malé. Při náhlém odstranění silné bolesti (například po zavedení nervové blokády) je nutno dávku upravit, nikoliv však hned vysadit (hrozí abstinční příznaky). Kontraindikace použití morfinu a silných opioidů obecně jsou při OB většinou jen relativní, zůstává známá alergie na látku a terapie inhibitory MAO včetně prvních 14 dnů po jejich vysazení. Morfin je dostupný v řadě lékových forem. Při parenterálním podání není rozdíl mezi intramuskulárním, subkutánním a intravenózním podáním^{1,4,13,23/}. Plazmatická eliminace je 2 - 4 hodiny a vyrovnané plazmatické hladiny je dosaženo asi za 4 - 5 poločasů (to je do 24 hodin). Morfin má aktivní metabolit morfin-6-glukuronid, který při opakovaném podání vede ke zlepšení poměru parenterální vs. perorální dávky na 1:2-3. Metabolit se vylučuje ledvinami a při renální insuficienci je třeba redukce dávky. Pokud to situace dovolí, preferuje se podávání perorálních forem v pravidelných intervalech. Systémová dostupnost morfinu je při tomto způsobu asi 20 - 30 %, což vede občas k problémům s odhadem dávky při přechodu z parenterálních na perorální formy (tabulka 3). Pro zahájení terapie je vhodné využít perorální formy morfinu, která nemá řízené uvolňování (immediate release - IR), protože formy s řízeným uvolňováním (slow release - SR, dávkování 1 - 2krát denně) mají nástup účinku až po 2 - 6 hodinách. Běžně se doporučuje začít s dávkou 10 mg IR morfinu p.o. každé 4 hodiny u pacientů, kteří silné opioidy ještě nedostávali. Další možností je podávat 10 mg zpočátku dle potřeby (minimálně po 1 hodině) a na konci 24 hodin sečíst dávku. Přesto, že nebyla prokázána lepší účinnost mezi přípravky s řízeným uvolňováním (SR) a běžnou formou morfinu (IR), dávkování po 12 hodinách je spojeno s vyšší compliance pacientů. Pro většinu pacientů je optimální dávkování SR morfinu 2x denně, pro menší počet pacientů je vý-

hodnější podávat SR morfin po 8 hodinách^{23/}. Pokud je třeba změnit dávku SR morfinu, mezi každou novou dávkou by neměl být interval kratší než 48 hodin. Na našem trhu jsou k dispozici SR tablety morfinu v různých silách (většinou 10, 30, 60, 100, maximálně 200 mg) podávaných nejčastěji po 12 hodinách, ojediněle i po 24 hodinách. K dispozici je i IR perorální morfin (10, 20 mg) – viz dále u průlomové bolesti.

Tab. 3: Relativní potence jednotlivých způsobů podání morfinu (modifikováno dle^{28,29,33/})

Způsob podání	Relativní potence
intramuskulární, subkutánní	1
perorální	1/2 - 1/3*
epidurální	2-5
subarachnoidální	25-50
intravenózní	1

* poznámka: zatímco u jednotlivé dávky se uvádí poměr 1:6-7, u opakovaných podání zřejmě vzhledem ke kumulaci účinného metabolitu morfin-6-glukuronidu je dávka 1:2-3

Parenterální forma podání nepodléhá firstpass metabolismu, a pokud je třeba přejít z perorální formy zpět na parenterální, je třeba vydělit dávku dvěma až třemi. Přesto, že mezi jednotlivým systémovým způsobem podání není rozdíl, zdá se, že kontinuální subkutánní infuze je nejčastěji používaný způsob. Anesteziologické techniky využívají podávání morfinu bez konzervativních látek epidurálně nebo subarachnoidálně.

Hydromorfon je semisyntetická látka podobná morfinu. Ve srovnání s ním je asi 5-10krát účinnější. Teoreticky se neliší svými účinky od morfinu, přesto je někdy výhodné nahradit morfin v rámci rotace opioidů (viz dále) hydromorfonem^{26/}. K dispozici na našem trhu je SR forma.

Oxykodon je další semisyntetická látka podobná morfinu jak co do analgezie, tak i co do nežádoucích účinků. V rámci rotace opioidů je používán jako SR perorální forma. Zdá se, že má více vyjádřenou vazbu na kappa receptoru než morfin, a proto může mít méně nežádoucích účinků než morfin nebo někdy s ním může být i kombinován^{3,4,18/}. Je doporučován u pacientů, kteří mají halucinace při používání morfinu a u pacientů s renální insuficiencí^{3,34/}.

Fentanyl je semisyntetický opioid, který je při intravenózním podání během anestezie asi 80krát účinnější než morfin. Pro perorální podání se využít nedá vzhledem k vysokému firstpass metabolismu, ale nízká molekulová hmotnost a vysoká rozpustnost v tukách usnadňují průchod kůží. Pro léčbu nádorové bolesti se používá jeho transdermální forma, která dosahuje analgetické hladiny v séru po 12-16 hodinách (někdy až po 48 hodinách) a ustálené koncentrace po 72 hodinách^{15/}. Transdermální systém využívá rezervoáru se semipermeabilní membránou, která nesmí být porušena. Mění se každé 3 dny, přičemž po odlepení zůstává subkutánní depo, které způsobí 50% pokles koncentrace fentanylu v séru až po asi 16 - 22 hodinách. V případě nežádoucích účinků nelze tedy očekávat jejich rychlý ústup po odlepení transdermálního systému. Metabolizuje se cytochromem P450 a eliminace není ovlivněna ani hepatální, ani renální insuficiencí. Oproti morfinu má výhodu v menší incidenci zácpy a únavy, ale vyšší výskyt problémů se spaním. Kožní reakce jsou vzácné. Z důvodu pomalého nástupu účinku a pomalé eliminace je transdermální fentanyl určen pro pacienty, kteří mají stabilní potřebu opioidních analgetik a nemohou přijímat opioidy perorálně. Místo přilepení náplasti se má střídát a kůže se nesmí vystavovat teplu, které vede ke zvýšenému vstřebávání látky a předávkování. Použité náplasti se mají přehnout

vpůli, slepit k sobě a odstranit z dosahu dětí, protože množství fentanylu, které v nich po 3 dnech zbude, může vést k intoxikaci dětí nebo domácích zvířat^{15/}.

Kromě transdermální formy fentanylu je v zahraničí k dispozici i transbukální forma s rychlým nástupem účinku (5 - 15 minut) a trváním analgezie do 2 hodin pro léčbu průlomové bolesti (viz dále)^{25/}.

Buprenorfin je vysoce lipofilní derivát thebainu, který je asi 25 až 50krát účinnější než morfin. V experimentech na zvířeti má buprenorfin stropový efekt, zatímco u člověka tento jev v běžném dávkování nebyl prokázán. Sublingvální forma má možnost vyvolat abstinenční příznaky po předchozí léčbě morfinem. Nástup účinku při použití sublingvální formy je asi 15 – 45 minut a analgezie trvá 5 - 8 hodin^{9/}. Metabolizuje se především v játrech, proto je třeba opatrnosti u pacientů s omezením jaterních funkcí, zatímco u pacientů s renální insuficiencí je pravděpodobně bezpečný. V léčbě OB se využívá především transdermální forma. Přípravek registrovaný v ČR se mění vždy po 3 dnech. Výrobce doporučuje lepit náplast na stejné místo nejdříve po uplynutí 6 dní. Transdermální forma buprenorfinu se dodává ve třech různých silách a na rozdíl od transdermálního fentanylu je účinná látka přímo ve vrstvě přiléhající na kůži, takže se dá (ačkoliv to výrobce nedoporučuje a takové použití není schváleno SÚKL) dávka ještě upravit sestřížením ná-

plasti. Účinné koncentrace v plasmě je dosaženo podle přípravku s různou dávkou po 13 – 31 hodinách a eliminační poločas u všech 3 forem byl téměř 1,5 dne^{9/}. Nežádoucí účinky zahrnují především nauzeu a zvracení, únavu a bolesti hlavy, poměrně málo se ve srovnání s morfinem objevila zácpa^{9/}. Po odlepení náplasti se mohou objevit kožní reakce. Při změně látky v rámci rotace opioidů je třeba brát v úvahu, že nástup i odeznění účinku jsou odložené asi o 24 hodin.

Úskalí léčby silnými opioidy *Selhání terapie a neurotoxicita*

Nedostatečný účinek se může vyvinout buď tím, že bolest se stává insenzitivní k terapii opioidem (například vznik neuropatické bolesti), nebo vznikne tolerance a další zvyšování dávky vede k příliš intenzivním nežádoucím účinkům (viz tab. 4). Prvá situace se dá řešit buď přidáním nebo změnou adjuvantních látek (tricyklická antidepresiva, gabapentin, antiepileptika, lokální anestetika), druhá situace buď rotací opioidu nebo použitím blokátorů N-metyl-D-aspartátového (NMDA) receptoru. Neurotoxicita byla popsána u různých opioidů a zahrnuje zhoršení psychomotorické výkonnosti, halucinace, delirium, myoklonus, křeče a hyperalgezi^{15/}. Řešením může být výměna opioidu, redukce dávky, hydratace a adjuvantní terapie^{5/}.

Tab. 4: Možnosti řešení při selhání analgezie opioidy

Základní mechanismus	Možnosti
snížit potřebu perorálních systémových opioidů	adjuvantní analgetika jiná, než perorální cesta (spinální, kontinuální parenterální)
najít opioid s lepším poměrem mezi nežádoucími účinky a analgezií	rotace opioidů
snížit nežádoucí účinky	agresivnější léčba nežádoucích účinků
potlačit výskyt tolerance na analgetické účinky opioidů	ketamin v malých dávkách*
specifická terapie	zevní ozařování, využití radionuklidů (např. Sr ⁸⁹), bifosfonáty
invazivní postupy	anesteziologické postupy, neurochirurgické postupy

* off label (neschválená) indikace, doporučena konzultace pracoviště pro léčbu bolesti

Dokončení v příštím čísle FI.

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 s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč). Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušiková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; MUDr. Tomáš Doležal, 3. LF UK; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, VFN; Doc. MUDr. M. Lukáš, CSc., VFN; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; 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. Růžicková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vornáčka, 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 serveru MEDICLUB.CZ, adresa: www.mediclub.cz/fi, na kterou je též odkok z domovské stránky SÚKL (www.sukl.cz)



ISSN 1211 - 0647