

### Obsah

Mírnění bolesti u umírajícího pacienta.....1	Pozastavení registrace léčivého přípravku Raptiva .....4
--	--

## MÍRNĚNÍ BOLESTI U UMÍRAJÍCÍHO PACIENTA

### Bolest a utrpení v terminální fázi

Terminální fáze onemocnění, „umírání“, poslední dny a hodiny života, jsou z klinického hlediska dynamickým obdobím. Mění se obraz a intenzita tělesných obtíží a často s nebývalou silou vystupují na povrch faktory psychosociální a spirituální. Jako lékaři pocítujeme nejednou tvář v tvář umírajícímu pacientovi určité rozpaky. Jeho komplexní prožitek utrpení při umírání se snažíme rozložit na jednotlivé „symptomy“, stavební kameny, které umíme ovlivnit. Tento analytický přístup je jistě dobrý a vychází z nejužší podstaty moderního lékařského myšlení. Jeho úskalí tkví v určité (často nevědomé) redukci celé složité situace na soubor symptomů, které umíme svými léčebnými zásahy ovlivnit. Oblasti pacientova prožívání, které léčebně ovlivnit neumíme a které přitom mohou být u konkrétního pacienta tím nejvýznamnějším zdrojem utrpení, nejednou zůstávají zcela bez povšimnutí (např. oblast psychologická a spirituální).

*Na bolest je třeba pohlížet jako na jednu dimenzi utrpení v závěru života.* Lékař by se měl vždy snažit zjistit, jak významnou roli bolest u pacienta hraje a podle toho přistupovat k její léčbě. Koncept multidisciplinární paliativní péče se snaží o celostný přístup k pacientovi. Hodnocení a léčba bolesti jsou důležitou součástí paliativního přístupu. V následujících odstavcích se zabýváme některými aspekty výskytu, hodnocení a mírnění bolesti u umírajících pacientů. Z klinického hlediska v této fázi neexistují významné rozdíly v přístupu k pacientům s nádorovým a nenádorovým onemocněním.

### Dynamika bolesti v terminální fázi

Mezi laickou i zdravotnickou veřejností je poměrně rozšířená představa, že terminální stádia většiny onemocnění jsou pravidelně spojena s bolestí, která může v posledních hodinách života nabývat až nesnesitelné intenzity a že právě až tato stádia jsou indikací k nasazení silných opioidů, např. morfinu. Skutečnost je ale odlišná. V posledních týdnech a dnech života je intenzita bolesti významně ovlivňována řadou faktorů, které mohou ve svém důsledku vést k zvýraznění, ale někdy rovněž k ústupu bolesti.

### Faktory, které mohou vést ke zhoršení intenzity bolesti v terminální fázi:

- Progrese nádoru vedoucí k dalšímu tkáňovému poškození
- Metabolické poruchy: např. hyperkalcémie, hyperglykémie
- Komplikace imobility: muskuloskeletální bolest při svalových kontrakturách, dekubity

- Zácpa
- Nepravidelné užívání analgetik, např. při polykacích obtížích a zvracení
- Úzkost a strach z umírání a blížící se smrti
- Delirium
- Hyperalgie navozená dlouhodobým užíváním silných opioidů

### Faktory, které mohou způsobit zmírnění bolesti v terminální fázi:

- Snížená pohyblivost pacienta vede k menším bolestem skeletu při jeho degenerativním nebo metastatickém poškození
- Dehydratace a renální insuficience může vést ke kumulaci aktivních metabolitů analgetik a zesílení analgetického účinku
- Celková alterace stavu vědomí může vést ke snížení vnímání bolesti

Výzkumy i naše klinické zkušenosti naznačují, že potřeba analgetik v terminální fázi v posledních 72 hodinách života velmi kolísá. Pouze přibližně u jedné třetiny až poloviny pacientů musí být dávka analgetik v posledních dnech života výrazněji zvyšována. U zbylé poloviny lze dostatečné úlevy od bolesti dosáhnout dlouhodobě zavedenými dávkami. Někdy je možné dávky dokonce mírně snížit. U většiny umírajících onkologických pacientů, kteří byli dlouhodobě léčeni silnými opioidy, lze dosáhnout dostatečného zmírnění bolesti dávkami odpovídajícími 150–200 mg morfinu s.c. denně<sup>1,2,3/</sup>. U nemocných, kteří doposud silné opioidy neužívali, obvykle stačí denní dávka odpovídající 20–50 mg morfinu.

### Obecné zásady farmakologické léčby bolesti v terminální fázi

Léčba bolesti u umírajících pacientů se principiálně neliší od obecně přijímaných zásad léčby chronické nádorové i nenádorové bolesti<sup>4,5,6,7/</sup>.

Zvláštní připomenutí si zasluhují následující zásady:

- Podávání analgetik v pravidelných časových intervalech.
- Pravidelné hodnocení analgetického účinku. Intenzita bolesti může během dne výrazně kolísat.
- Pravidelné hodnocení nežádoucích účinků zavedené analgetické medikace a případná léčba těchto nežádoucích účinků.
- Pravidelné hodnocení, zda je pacient schopen přijímat léky zavedenou aplikační cestou. Cesta podání analgetika by měla být pokud možno co nejméně invazivní. Poruchy stavu vědomí, suchost sliznic, polykací potíže a také nevolnost a zvracení jsou u terminálně

nemocných nejednou tak významné, že zcela znemožňují podávání léků per os. Alternativou k perorálnímu podání je podání transdermální, rektální a subkutánní nebo intravenózní (formou pravidelných bolusů nebo kontinuální subkutánní infuze).

- Transdermální lékové formy (fentanyl TTS, buprenorfin TD) jsou určeny především k léčbě stabilní chronické bolesti. Jejich nevýhodou u pacientů v terminální fázi je poměrně pomalý nástup účinku (klinicky významný účinek nastupuje za 12-24 h a vyrovnané plazmatické koncentrace a plného účinku je dosaženo za 4-6 dní). Nasazování těchto léků u umírajících pacientů se proto nedoporučuje. U pacientů, kteří mají zavedenu léčbu náplastovými analgetiky v této léčbě můžeme pokračovat a podle aktuální intenzity bolesti podáváme navíc parenterálně (s.c. nebo i.v.) dávky analgetika (nejčastěji morfin, fentanyl, někdy také piritramid). Velikost jednotlivé „záchranné“ dávky je individuální a závisí na intenzitě bolesti a celkové denní dávce opioidního analgetika. Obvykle se tato dávka pohybuje v rozmezí 10-15 % analgetického ekvivalentu celkové denní dávky (např. pacient užívá fentanyl TTS 200 µg/h, jednotlivá „záchranná“ dávka bude 20-40 mg morfinu s.c., interval mezi dávkami 4-6 h).
- U pacientů v soporu a komatu není vhodné opioidní analgetika vysadit náhle, neboť i zde hrozí riziko abstinčního syndromu.
- U většiny umírajících nemocných jsou k mírnění bolesti nejvýhodnější silné opioidy. Léky této skupiny mohou kromě vlastního analgetického působení výrazně ovlivnit další časté symptomy terminální fáze: dušnost a úzkost. Vzájemná provázanost bolesti, dušnosti a úzkosti a deliria v praxi znamená, že pouze současné ovlivnění všech těchto obtíží může vést ke zmírnění utrpení umírajících.

- Většinu důležitých léků k mírnění diskomfortu při umírání lze podávat formou kontinuální intravenózní nebo subkutánní infuze. Některé z těchto léků mohou být podávány současně z jedné stříkačky. V praxi tak často můžeme jednou kontinuální subkutánní injekcí (aplikovanou např. jednoduchou infuzní pumpou - tzv. lineárním dávkovačem) současně ovlivňovat všechny významné symptomy při umírání. Přehled nejčastějších léků a jejich kombinací v léčbě symptomů při umírání je uveden v tabulce 1.

Jedním z pozitivních důsledků osvěty zdravotnické veřejnosti je pomalu se měnící názor na použití silných opioidů v léčbě silné nádorové i nenádorové bolesti. Postupně se prosazuje názor, že indikací k nasazení morfinu je nedostatečný efekt slabších analgetik a nikoliv nepříznivá prognóza. Nejednou se dnes ovšem setkáváme s opačnou krajností. Na silné opioidy (především na morfin) bývá někdy pohlíženo jako na určitý „všelék“ na řešení všech aspektů utrpení umírajících. Zde však platí, že některé aspekty utrpení umírajícího (např. silný strach, úzkost a zmatenost) silnými opioidy ovlivnit nelze a zvyšování jeho dávky může pacienta celkově utlumit, prohloubit úzkost a zhoršit jeho delirantní stav.

### Bolest a delirium

Problematika deliria (kolísavý stav vědomí, porucha pozornosti, dezorientace, často porucha spánkového cyklu, agitovanost, někdy halucinace) je v péči o terminálně nemocné velmi významná. Prevalence deliria v posledních dnech života se pohybuje v závislosti na populaci pacientů od 20-80 %<sup>8/</sup>. Pokročilé onemocnění pacienta disponuje k rozvoji deliria z řady příčin.

**Tabulka 1. Nejčastější lékové kombinace pro mírnění bolesti a dalších symptomů v terminální fázi nemoci**  
(Uvedeny jsou denní dávky podávané kontinuálně parenterálně i.v. nebo s.c.)

Léčivá látka	Obvyklé dávkování	Indikace
Morfin	Individuální (obvykle 20-500 mg/24 h)	Bolest, dušnost
Morfin + Metoklopramid	Individuální 20-60 mg/24 h	Bolest, dušnost, nevolnost
Morfin + metoklopramid + haloperidol	Individuální 20-60 mg/24 h 5-30 mg/24 h	Bolest, dušnost, nevolnost, zmatenost, delirium
Morfin + dexamethason	Individuální 4-12 mg/24 h	Bolest, nevolnost, zvracení
Metoklopramid + haloperidol	30-60 mg/24 h 5-30 mg/24 h	Nevolnost, zvracení, zmatenost, delirium
Morfin + midazolam	Individuální Individuálně (10-40 mg/24 h)	Paliativní analgosedace: bolest, dušnost, úzkost, delirium

Poznámka: uvedené lékové kombinace lze podávat samostatně bolusovou formou. Alternativou je společné kontinuální podání z jedné stříkačky. Uvedené kombinace léků jsou kompatibilní.

Nejčastější příčiny deliria u terminálně nemocných pacientů:

- Léky: opioidy, tricyklická antidepresiva, antikonvulziva, benzodiazepiny, kortikoidy
- Dehydratace: uremie, kumulace aktivních metabolitů psychotropních léků
- Metabolické příčiny: hyperkalcemie, hyponatremie, dehydratace
- Abstinenční syndrom (alkohol, nikotin, benzodiazepiny, drogy)
- Hypoxie mozková při závažném postižení plic (metastázy, výpotky) a hypotenzi
- Cerebrovaskulární příhody, postižení CNS nádorem
- Infekce, seps

Delirantní pacient ztrácí schopnost hodnocení a komunikace o vlastním prožívání. Není tedy schopen spolehlivě odpovědět na otázky typu „Jak se cítíte?“ nebo „Kde a jak moc to bolí?“. Proto je obtížné až nemožné spolehlivě hodnotit intenzitu bolesti a také účinnost analgetické léčby. Umírající delirantní pacient často vyjadřuje nespecifický diskomfort (nařikání, sténání, bolestivé grimasy). Ten je třeba uvážlivě interpretovat. Pouhé zvýšení dávky silných opioidů často situaci pouze zhorší. Je třeba provést základní diferenciální diagnostiku a pokud je to možné a přiměřené klinickému kontextu, delirium léčit kauzálně (podrobněji viz např.<sup>8/</sup>). Někdy je třeba snížit dávku zavedeného opioidu, popř. změnit druh opioidu (provést „rotaci“) s redukcí vypočítané ekvianalgetické dávky o 30-50 %. Pokud je přítomna psychotická symptomatologie, přidáváme antipsychotika (např. haloperidol 1-5 mg 3-4x denně p.o., s.c. nebo i.v., tiaprid 100-200 mg 2-3x denně p.o., s.c. nebo i.v., melperon 25-50 mg p.o. nebo 25 mg 1-3x denně s.c., levomepromazin 25-50 mg 1-3x denně p.o., s.c.). Pokud je přítomna výrazná úzkost a neklid podáváme současně s antipsychotiky také benzodiazepiny. Přednost by měly mít jednoznačně preparáty s rychlým nástupem účinku a krátkým poločasem účinku. To umožňuje flexibilní úpravu dávky. V prostředí paliativní péče o umírající se nejvíce užívá midazolam (2 mg i.v. nebo 2,5-5 mg s.c. po 3-4 hodinách, popř. kontinuální s.c. nebo i.v. infuze, obvykle v dávkovém rozmezí 30-80 mg/24 h). Diazepam je méně vhodný s ohledem na dlouhý poločas účinku a často pozdní sedativní účinek.

**Umírání a hyperalgezie**

U umírajících pacientů se někdy setkáváme s výraznou změnou charakteru bolestivého stavu. Pacienti udávají bolesti v místech, kde není přítomno žádné tkáňové postižení, stěžují si, že je „bolí všechno“, extrémně bolestivě reagují na dotyk a změnu polohy a každý pohyb. Podobný stav je v poslední době opakovaně popisován i u jiných skupin pacientů léčených dlouhodobě vysokými dávkami opioidů. Při objektivním vyšetření nacházíme kožní hyperalgezií až alodynii, obvykle generalizovanou. Tento stav se někdy objevuje současně s deliriem. Zdá se, že opioidy navozená hyperalgezie je svým mechanismem odlišná od klasické tolerance. Jedná se spíše o určitý typ neuropatické bolesti v důsledku neurotoxicity opioidů. U rozvinuté hyperalgezie vede další zvyšování dávky opioidů pouze k zhoršení celkové situace. Na hyperalgezií je třeba mít podezření vždy, když u pacientů léčených denními ekvivalenty 500 mg morfinu a více nedochází k ústupu bolesti. Z hlediska léčebného je obvyklou strategií snížení dávky opioidu (o 30-50 %), popř. změna druhu opioidů („rotace“)

a podání nového opioidu v dávce odpovídající 50 % vypočítané ekvianalgetické dávky (k problematice rotace opioidů viz např.<sup>9/</sup>). Někteří autoři v této indikaci užívají subanestetické dávky ketaminu (25-100 mg p.o. 3-4x denně, 75-300 mg/24 hodin kontinuální subkutánní infuzí). Současně redukuje dávky opioidu minimálně o 50 %. Perorální a subkutánní podávání parenterálního ketaminu je z hlediska SPC postupem „off label“. V zahraničí a především v prostředí paliativní péče jsou tyto aplikační způsoby poměrně hojně používány. Ke snížení psychotomimetických účinků ketaminu podáváme haloperidol (2,5-5 mg 1-2x denně p.o., s.c. nebo i.v.) nebo benzodiazepiny (např. midazolam 5-10 mg/24 hodin kontinuálně s.c. nebo i.v. nebo alprazolam 0,25-0,5 mg 2-3x denně p.o.<sup>10/</sup>).

Pacientův stesk, že ho „bolí všechno“ bývá u umírajících někdy výrazem velkého existenciálního utrpení (pocit bezmoci, viny, opuštěnosti, beznaděje, strachu ze smrti). „Léčba“ zde spočívá v empatické komunikaci, v podpoře pacientových přirozených vztahů a vazeb (rodina, přátelé), někdy ve specializované podpoře psychologické a pastorační. Zkušenosti z hospiců ukazují, že u části pacientů s „neztížitelnou“ bolestí lze po vytvoření pocitu bezpečí, klidu a důvěry k ošetřujícím zdravotníkům „zázračně“ dosáhnout dobrého zmírnění bolesti a to s dávkami analgetik nižšími, než tito pacienti původně užívali.

**Závěr**

Zkušenost utrpení je nedílnou součástí lidského života i umírání. Není v silách moderní medicíny utrpení zcela odstranit. Jsme však schopni velmi účinně mírnit některé jeho podoby. Dnešní medicína dovede zmírnit bolest i ostatní tělesné symptomy umírání na dobře snesitelnou míru.

**Literatura**

1. Fainsinger R, Miller MJ, Bruera E, Hanson J. Symptom control during the last week of life on a palliative care unit. *J Palliat Care*7(1), 1991, 5-11.
2. Lichter I, Hunt E. The last 48 hours of life. *J Palliat Care* 6(4), 1990, 7-15.
3. Nauck F. Symptomkontrolle in der Finalphase, *Schmerz* 15, 2001, 362-369.
4. Ševčík P, Vorlíček J. Bolest a možnosti jejího léčení in: Vorlíček J, Adam Z et al. *Paliativní medicína*, 2.vydání, Praha: Grada Publishing, 2004, 537 s.
5. WHO: Cancer pain relief: report of a WHO Expert Committee. 1<sup>st</sup> edition. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No.804), 2<sup>nd</sup> edition, WHO, 1996.
6. Kolektiv autorů. Metodické pokyny pro farmakoterapii bolesti, Update, *Bolest*, 9, 2006, Supplementum 3.
7. Vorlíček J, Adam Z, Pospíšilová Y. *Paliativní medicína*, 2. vydání, Grada Publishing, Praha 2004, 537 s.
8. Kabelka L. et al. Delirium. in: Sláma O, Kabelka L, Vorlíček J. *Paliativní medicína pro praxi*, Praha: Galén, 2007, 242-247.
9. Sláma O, Bystřický Z. Opioidní analgetika. in: Sláma O, Kabelka L, Vorlíček J. *Paliativní medicína pro praxi*, Praha: Galén, 2007, 52-65.
10. Glare P, et al. Symptom control in care of the dying. in: Ellershaw J, Wilkinson S. *Care of the dying*. Oxford: Oxford University Press, 2003, 42-61.

## POZASTAVENÍ REGISTRACE LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU RAPTIVA

Evropská léková agentura (EMA) doporučila pozastavení registrace léčivého přípravku Raptiva, obsahujícího efalizumab, pro možná závažná bezpečnostní rizika.

Evropská léková agentura (EMA) doporučila pozastavení registrace léčivého přípravku Raptiva (efalizumab) ve všech státech Evropské unie. Ze závěrů hodnocení Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vyplývá, že přínosy léčby Raptivou nepřevyšují její rizika.

Raptiva je v EU registrována od roku 2004 pro terapii pacientů se středně těžkými až těžkými formami chronické ložiskové psoriázy, u kterých nelze použít jinou systémovou léčbu, včetně cyclosporinu, methotrexatu a PUVA (psoralen a UVA záření). V České republice je na trhu od r. 2005.

Mezi nejzávažnější zjištěné nežádoucí účinky spojené s užíváním Raptivy patří progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), vzácná mozková infekce způsobená JC virem (JCV, John Cunningham virus). JCV se v lidském organismu vyskytuje běžně, ale ke vzniku PML vede pouze v případech, kdy je oslaben imunitní systém. Při PML dochází k poškození pouzdra obklopujícího nervy a to obvykle vede k těžkému neurologickému poškození nebo úmrtí.

U pacientů léčených přípravkem Raptiva byly zaznamenány tři potvrzené a jeden suspektní případ PML. Dva ze tří potvrzených případů PML skončily úmrtím pacienta.

Na základě přehodnocení všech dosud dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti přípravku Raptiva Výbor pro humánní léčivé přípravky udělal následující závěry:

- Účinek léčivého přípravku Raptiva není dostatečný.
- Mezi další možná závažná rizika, vedle již zmíněné PML, patří Guillain-Barré a Miller-Fisher syndrom, encefalitida, encefalopatie, meningitida, sepse a oportunní infekce.
- Není k dispozici dostatek údajů o účinnosti a bezpečnosti přípravku, které by podporovaly omezení indikace léčivého přípravku Raptiva pouze na pacienty, kteří nemohou užívat nebo neodpovídají na alternativní léčbu jako jsou inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF alfa).
- Pouhé omezení užívání léčivého přípravku Raptiva by pravděpodobně nevedlo ke snížení rizika PML u léčených pacientů.

- Riziko PML, která je obvykle smrtelná, není u pacientů s psoriázou léčených Raptivou přijatelné vzhledem k tomu, že psoriáza, ačkoli může působit závažné sociální a psychologické problémy, vede jen vzácně k ohrožení života.
- Pro stejnou indikaci, ve které je používána Raptiva, jsou nyní k dispozici alternativní léčivé přípravky.

**Výbor CHMP proto uzavřel, že rizika spojená s užíváním léčivého přípravku Raptiva převyšují jeho přínosy, a doporučil pozastavení registrace tohoto léčivého přípravku.** V důsledku tohoto opatření nebude léčivý přípravek dostupný na trhu do té doby, než se podaří identifikovat skupinu pacientů, u kterých by přínosy z léčby Raptivou převážily nad jejími riziky.

### Doporučení pro lékaře předepisující Raptivu:

- Nezahajovat léčbu Raptivou u žádného nového pacienta.
- Přehodnotit léčbu u pacientů aktuálně užívajících Raptivu s ohledem na její vysazení.
- Raptiva by neměla být náhle vysazena, aby se předešlo navrácení či zhoršení onemocnění. Je nutné zvážit alternativní léčbu.
- Účinek Raptivy na imunitní systém přetrvává 8 až 12 týdnů. Lékaři by měli zajistit další sledování pacientů, kteří užívali Raptivu, s ohledem na možný výskyt infekcí a neurologických symptomů.

### Doporučení pro pacienty:

- Pacienti aktuálně užívající Raptivu by měli navštívit svého ošetřujícího lékaře.
- Pacienti by neměli přerušit léčbu náhle. Měli by se poradit s lékařem o nejhodnější alternativní terapii.
- Pacienti, kteří užívali Raptivu v minulosti a mají dotazy, by se měli obrátit na svého lékaře či lékárníka.

Úplné doporučení Evropské lékové agentury (EMA) je dostupné na webových stránkách EMA: [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

Více informací o léčivém přípravku Raptiva je dostupných v evropské hodnotící zprávě:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/raptiva/raptiva.htm>

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. Lyrer, 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](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 – 0647  
MK ČR E 7101