

Obsah

Helicobacter pylori – současný stav..... 1	Evropská komise vydala rozhodnutí o pozastavení uvádění léčivých přípravků obsahujících sibutramin na trh..... 4
--	--

HELICOBACTER PYLORI – SOUČASNÝ STAV

1. část

Objev infekce *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) byl jistě převratný, v éře molekulární biologie překvapivý, a k jeho definitivnímu uznání bylo potřeba několika let. Sám objev ukazuje na neustálou potřebu vidění za hranice uznávaných tezí a paradigmat, kterých je i dnes v medicíně jistě velké množství.

Zcela oprávněně byla 10. prosince 2005 udělena oběma objevitelům *H. pylori* (Marshall, Warren) Nobelova cena.

Před deseti-patnácti lety bylo téma infekce *H. pylori* v popředí zájmu nejen gastroenterologů, ale i farmaceutických firem. Většina vědeckých prací byla věnována bakteriologii, molekulární biologii, genetice a klinickému významu infekce. Díky tomu byl kompletně popsán genom bakterie, zhodnocena její úloha v patogenezi určitých onemocnění, stanoveny více či méně kontroverzní indikace léčby a doporučeny i neúčinnější léčebné kombinace.

Tyto závěry se v posledních letech, kdy zájem o tuto problematiku významně opadl, příliš nezměnily. Mezitím se „top“ tématem stala problematika nespecifických zánětů střevních a refluxní choroby jícnu. Dá se s určitou mírou tolerance říci, že doporučení platná v roce 2000 jsou platná i dnes.

H. pylori je významným faktorem u vředové choroby, gastritidy, MALT-lymfomu, karcinomu žaludku (intestinální typ). Nebyla jednoznačně potvrzena souvislost mezi funkční dyspepsií a infekcí; u pacientů s funkční dyspepsií nejspíše nehraje infekce *H. pylori* žádnou roli. Nebyla prokázána žádná souvislost mezi různými extradiagnostivními chorobami, jako např. idiopatická trombocytopenická purpura či kopřivka.

Problém do budoucna představuje vzrůstající rezistence bakterie na antibiotika. Ta se liší region od regionu a tento parametr je třeba pravidelně sledovat a podle výsledků měnit lokální doporučení k léčbě infekce.

Během let 1997-2007 byly publikovány výsledky tří Maastrichtských „konsensus“ konferencí, které jsou obecně přijímány nejenom v Evropě, ale i jinde ve světě. Hlavním cílem konsensu bylo stanovit indikace k léčbě a doporučit léčbu samotnou. Nicméně i tyto konference jsou konsensuální, tj. v různých otázkách existují více či méně odlišné pohledy. To má za následek odlišnost konsensu Maastrichtského (v současnosti je aktuální konsensus č. III^{1/}) od mnohých konsensů národních. I díky tomu je pak přístup k infekci v klinické praxi individualizován.

Epidemiologie

Výskyt *H. pylori* se celosvětově snižuje. Ve vyspělých zemích je prevalence pod 20 %, v rozvojových zemích je naopak vysoká a přesahuje 80 %. V České republice je prevalence infekce 41,9 % u mužů a 41,4 % u žen^{2/}. Se vzrůstajícím

věkem je podle očekávání prevalence infekce větší a i u nás její výskyt závisí na kvalitě hygienických a socio-ekonomických faktorů.

Diagnostika

Diagnostické testy se dělí na **invazivní** (k diagnostice je nutné odebrat biotické vzorky žaludeční sliznice při endoskopickém vyšetření) a **neinvazivní** (endoskopické vyšetření není nutné). K invazivním testům řadíme histologické vyšetření, rychlý ureázový test, kultivaci a molekulární metody. K neinvazivním testům patří vyšetření sérologické, detekce metabolitů hydrolýzy urey ve vydechaném vzduchu a detekce antigenu *H. pylori* ve stolici. Žádný z testů však není stoprocentně senzitivní ani specifický, proto se doporučuje infekci *H. pylori* diagnostikovat alespoň dvěma metodami. Výťažnost všech testů je negativně ovlivněna léčbou antibiotiky nebo léky blokujícími sekreci žaludeční kyseliny a konkrétní výběr závisí na dané klinické situaci a zkušenostech pracoviště.

Neinvazivní metody

Neinvazivní testy se nejčastěji indikují v následujících dvou situacích:

1. Průkaz infekce *H. pylori* u pacientů mladších než 45 let s dyspepsií horního typu při absenci tzv. alarmujících příznaků (anémie, váhový úbytek aj.), přičemž se předpokládá, že při pozitivním nálezu bude následovat eradikace infekce. Jedná se zde o tzv. „test and treat“ strategii, která se bez endoskopického vyšetření vnímá v naší zemi jako nevhodný postup.
2. K ověření úspěšné eradikační léčby, není-li indikováno kontrolní endoskopické vyšetření.

U nás se však vzhledem k relativně nízké dostupnosti těchto testů a nízké ceně endoskopického vyšetření často kontroluje úspěch eradikace testy invazivními, nebo se výsledek eradikační léčby neověřuje vůbec.

Výsledky neinvazivních testů (zvláště dechového testu a vyšetření antigenu ve stolici) mohou být významně ovlivněny současnou léčbou. Při léčbě antibiotiky, bismutem či léky inhibujícími žaludeční sekreci jsou tyto testy velmi často falešně negativní, neboť tlumí aktivitu *H. pylori*, přičemž aktivní metabolismus bakterie je pro test klíčový. Proto by se podávání těchto léků mělo před provedením uvedených testů s dostatečným předstihem přerušit.

Vyšetření sérologické

Vyšetření protilátek neurčuje aktuální stav infekce, protože případná pozitivita přetrvává i několik let po úspěšné léčbě.

Sérologické vyšetření je zejména vhodné pro epidemiologické studie. Nelze je použít ke kontrole úspěchu eradikační léčby, neboť pokles hladiny protilátek je pozvolný (k významnému poklesu hladiny protilátek dochází během 6-12 měsíců, k úplné negativizaci nemusí dojít ani po dvou letech).

Průkaz antigenu *H. pylori* ve stolici

Průkaz antigenu *H. pylori* ve stolici metodou ELISA patří mezi nové komerčně dostupné diagnostické testy. Při stanovení antigenu se užívá polyklonální protilátky proti *H. pylori*. Senzitivita a specifita této metody dosahuje (průměr z mnoha studií) 94 a 91 %, což jsou hodnoty srovnatelné s výsledky dechových testů^{3/}. Stejně dobrých výsledků se dosáhlo i při kontrole úspěchu eradikace u dospělých a metoda se osvědčila i u dětí. Vyšetření antigenu ve stolici se stalo rovnocennou alternativou k dechovému testu. Jeho provedení je lehké, rychlé a pacienty téměř vůbec nezatěžuje. Oproti dechovému testu je levnější, můžeme je provádět kdekoli, kde je dostupné vyšetření ELISA. Srovnání senzitivity a specifity této metody se standardním dechovým testem znázorňuje tabulka 1^{3/}. Oba dva testy jsou srovnatelně přesné, stanovení antigenu ve stolici však mělo po eradikaci bakterie větší senzitivitu než dechový test.

Stolice se může před provedením testu uchovat při teplotě 2-8 °C maximálně tři dny, při teplotě -20 °C je možné její skladování bez omezení. Vzorky stolice lze proto zpracovat až po nahromadění jejich většího počtu, což je výhodné zejména v menších centrech. Podávání některých léků (inhibitor protonové pumpy - IPP, bismut, antibiotika) by se mělo 4 – 6 týdnů před provedením tohoto vyšetření přerušit.

Tabulka 1. Výsledky prospektivní evropské studie – srovnání specifity a senzitivity dechového testu a stanovení antigenu ve stolici^{3/}

	Před eradikací (n=501)		Po eradikaci (n=133)	
	HpSA	¹³ C UBT	HpSA	¹³ C UBT
Senzitivita	94.3%	91.8%	92.3%	88.5%
Specifita	91.8%	97.7%	96.2%	99.4%

HpSA= stanovení antigenu ve stolici; ¹³C UBT= dechový test

Dechový test

Dechový test je globálním (tj. posuzujícím přítomnost *H. pylori* v celé sliznici žaludku na rozdíl od testů „neglobálních“ při odebrání biopsických vzorků) neinvazivním testem s nejvyšší specificitou a senzitivitou. Spolu s vyšetřením antigenu ve stolici je metodou první volby k primární diagnostice *H. pylori*, není-li indikované endoskopické vyšetření. Oba testy jsou nejvýhodnější ke kontrole úspěchu eradikační léčby, a to i u pacientů s nekomplikovaným vředem duodena, kdy endoskopickou kontrolu nepovažujeme za nutnou. Dechový test je však na rozdíl od stanovení antigenu *H. pylori* ve stolici déle v klinické praxi a jsou s ním tudíž větší zkušenosti.

Jelikož test může být falešně negativní 4 – 6 týdnů po jakémkoliv léčbě antibiotiky, inhibitory žaludeční sekrece nebo bismutem, doporučuje se jej provádět minimálně s čtyřtýdenním odstupem.

Princip dechového testu je založen na rozložení orálně podané močoviny ureázou na amoniak a oxid uhličitý. Pokud infikovanému pacientovi podáme močovinu se značeným izotopem uhlíku (neradioaktivní ¹³C), dojde k jejímu rozložení na oxid uhličitý a amoniak. Ve vydechovaném vzduchu lze pak detekovat oxid uhličitý s užitým izotopem uhlíku. Při analýze vydechovaného vzduchu se měří poměr mezi značeným a přírodním izotopem uhlíku (tento poměr se značí δCO_2). δCO_2 se stanovuje před podáním urey a 30 minut po jejím podání. Rozdíl těchto dvou hodnot určuje „ δ rozdíl („excess“)^{4/}, přičemž poměr na počátku je definován jako nulová hodnota. Pokud je rozdíl obou hodnot (čili δ rozdíl) větší než 5 promile, test je považován za pozitivní.

Senzitivita dechového testu je 95 % a jeho specifita se pohybuje kolem 96 %, jeho nevýhodou je relativně vysoká cena^{4/}. Test je možné provést v kterékoliv ordinaci a zkumavky následně poslat poštou na místo konečné analýzy. Je škoda, že se dechový test, jinak hojně používaný v zahraničí, u nás užívá relativně málo.

Mimo možnost odesílat zkumavky k hodnocení hmotovým spektrometrem je možné používat i jiné principy dechových testů (např. infračervený analyzátor). Jeho výhodou je přijatelná cena, nevýhodou nutnost provádění testu v místě umístění analyzátoru (nafukují se velké pytle vzduchu, které nelze, na rozdíl od zkumavek, odesílat poštou).

Praktické poznámky k dechovému testu

a. Provedení testu

Realizace dechového testu je jednoduchá, přesto existují nejrozličnější modifikace jeho provedení. Krátce zde zmíníme tzv. Evropský standardní protokol^{5/}.

1. Pacient by neměl dvě hodiny před testem jíst a kouřit. Odebírají se dva až tři vzorky vydechovaného vzduchu do zkumavky s použitím plastického brčka. Je důležité, aby se ve zkumavce zachytil vzduch z konečné fáze vydechnutí. Zkumavku je třeba po vydechnutí ihned uzavřít vakuovým uzávěrem tak, aby vzduch neunikl. Pacient pak sní nebo vypije testovací pokrm, který zajistí rovnoměrnou distribuci urey v žaludku a navodí optimální aktivitu ureázy *H. pylori*. Těsně před, či spolu s testovacím pokrmem, nebo až 10 minut po jeho požití spolkně pacient 100 mg (děti poloviční dávku) urey značené izotopem ¹³C. Urea je dnes dostupná i v tabletové formě.
2. Po třiceti minutách pacient vyfoukne vzduch do dalších dvou až tří zkumavek, které se pak odesílají do laboratoře k další analýze.

Množství užívané urey, testovací pokrm, čas odběru vzorků patří mezi faktory, které mohou významně ovlivnit výsledek vyšetření; je proto žádoucí, aby se test prováděl v laboratořích se zaškoleným personálem.

b. Vliv různých léků na výsledek testu

Léčba s IPP, a to i krátkodobá, vede k útlumu aktivity *H. pylori* (bez toho, že by bakterie byla eliminována či dokonce eradikována). Stejný efekt má i léčba antibiotiky a bismutovými preparáty. Test se proto provádí alespoň 4, lépe 6 týdnů po skončení léčby se všemi výše uvedenými léky; jiné léky, které mohou interferovat s aktivitou ureázy (H₂-antagonisté, pirenzepin, antacida), je doporučeno vysadit 5 dní před provedením testu.

Invazivní metody

K většině invazivních metod průkazu infekce *H. pylori* je nutné provedení endoskopického vyšetření s odběrem vzorků sliznice žaludku.

Histologické vyšetření

Histologické vyšetření patří mezi nejčastěji užívané diagnostické metody. Doporučuje se odebrat alespoň dva vzorky z antra a dva z těla žaludku. Výhodou histologického vyšetření je současné zhodnocení aktivity zánětu a posouzení přítomnosti případných změn sliznice žaludku, jako jsou atrofie nebo intestinální metaplázie. *H. pylori* je dobře patrný na povrchu epitelových buněk jako spirální mikroorganismus. Při barvení vzorků se dříve užívalo stříbření (metoda Warthin-Starry), nyní se dává přednost modifikované metodě barvení dle Giemsa se senzitivitou kolem 90 %. Nověji se užívá barvení dle Genty, jehož výhodou je i kvalitní zobrazení okolní tkáně. *H. pylori* je však patrný i v běžném barvení hematoxylin-eosin. Senzitivita i specifita histologického vyšetření je asi 90 % a závisí na typu barvení.

K dosažení co nejlepších výsledků histologického vyšetření se doporučuje:

1. Pokud se žádá diagnostika *H. pylori*, patolog by měl užít speciálního barvení.
2. Při léčbě protonovými inhibitory dochází k přesunu *H. pylori* z antra do těla a fundu žaludku, je tedy nezbytné odebrat větší počet vzorků ze všech oblastí žaludku.
3. V případě, že v biopsiích zachytíme atrofii nebo intestinální metaplázii, *H. pylori* nebývá přítomen. Je proto nutné odběr opakovat nebo provést neinvazivní test.

Rychlý ureázový test

Rychlé ureázové testy jsou velmi rozšířené. Jsou levné, relativně spolehlivé a výsledek můžeme obdržet během několika minut až hodin bez toho, abychom odesílali jakékoliv vzorky do laboratoře.

Princip testu spočívá ve změně zbarvení pH-citlivého indikátoru při rozkladu močoviny na amoniak a oxid uhličitý (tato reakce probíhá pouze za přítomnosti ureázy u infikovaných osob). Amoniak totiž způsobí zvýšení pH s následným fialovým či červeným zbarvením indikátoru, kterým je zpravidla fenolová červeň.

K tomuto vyšetření se odebírají jedna, nebo raději dvě biopsie

(z antra a těla), které se umístí do předem připravených platíček nebo malých zkumavek s tekutým či polotekutým médiem. U některých pacientů je test pozitivní během několika málo minut. Vyšetření lze prohlásit definitivně za negativní, pokud nedojde ke změně barvy do 24 hodin. Pokud je pacient léčen antibiotiky, bismutem nebo IPP, výsledky mohou být falešně negativní. Senzitivita i specifita rychlého ureázového testu je 90 %, senzitivita se však výrazně snižuje při krvácení do GIT. Senzitivita je také nižší (pouhých 60 %), užívá-li se test ke kontrole výsledku eradikační léčby.

Problémem v naší zemi je používání rychlého ureázového testu jako jediné diagnostické metody. Díky nižší senzitivitě oproti jiným testům je při této strategii velké nebezpečí falešně negativních výsledků.

Kultivační vyšetření

Kultivační vyšetření je náročnou a drahou metodou, a proto se k základní diagnostice *H. pylori* rutinně neužívá. V klinické praxi je používáme k vyšetření senzitivity a rezistence *H. pylori* na antibiotika. Tato vyšetření provádíme u pacientů při selhání jedné či spíše dvou eradikačních kúr. Výskyt rezistence na antibiotika by se měl pravidelně sledovat v každém regionu.

Indikace léčby *H. pylori*

Indikace lze rozdělit na absolutní, kdy je léčba infekce jednoznačně indikovaná a její prospěch byl jednoznačně prokázán, relativní, kdy je léčba doporučena a prospěch z léčby lze očekávat, ale nebyl jednoznačně prokázán, a kontroverzní, kdy podle našeho názoru léčba nutná není a její přínos nebyl prokázán ve smyslu „evidence based medicine“.

Přesto je zvykem mnohých lékařů eradikační léčbu podat i u pacientů s kontroverzní indikací a dokonce jsou i lékaři, kteří podávají eradikační léčbu vždy, kdy je infekce prokázána. Jaký je pak argument k tomuto, u nás nedoporučovanému, ale praktikovanému přístupu? Jednak karcinogenní potenciál *H. pylori*, byť nebyl jednoznačně prokázán preventivní efekt eradikace na vznik žaludeční rakoviny. Dalším argumentem je nelehká komunikace s infikovaným pacientem, kterak mu vysvětlit nepodání eradikační léčby. Nakonec je to i inspirace některými světovými pracovišti (např. pracoviště prof. Malferteinera v Magdeburgu), která uvedenou praxi eradikace všech pozitivních pacientů praktikují.

Tabulka 2. Indikace k léčbě *Helicobacter pylori*

Indikace absolutní	Indikace relativní	Indikace kontroverzní
<ul style="list-style-type: none"> • Vřed žaludeční či duodenální • Peptický vřed v anamnéze • Erozivní duodenitida • MALT-lymfom • Stav po resekcii pro žaludeční karcinom • Hyperplastické polypy žaludku • Gastritida s obrovskými řasami (M. Ménétière) s exudativní gastropatíí 	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitivní rodinná anamnéza karcinomu žaludku • Rodinná anamnéza vředové choroby • Stav po operaci žaludku pro benigní chorobu • Atrofická gastritida a intestinální metaplázie • Erozivní gastritida • Užívání či gastropatie z nesteroidních antirevmatik • Jaterní cirhóza 	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatický pacient • Dlouhodobá léčba blokátory protonové pumpy • Prevence žaludeční rakoviny • Funkční dyspepsie • Zollinger-Ellisonův syndrom • Extradigestivní choroby: ICBS, chronická urtika, hypertenze atd.

ICBS = ischemická choroba srdeční

Negativní účinky eradikace

Nelze jednak nezmínit ekonomické důvody, zvláště bez prokázání přínosu eradikace u některých stavů (např. funkční dyspepsie, extradiagnostivní choroby). Připomeňme, že většína infikovaných pacientů nikdy (alespoň v Evropě) žádnou nemocí žaludku ne onemocní. Naopak, mnohé farmaceutické koncerny vyvíjejí přímý i nepřímý tlak k masové eradikaci, důvody těchto tlaků jsou zřejmé, vždyť touto infekcí je infikováno několik miliard lidí.

Problémem je vzrůstající rezistence na antibiotika, zvláště na metronidazol a klarithromycin (nejen *H. pylori*, ale i jiných bakterií). Dalším negativním jevem může být riziko vzniku refluxní ezofagitidy po léčbě *H. pylori* (které se vysvětluje zvýšenou sekrecí kyseliny po eradikaci u pacientů s gastritidou v těle žaludku), byť několik studií toto riziko neprokázalo a ani Maastrichtský konsensus je neakceptuje^{1,6/}. Ne nevýznamné jsou nežádoucí účinky léčby samotné. V neposlední řadě může dojít ke snížení účinnosti inhibitorů žaludeční sekrece (u infikovaných pacientů je omeprazol více účinný než u stejných pacientů po eradikaci). V naší zemi je doporučována eradikace u pacientů s absolutní nebo relativní indikací a individuální přístup u pacientů s indikacemi kontroverzními.

Poznámky k některým indikacím léčby infekce *H. pylori*

1. **Refluxní choroba jícnu (RCHJ):** Samotná diagnóza není indikací k eradikaci, ta je samozřejmě indikována u současného výskytu vředové choroby. Nelze nezmínit metaanalýzy mnohých studií ukazující inverzní vztah mezi infekcí a refluxní chorobou jícnu. V České republice není

doporučována eradikace infikovaných pacientů s RCHJ při dlouhodobé léčbě inhibitory protonové pumpy. Tato eradikace je doporučena v Maastrichtském konsensu, avšak ve většině randomizovaných studií nebylo potvrzeno riziko progresu atrofické gastritidy při takové léčbě. Naopak, eradikace může snížit účinnost inhibitorů protonové pumpy.

2. **Funkční dyspepsie:** Není prokázán benefit této léčby u pacientů s funkční dyspepsií^{7/}, byť v Maastrichtském konsensu je tato indikace doporučena. České standardy eradikace neindikují. Vhodné je zařazení této jednotky do indikací kontroverzních s nutností individuálního přístupu.
3. **Sideropenická anémie bez prokázání příčiny:** Tato indikace doporučena Maastrichtským konsensem není doporučenou indikací v České republice.
4. **Chronická idiopatická trombocytopenická purpura:** Maastrichtský konsensus eradikaci doporučuje, v České republice se tato jednotka řadí mezi indikace kontroverzní.
5. **Léčba nesteroidními antirevmatiky:** Nesteroidní antirevmatika a *H. pylori* jsou nezávislé rizikové faktory peptického vředu. Eradikace sama o sobě je méně účinným preventivním opatřením ve srovnání s podáváním IPP. Eradikaci (a tudíž testování na přítomnost na *H. pylori*) lze doporučit u pacientů s rizikem vzniku vředu (lidé starší 60 let, současná antikoagulace či současné podávání steroidů).
6. **Cirhóza jater:** Pacienti s cirhózou jater mají velké riziko peptické ulcerace, z tohoto důvodu je „preventivní“ eradikace vhodná.

EVROPSKÁ KOMISE VYDALA ROZHODNUTÍ O POZASTAVENÍ UVÁDĚNÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH SIBUTRAMIN NA TRH

Evropská komise vydala dne 3.3.2010 rozhodnutí o registraci humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku sibutramin, ve kterém uvedla, že členské státy pozastaví na základě vědeckých závěrů uvedených v příloze II rozhodnutí uvádění léčivých přípravků obsahujících sibutramin na trh. Rozhodnutí Evropské komise je vydáno v návaznosti na předcházející doporučení Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) ze dne 20.1.2010. V České republice se toto opatření týká léčivých přípravků **Meridia, Sibutramin Sandoz, Sibutramin – Teva a Lindaxa.**

Státní ústav pro kontrolu léčiv zahájil v souladu s ustanovením § 13 odst. 2 písm. c) bod 1. zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, správní řízení o pozastavení uvádění léčiva do oběhu. Do doby přijetí konečných opatření ze strany Evropské komise nebudou tyto léčivé přípravky uváděny na trh v České republice. Předpokládá se, že opatření zůstane v platnosti, dokud držitelé rozhodnutí o registraci neposkytnou data, která budou dostatečná pro označení skupiny pacientů, pro kterou přínosy podání sibutraminu jasně převáží jeho rizika.

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. Lyer, Sante; MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., 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