

### Obsah

Dopad nadužívání antibiotik na stav bakteriální rezistence a potřeba vývoje antibiotik nových..... 1

Vývoj spotřeby antibiotik v posledních pěti letech ..... 3

## DOPAD NADUŽÍVÁNÍ ANTIBIOTIK NA STAV BAKTERIÁLNÍ REZISTENCE A POTŘEBA VÝVOJE ANTIBIOTIK NOVÝCH

Rezistencí bakterií k antibiotikům se odborníci z řad mikrobiologů i klinických lékařů zabývají již od konce 60. let minulého století. Důkazem toho je i zřizování samostatných „penicilinových stanic“, předchůdců antibiotických středisek (AS), v 70. letech minulého století. Měly sloužit k jisté regulaci aplikace antibiotik a formulování antibiotické politiky (výdej antibiotik pouze na lékařský předpis, cílená aplikace antibiotika po kultivačně ověřeném etiologickém původci případné infekce a jeho citlivosti k antibiotikům, vyčlenění skupiny vázaných antibiotik, vydávaných pouze po konzultaci s AS). Faktem je, že díky této praxi patřila ČR do počátku 90. let minulého století v rámci Evropy k lokalitám s poměrně nízkou spotřebou antibiotik a do konce 90. let přetrvávala také nízká prevalence rezistentních bakteriálních původců infekcí. Ke změně došlo před dvaceti lety po pádu železné opony, kdy jsme se otevřeli okolnímu světu, v lékařské praxi se objevila řada pro nás dosud nedostupných antibiotik, jejichž následně nadužívání pro léčbu a profylaxi v humánní i veterinární medicíně postupně přineslo nárůst bakteriální rezistence. Svůj negativní podíl nese i marketingová činnost některých farmaceutických firem. Čím častěji jsou antibiotika předepisována, tím větší je riziko výskytu infekcí vyvolaných odolnými původci, a to nejenom v nemocnicích, ale také v běžné ambulantní praxi v ordinacích primární péče.

Existují důkazy o korelaci spotřeby antibiotik a následném vzestupu rezistence některých bakteriálních druhů (např. makrolidy/azalidy a *Streptococcus pyogenes* (obr. 1), *Streptococcus pneumoniae*, potencované aminopeniciliny a *Haemophilus influenzae*, fluorochinolony a cefalosporiny vyšších generací a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* produkující širokospektrou  $\beta$ -laktamázu, methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, glykopeptidy a *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, karbapenemy a *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* produkující metalo-beta-laktamázy a karbapenemázy). Koncem 20. století nejen u nás, ale celosvětově vznikla oprávněná obava ze ztráty účinnosti této skupiny léků a tím potřeba vyvíjet antibiotika nová, účinná proti současným multirezistentním bakteriím. Ztráta účinnosti antibiotik je v rámci Evropy natolik alarmující skutečností, že se stává i předmětem politických rozhodnutí. Důkazem toho je vyhlášení dne 18. listopadu jako Evropského antibiotického dne.

Potřebu vývoje nových antibiotik si tedy vyžádaly nově a stále častěji se vyskytující rezistentní bakteriální druhy jako jsou: methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-rezistentní enterokoky (VRE), penicilin-rezistentní pneumokoky, původci nozokomiálních infekcí z řad gram-negativních bakterií (včetně producentů širokospektrých beta-

-laktamáz /ESBL – extended spectrum beta-lactamase/ a metalo-beta-laktamáz) – za všechny lze jmenovat *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* a další. Některá z nových antibiotik jsou již dostupná pro klinickou praxi i u nás, část prochází registračním řízením, část je ve stadiu klinických zkoušek. Většina nových antibiotik je odvozena z již známých molekul dosavadních skupin antibiotik, pouze zlomek tvoří látky zcela nové.

### Přehled „nových“ antibiotik cíleně aplikovaných v terapii infekcí způsobených multirezistentními kmeny podle původců

#### 1. MRSA – Methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus*

Na tomto místě je nutné zdůraznit, že pouhý kultivační nález MRSA (či kterékoliv jiné, byť multirezistentní bakterie) neznamená důvod k aplikaci antibiotika. Vždy je nutný klinický a laboratorní korelát.

Mechanismus rezistence MRSA spočívá v přítomnosti *mecA* genu, který kóduje alteraci proteinu PBP<sub>2</sub> (penicilin binding protein – prakticky transpeptidáza, enzym nutný k tvorbě buněčné stěny /peptidoglykanu – jedinečné struktury prokaryot/) na PBP<sub>2a</sub> (2a<sup>+</sup>), který antibiotikum (historicky methicilin, nyní oxacilin a tedy všechna ostatní beta-laktamová antibiotika) nerozezná jako vazebné místo, nenaváže se a neúčinkuje<sup>1/</sup>. K terapii infekcí způsobených MRSA se jako lék první volby užívá vancomycin, který pro svou velkou molekulu hůře proniká např. do plic a pro svou nefrotoxicitu jej nelze aplikovat pacientům s významnou renální insuficiencí. V takových případech se podává **linezolid** – antibiotikum ze skupiny oxazolidinonů známých již od 70. let minulého století, dostupný v parenterální i perorální formě, působící rovněž na VRSA (vancomycin rezistentní *Staphylococcus aureus*), VRE (vancomycin rezistentní *Enterococcus faecalis*). Ve svém spektru nezahrnuje gram-negativní bakterie. Intermitentní dialýza odstraňuje 30 % podané dávky, kontinuální eliminační metody snižují hladinu na téměř nulové hodnoty. Mechanismem účinku je inhibice proteosyntézy blokadou tvorby iniciačního komplexu 70S jednotky ribozomu. Bakterie si rezistenci vytváří mutací vazebného místa linezolidu (23S rRNA)<sup>2/</sup>.

Dalším nově zavedeným antibiotikem k terapii infekcí způsobených MRSA je **tigecyklin** – antibiotikum ze skupiny glycylicyklinů, odvozených od minocyklinu, navazující na vývojovou řadu tetracyklinů. Tigecyklin je určen primárně k terapii peritonitid a infekcí kůže a měkkých tkání způsobených vedle MRSA i multirezistentními gram-negativními bakteriemi včetně producentů ESBL. Vykazuje sníženou aktivitu na skupinu bakterií rodu *Proteus* spp., *Morganella*, *Acinetobac-*

ter spp., nevhodný je k terapii infekcí etiologie *Pseudomonas aeruginosa*. Přípravek existuje pouze v parenterální formě, neodstraňuje se dialýzou a lze jej aplikovat při renální insuficienci. Mechanismus účinku spočívá v inhibici proteosyntézy vazbou na 30S podjednotku, zábranou přístupu tRNA k ribozomu a tím zábranou zabudování aminokyselin do peptidového řetězce. Mechanismem bakteriální rezistence je změna konfigurace vazebného místa a aktivní efflux antibiotika<sup>2,3/</sup>.

Při hodnocení prodloužení registrace preparátu bylo zjištěno, že ve 12 studiích ze 13 bylo zaznamenáno více úmrtí u skupiny pacientů užívajících tigecyklin v porovnání s pacienty, kteří užívali jiná antibiotika. Nárůst počtu úmrtí byl malý, ale konzistentní ve všech 12 studiích. Ve studiích u pacientů s komplikovanými intraabdominálními infekcemi bylo pozorováno 2,4 % (54/2216) úmrtí u pacientů užívajících tigecyklin, oproti 1,7 % (37/2206) u pacientů užívajících jiná antibiotika. Pokud se sloučily výsledky studií ve všech indikacích, pak ve skupině užívající tigecyklin byla 4 % (150/3788) úmrtí, oproti 3,0 % (110/3646) úmrtí ve skupině pacientů užívajících jiná antibiotika. Proto by pacienti léčení tigecyklinem měli být sledováni s ohledem na možný rozvoj superinfekce (př. pneumonie), která může být spojena s horší prognózou a pokud se rozvine, je nutné změnit antibiotickou léčbu.

Zdálo by se až paradoxní, že novým preparátem vyvinutým k terapii infekcí etiologie MRSA je cefalosporin – **ceftobiprol**, který by obecně jako zástupce beta-laktamových antibiotik patřil k neúčinným. Preparát má jako vazebné místo právě alterovaný PBP<sub>2a</sub>, (2a) a stejně jako ostatní cefalosporiny působí zásahem do tvorby bakteriální buněčné stěny. Je určen k terapii infekcí měkkých tkání a komunitních pneumonií vyvolaných gram-pozitivními bakteriemi typu: MRSA, VRSA, VRE (s výjimkou *Enterococcus faecium*), gram-negativními bakteriemi z čeledi Enterobacteriaceae a bakteriemi skupiny

HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Aggreratibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*)<sup>4/</sup>. S jeho praktickým užitím nejsou u nás prozatím větší zkušenosti, protože v Evropě není ještě registrován pro léčebné použití. Malé zkušenosti jsou i s dalším preparátem vyvinutým k terapii infekcí etiologie MRSA, semisyntetickým lipopeptidem – **daptomycinem**, určeným k terapii infekcí měkkých tkání a sepsí vyvolaných pouze gram-pozitivními agens (*Staphylococcus aureus* a *Enterococcus faecium*). Daptomycin je u nás již registrován, není však dosud na trhu.

## 2. Multirezistentní gram-negativní bakterie čeledi Enterobacteriaceae

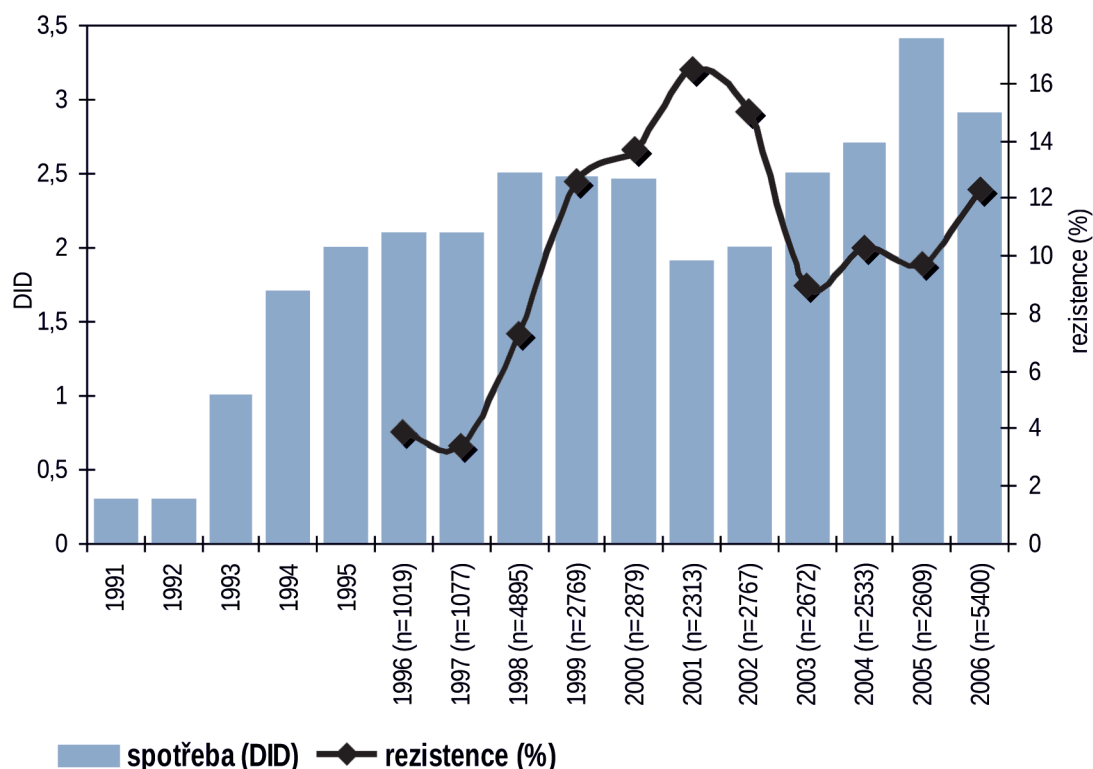
*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* jsou nejčastějšími producenty širokospektré beta-laktamázy (ESBL) tvořené v důsledku nesprávné a nadbytečné aplikace především cefalosporinů a chinolonů. Podle dřívějších poznatků tyto kmeny nebylo možné postihnout aplikací cefalosporinů. Dnes je tento přístup přehodnocen a pokud kmen laboratorně vykazuje citlivost k některému z cefalosporinů vyšších generací, lze jej s jistou mírou rizika selhání k terapii použít. Lékem volby zůstávají karbapenemy, čímž se dostáváme do začarovaného kruhu, neboť některé bakterie si již vyvinuly schopnost tvořit karbapenamázy (*Klebsiella pneumoniae*) a je jen otázkou času, kdy si bakterie informaci dokáží vzájemně předávat<sup>5/</sup>.

Z nových preparátů k terapii infekcí způsobených ESBL producenty lze uvést výše zmíněný **tigecyklin** s výše uvedenými omezeními.

## 3. *Pseudomonas aeruginosa*

Jedná se primárně o bakterii přirozeně geneticky vybavenou rezistencí k řadě antibiotik, která se ještě potencuje selekč-

Obr. 1: *Streptococcus pyogenes* a vývoj rezistence k makrolidům (J01FA) v závislosti na jejich spotřebě v ČR v letech 1991-2006<sup>6/</sup>



ním tlakem aplikovaných antibiotik (nozokomiální infekce). V poslední době narůstá rezistence ke karbapenemům jednak díky produkci metalo-beta-laktamáz (enzymů rozkládajících karbapenemová antibiotika), jednak aktivním effluxem, či snížením počtu porinů (proteinových kanálků ve stěně bakterie), díky čemuž antibiotikum nemůže vstupovat do buňky. Mnohdy tak stojíme před volbou vhodného antibiotika ke zvládnutí infekce způsobené takovýmto typem bakterie a k použití zbývá pouze kolistin (někdy amikacin), tedy nefrotoxická antibiotika s omezeným průnikem. V současné době jsou u nás na trhu tři karbapenemová antibiotika: meropenem, imipenem/cilastatin a nejnověji **ertapenem**, který je však na *Pseudomonas aeruginosa* neúčinný<sup>2/</sup>.

Závěrem lze shrnout fakt, že stav bakteriální rezistence je v naší zemi značně pokročilý a že jej lze zastavit nebo alespoň snížit pouze uvážlivou a pokud možno cílenou aplikací antibiotik. Snížením selekčního tlaku se sníží i stupeň rezistence, což dokázal audit praktických pediátrů provedený opakova-

ně v letech 2001–2005. Pouze tak lze zachovat účinnost dostupných antibiotik a snížit i ekonomickou zátěž způsobenou terapií infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriálními původci.

#### Literatura

1. Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gérard A. From antibiotic to prescription, 2<sup>nd</sup> Edition 2004.
2. Finch G. Antibiotic and Chemotherapy, 8<sup>th</sup> Edition 2003.
3. Marešová V, Urbášková P. Tigecyklin, Remedia 2008.
4. Ceftobiprol: A New Option for Treatment of Skin and Soft-Tissue Infections due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Clinical Infectious Diseases 2008; 46: 656–658.
5. Hrabák J. Klinicky významné beta-laktamázy gramnegativních bakterií, Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie, 2007.
6. Jindrák et al. Eurosurveillance 2009 (listopad).

## VÝVOJ SPOTŘEBY ANTIBIOTIK V POSLEDNÍCH PĚTI LETECH

### Rezistence k antibiotikům

Za krátké období od roku 2000 došlo k vzestupu rezistence některých významných původců infekcí až o desítky procent. Nebezpečný trend se týká většiny evropských zemí včetně ČR, kde je situace u některých mikrobů jedna z nejhorších v Evropě. V roce 2001 vydala Rada EU doporučení pro uvážlivé používání antibiotik v humánní medicíně (Council Recommendation on Prudent Use of Antimicrobials in Human Medicine). Toto doporučení popisuje základní principy a mechanismy účinné prevence a kontroly antibiotické rezistence, jež mají být realizovány členskými zeměmi EU. Ministerstvo zdravotnictví na základě Usnesení vlády ČR ze dne 4. května 2009 č. 595 o ustanovení Národního antibiotického programu a v souladu s obsahem a cíli Doporučení Rady EU (2002/77/ES) o obezřetném používání antimikrobiálních látek v lékařství a Doporučení Rady EU ze dne 9. června 2009 o bezpečnosti pacientů včetně prevence a kontroly infekcí spojených se zdravotní péčí (2009/C 151/01) ustanovilo Národní antibiotický program (NAP)<sup>1/</sup>. Jeho východiska, cíle, principy, činnosti, funkce a organizační strukturu formuluje ustavující dokument vydaný ve Věstníku Ministerstva zdravotnictví ČR v prosinci 2009.

Antibiotická rezistence prokazatelně způsobuje významné zvýšení mortality, morbidity i nákladů na zdravotní péči, a ohrožuje tak bezpečí pacientů i finanční udržitelnost zdravotního systému. Příčinou vzestupu antibiotické rezistence je časté nadužívání a nesprávné používání antibiotik v humánní a veterinární medicíně, a také nedostatky v oblasti prevence a kontroly infekcí, usnadňující šíření rezistentních mikrobů ve zdravotnických zařízeních i v běžné populaci.

V České republice již počátkem 90. let prudce vzrostla celková spotřeba antibiotik v důsledku nerespektování principů antibiotické politiky a trvale zůstává na úrovni o téměř 1/4 vyšší ve srovnání s předcházejícím obdobím. V období let 1996–2000 se zvýšila rezistence *Streptococcus pneumoniae* k penicilinu dvojnásobně, *Haemophilus influenzae* k ampicilinu trojnásobně a *Streptococcus pyogenes* k makrolidům více než čtyřnásobně<sup>2/</sup>.

### Hodnocení vývoje spotřeby antibiotik v letech 2005 - 2010

Vývojem spotřeby antibiotik do roku 2008 jsme se zabývali v FI již v čísle 7-8/2009. Další čísla získaná vyhodnocením distribuce léčiv v posledních 5ti letech nenaznačují další růst spotřeby antibiotik. Celková spotřeba antibiotik v posledních 5ti letech nejdříve stoupala, ale od roku 2009 již klesá; v grafu je zobrazen vývoj distribuce antibakteriálních léčiv pro systémové použití v počtech distribuovaných balení, DDD a cenách původce v letech 2006 – 2010, graf na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

#### Peniciliny

Peniciliny jsou více než padesát let jednou z nejčastěji užívaných skupin antibiotik. Peniciliny mají výborný bezpečnostní profil: jsou velmi málo toxické, jedinou podstatnou klinickou nevýhodou jsou alergické reakce. Po poměrně dlouhodobém úsilí a tlaku odborníků na správné používání antibiotik na všech úrovních zdravotní péče je možné konstatovat, že se situace oproti devadesátým letům minulého století, která byla charakterizována velkým nárůstem spotřeby, zklidnila.

Průměrná čtvrtletní spotřeba ATC skupiny J01C – peniciliny se v posledních letech pohybuje okolo milionu balení (v grafu je znázorněn vývoj distribuce ATC skupiny J01C v počtech distribuovaných balení, DDD a cenách původce v letech 2006 – 2010, graf na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

#### Makrolidy

Makrolidy jsou od poloviny minulého století velmi oblíbenou skupinou antibiotik v ambulantní péči. V posledních 15 letech byl celosvětově zaznamenán prudký vzestup spotřeby novějších makrolidů, které ve srovnání s erythromycinem mají výhodnější farmakokinetiku a nižší výskyt nežádoucích účinků. Nové makrolidy dokonce v některých lokalitách vytlačily penicilin z pozice „zlatého standardu“, léku volby pro léčbu streptokokových a pneumokokových infekcí.

Vysoká a neuvážená spotřeba makrolidů s sebou v řadě zemí přinesla vzestup rezistence běžných patogenů na makrolidy. Například v Japonsku byla v roce 1974 zjištěna rezistence streptokoků A na erythromycin v 62 %, přičemž spotřeba

makrolidů činila 22 % spotřeby antibiotik v této zemi. Po poklesu spotřeby makrolidů na 8 % v roce 1988 klesla tato rezistence na 2 %. Začátkem devadesátých let minulého století se nové makrolidy objevily i u nás a nastal raketový vzestup jejich používání. Prudký vzestup rezistence nastal koncem 90. let, v současné době je u nás rezistence k makrolidům zhruba u 17 % streptokoků A a u 7 % pneumokoků<sup>3/</sup>.

Spotřeba ATC skupiny J01F – makrolidy v posledních letech osciluje mezi 400 a 700 tisíci balení čtvrtletně, v závislosti na čtvrtletí i roce (v grafu je znázorněn vývoj distribuce ATC skupiny J01F v počtech distribuovaných balení, DDD a cenách původce v letech 2006 – 2010, graf na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

### Chinolony

Chinolonová chemoterapeutika se používají v léčbě močových infekcí od 60. let minulého století. V průběhu posledních 25 let jsou do klinického používání zaváděny jejich deriváty se systémovým účinkem, souhrnně nazývané fluorochinolony. Pro dosud nevyjasněné působení na vyvíjející se pohybový aparát dětí, případně další nežádoucí účinky, platí pro všechny chinolony kontraindikace použití do 18 let věku, a také v období těhotenství a kojení.

Nárůst spotřeby fluorochinolonů v nemocničním prostředí i v komunitě byl následován rychlým vzestupem a šířením rezistence mikrobů. Chinolony patří k vůbec nejrizikovějším skupinám antimikrobních léčiv, protože rezistence k nim vzniká velmi rychle, u některých původců infekcí už v průběhu léčby, a je povětšinou zkřížená mezi všemi zástupci. Proto fluorochinolony ztrácejí své postavení účinného léku pro úvodní léčbu většiny infekcí. V ČR se rezistence k ciprofloxacinu u invazivních kmenů *Escherichia coli* zvýšila v průběhu pěti let z 8 % v roce 2001 na 20 % v průběhu roku 2005. Ještě rychlejší vzestup frekvence rezistence byl pozorován u druhů *Klebsiella pneumoniae* a *Pseudomonas aeruginosa*, kde po počáteční dobré účinnosti je v současné době k fluorochinolonům rezistentní třetina, respektive polovina invazivních kmenů<sup>4/</sup>.

Spotřeba v této skupině sledovala celkový trend ve spotřebě

antibiotik v posledních 5ti letech: nejdříve rostla a od roku 2009 klesá (v grafu je znázorněn vývoj distribuce ATC skupiny J01M v počtech distribuovaných balení, DDD a v cenách původce v letech 2006 – 2010, graf na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

### Nová antibiotika

Deset finančně nejnákladnějších přípravků z ATC skupiny J01 – antibiotika v cenách původce za rok 2010 je uvedeno v posledním grafu, graf na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz). Na prvním místě v roce 2010 byl ve finančních nákladech přes 123 milionů Kč přípravek Meronem inj. s 16 710 distribuovanými baleními. Přípravek obsahuje karbapenemové antibiotikum meropenem, které je indikováno k léčbě řady závažných infekčních onemocnění, včetně infekcí způsobených bakterií *Pseudomonas aeruginosa* (více v prvním článku tohoto čísla). V poslední době narůstá rezistence této bakterie ke karbapenemům, což může vyvolat otázky, související se spotřebou meropenemu v roce 2010.

### Literatura:

1. Jindrák V. Národní antibiotický program v České republice. *Medical Tribune*. 8. března 2010, VI, 4, s. C4. Dostupný také z [www: <http://www.tribune.cz/clanek/16873-narodni-antibioticky-program-v-ceske-republice>](http://www.tribune.cz/clanek/16873-narodni-antibioticky-program-v-ceske-republice). ISSN 1214-8911.
2. Hoza, J, et al. *Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně* [online]. 2007-10 [cit. 2011-02-08]. Další odborné projekty. Dostupné z [www: <http://www.cls.cz/dokumenty/atb\\_konsensus02.doc>](http://www.cls.cz/dokumenty/atb_konsensus02.doc). ISSN 1802-1891.
3. Urbášková, P, et al. *Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně* [online]. 2007-10 [cit. 2011-02-08]. Další odborné projekty. Dostupné z [www: <http://www.cls.cz/dokumenty/makrolidy.doc>](http://www.cls.cz/dokumenty/makrolidy.doc). ISSN 1802-1891.
4. Nyč, O, et al. *Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně* [online]. 2007-10 [cit. 2011-02-08]. Další odborné projekty. Dostupné z [www: <http://www.cls.cz/dokumenty/chinolony.doc>](http://www.cls.cz/dokumenty/chinolony.doc). ISSN 1802-1891.

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, Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media. 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 redaktoři: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J.Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. 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](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 – 0647  
MK ČR E 7101