

Obsah

Infekce lidským papilomavirem a její prevence 1

INFEKCE LIDSKÝM PAPILOMAVIREM A JEJÍ PREVENCE

Infekce lidským papilomavirem (HPV) je celosvětově nejčastější sexuálně přenosné onemocnění, alespoň jednou za život se jí nakazí 75–80 % sexuálně aktivních osob. Infekce většinou probíhá asymptomaticky a obvykle spontánně odezní do několika měsíců, v 90 % případů do dvou let. V některých případech však může infekce určitými typy HPV perzistovat a vést ke vzniku prekancerózních lézí¹.

V současné době je známo více než 200 typů HPV, z nichž kolem 40 může způsobovat infekce v urogenitální oblasti. Přibližně 70 % případů karcinomu děložního hrdla je způsobeno dvěma typy HPV: HPV 16 a HPV 18¹. Kromě karcinomu děložního hrdla HPV způsobují i jiná nádorová onemocnění (karcinom vaginy, vulvy, konečníku, penisu, hlavy a krku – zejména karcinom orofaryngu) a genitální bradavice.

Papilomaviry patří do čeledi Papillomaviridae, jsou to neobalené DNA viry obsahující cirkulární dvojvláknitou DNA, onkoproteiny E5, E6 a E7 a plášťové proteiny L1 a L2. Všechny virové geny jsou na jednom vlákně. Na genomu se rozlišuje časná oblast, která obsahuje osm genů odpovědných za replikaci virové DNA a za transformaci nakažené buňky, pozdní oblast s geny pro kapsidové proteiny a regulační oblast. HPV infekce se přenáší vaginálním, análním a orálním stykem. Napadá buňky sliznic a kůže, a to nejčastěji v oblasti přechodu sliznice a kůže nebo v přechodu různých typů sliznic. Viry se replikují současně s diferenciací buněk, začínají se množit v buňkách bazální vrstvy epitelu, při jejich dělení přecházejí virové transkripty do buněk dalších vrstev, k syntéze virových proteinů a ke skládání kapsidy dochází až v terminálních keratinocytech. Po destrukci jádra z odumřelých keratinocytů dochází k uvolnění virových partiкул, které následně mohou infikovat další buňky. Výsledkem jsou typické histologické změny – ztlustění epitelu, hyperkeratóza, papilomatózní útvar, bazofilní inkluze v keratinocytech².

Celosvětová prevalence HPV u žen s normálním cytologickým nálezem je na základě metaanalýzy odhadnuta na 11,7 %. Nejvyšší prevalence je v subsaharské Africe (24 %), latinské Americe a Karibiku (16,1 %), východní Evropě (14,2 %) a jihovýchodní Asii (14 %). Prevalence v jednotlivých státech kolísá mezi 1,6 % - 41,9 %. Věkově závislá prevalence HPV vrcholí do 25 let věku (24 %) a poté klesá. Ve střední a jižní Americe bylo dokumentováno zvýšení prevalence ve věku nad 45 let a v některých méně rozvinutých zemích je podobná prevalence ve všech věkových skupinách. HPV 16 a 18 jsou dva nejčastější typy ve všech věkových skupinách. Prevalence HPV u mužů vrcholí lehce později než

u žen a následně zůstává konstantní nebo lehce klesá. Ve všech regionech je vysoká a kolísá mezi 1 - 84 % u zdravých mužů a 2 - 93 % u rizikových mužů (např. osoby se sexuálně přenosným onemocněním, HIV+, partneri HPV+ žen). Nejvyšší prevalence je u HIV+ mužů, kteří mají sex s muži³.

Papilomaviry lze dělit dle rizika vyvolání přednádorových změn v postižené tkáni do tří skupin⁴:

- High-risk HPV (vysoce onkogenní): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 a 82
- Probable high-risk HPV (pravděpodobně vysoce onkogenní): 26, 53 a 66
- Low-risk HPV (nízkorizikové): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 a CP6108

Ročně v ČR nově onemocní nádory souvisejícími s HPV až 2 440 pacientů (z toho téměř 900 mužů), prevalence je více než 27 500 osob (z toho 4 900 mužů). S výjimkou karcinomu děložního hrdla (kde se na poklesu počtu nemocných podílí běžící screeningový program) počty těchto nádorových onemocnění každoročně rostou o 3–5 % a onemocnění postihuje i relativně mladé pacienty. Incidence začíná narůstat od věkových kategorií 30 – 35 let⁵.

Karcinom děložního hrdla je čtvrtým nejčastějším nádorovým onemocněním u žen. Za rok 2018 se celosvětově odhaduje 570 000 nových případů a více než 311 000 úmrtí. K více než 85 % úmrtím došlo v méně rozvinutých regionech¹. HPV 16 a HPV 18 jsou zodpovědné za 71 % případů karcinomu děložního hrdla, z toho tvoří 60,6 % HPV 16 a 10,2 % HPV 18. HPV 31 je zodpovědný za 3,7 % případů, HPV 33 za 3,8 %, HPV 45 za 5,9 %, HPV 52 za 2,8 % a HPV 58 za 2,3 % případů karcinomu děložního hrdla. HPV 16 a HPV 18 jsou spojené s 85 % případů karcinomů hlavy a krku souvisejících s HPV a s 87 % případů karcinomu konečníku. Interval mezi HPV infekcí a vznikem karcinomu je obvykle 20 let a více. Mezi rizikové faktory pro rozvoj karcinomu patří: HPV typ, imunitní stav pacienta (pacienti s imunosupresivní léčbou, HIV+ pacienti), koinfekce s jinými pohlavně přenosnými onemocněními, počet porodů, nízký věk při prvním těhotenství, kouření.

Incidence **análního karcinomu** v ČR v roce 2016 byla 1,76/100 000 obyvatel. Incidence je vyšší u žen než u mužů⁶. Avšak nejvyšší riziko análního karcinomu je ve skupině mužů, kteří mají sex s muži. U případů souvisejících s HPV se v naprosté většině jedná o HR HPV 16 a/nebo 18⁶.

INFEKCE LIDSKÝM PAPILOMAVIREM A JEJÍ PREVENCE

Incidence karcinomů hlavy a krku souvisejících s HPV vzrůstá u obou pohlaví, u mužů je vyšší než u žen. V ČR byla v roce 2016 incidence těchto nádorů 9,4/100 000 obyvatel^{5/}. Karcinomy související s HPV jsou ve více než 90 % spojeny s infekcí HPV 16. Incidence orální HPV infekce má dva vrcholy, první je mezi 30 - 34 lety, druhý mezi 60 - 64 lety. Dostupná data naznačují, že k přenosu infekce dochází zejména v průběhu orálního sexu^{7/}.

Infekce low-risk typu HPV způsobuje vznik **genitálních bradavic**. Více než 90 % z nich je spojeno s HPV typy 6 a 11. Tyto HPV typy mohou kromě genitálních bradavic způsobit i vzácné onemocnění – rekurentní respirační papilomatózu (RRP), při kterém dochází k tvorbě bradavic v hrtanu či v jiných částech respiračního traktu. Incidence RRP má dva vrcholy – první v předškolním věku a druhý během 3. decennia. K typickým příznakům RRP patří chrapot, stridor a dechová tíseň. Mohou se vyskytnout i další příznaky: perzistující kašel, dysfagie, pocit knedlíku v krku, recidivující pneumonie, neprospívání. Příznaky jsou u jednotlivých pacientů vyjádřeny různou silou, stejně tak je individuální frekvence recidiv. Juvenilní forma je agresivnější, častěji recidivuje.

Při prodělání HPV infekce dojde k sérokonverzi přibližně za 8 - 12 měsíců. Vzhledem k tomu, že HPV infekce postihuje pouze epitelální vrstvu sliznice, nedochází k silné imunitní odpovědi. Po prodělání infekce dochází k sérokonverzi u 70-80 % žen, hladiny protilátek jsou však nízké. Imunitní odpověď u mužů je nižší než u žen^{8/}. Zda prodělání infekce poskytuje ochranu před reinfekcí, není jisté. Zdá se, že infekce vede ke snížení rizika reinfekce stejným typem HPV, ochranu před infekcí jinými typy HPV však neposkytuje.

Prevenčí proti infekci HPV viry je očkování HPV vakcínami. Tyto vakcíny jsou vyrobeny DNA rekombinantní technologií z L1 proteinu:

- Bivalentní vakcína Cervarix (registrace v r. 2007): chrání proti infekci HPV 16 a 18
- Kvadrivalentní vakcína Gardasil (registrace v r. 2006): chrání proti infekci HPV 6, 11, 16, 18
- Nonavalentní vakcína Gardasil 9 (registrace v r. 2015): chrání proti infekci HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58

Všechny tři vakcíny jsou určeny pro dívky i chlapce od 9 let věku, dospívající a dospělé k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), premaligních análních lézí, cervikálních karcinomů a análních karcinomů v příčinné souvislosti s onkogenními typy HPV obsaženými v konkrétní vakcíně.

Kromě toho jsou vakcíny Gardasil a Gardasil 9 určeny k prevenci genitálních bradavic (condylomata acuminata) v příčinné souvislosti s HPV typy 6 a 11^{9/}.

Vakcíny lze podat ve dvoudávkovém či třídávkovém schématu (tab. 1). Vakcíny Cervarix a Gardasil 9 lze podat v dvoudávkovém nebo třídávkovém schématu ve věku 9 - 14 let, od 15 let se vakcína podává pouze v třídávkovém schématu. Vakcínu Gardasil lze podat v dvoudávkovém nebo třídávkovém schématu ve věku 9 - 13 let, od 14 let se vakcína podává pouze v třídávkovém schématu.

Hladina protilátek je po očkování mnohem vyšší než po prodělání infekce. Příčina není zcela jasná, ale může souviset s lepší aktivací buněk mízních uzlin vakcínou než při infekci a s použitím adjuvancií ve vakcínách.

Všechny tři vakcíny chrání proti infekci HPV 16 a 18. Kromě ochrany proti HPV, které jsou ve vakcínách obsaženy, bivalentní a kvadrivalentní vakcíny poskytují ochranu prostřednictvím zkřížené reaktivity i proti jiným high-risk HPV, zejména proti HPV 31, 33 a 45.

Očkování proti HPV je v současné době součástí Národního imunizačního programu ve 30 státech EU^{10/} a 96 státech na celém světě. V České republice je očkování doporučeno pro chlapce i dívky a je hrazeno z veřejného zdravotního pojištění při vakcinaci ve věku mezi 13 - 14 lety.

Z analýzy ÚZIS vyplývá, že proočkovanost dívek ve věku 13-14 let dosáhla v roce 2017 úrovně 65 %, avšak jsou u ní patrné vysoké rozdíly mezi jednotlivými regiony ČR (50-80 %). Dostupná data za roky 2016-2017 neumožňují ještě kvantifikovat proočkovanost chlapců, neboť ti byli zahrnuti do hrazené vakcinace až od r. 2018, resp. od konce r. 2017^{5/}.

Bezpečnost HPV vakcín je častým diskusním tématem na různých internetových stránkách a častou příčinou obav rodičů očkováných dětí. Bezpečnost HPV vakcín, stejně jako všech ostatních léčivých přípravků, je pravidelně přehodnocována v rámci České republiky i celé Evropské unie. Jak je již uvedeno výše, všechny tři registrované HPV vakcíny mají prokázanou bezpečnost i účinnost, avšak možné riziko vzniku nežádoucích účinků u nich existuje stejně jako u všech ostatních léčivých přípravků.

Nežádoucí účinky všech léčivých přípravků jsou sledované jak v klinických studiích před registrací, tak po registraci, a to kontinuálně po celou dobu platné registrace konkrétního léčivého přípravku.

Očekávané doložené nežádoucí účinky HPV vakcín, které jsou uvedeny v Souhrnu údajů jednotlivých léčivých přípravků, jsou uvedeny v tab. 2^{9/}.

V roce 2015 došlo k přehodnocení bezpečnosti HPV vakcín z důvodu možné kauzální souvislosti u 2 typů vzácných nežádoucích účinků – komplexní regionální bolestivý syndrom (CRPS), neboli Sudeckův algodystrofický syndrom, a syndrom posturální ortostatické tachykardie

Tab. 1. Přehled schémat podávání HPV vakcín

Vakcína	Prevence proti typu HPV	Dvoudávkové schéma	Třídávkové schéma
Cervarix	16, 18	9 - 14 let	Od 15 let (alternativně lze podat třídávkové schéma již od 9 let)
Gardasil	6, 11, 16, 18	9 - 13 let	Od 14 let (alternativně lze podat třídávkové schéma již od 9 let)
Gardasil 9	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58	9 - 14 let	Od 15 let (alternativně lze podat třídávkové schéma již od 9 let)

Tab. 2. Nežádoucí účinky vakcín proti HPV

Vakcína	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo
Cervarix	Bolest hlavy, myalgie, reakce v místě vpichu včetně bolesti, zarudnutí, otoku; únava	Gastrointestinální symptomy včetně nauzey, zvracení, průjmu a bolesti břicha; svědění/pruritus, vyrážka, kopřivka, artralgie, horečka (≥ 38 °C)	Infekce horních cest dýchacích, závrať, jiné reakce v místě vpichu, jako je indurace, lokální parestézie			Lymfadenopatie, alergické reakce (včetně anafylaktických a anafylaktoidních reakcí), angioedém, synkopa nebo vasovagální odpovědi na injekční podání, někdy doprovázené tonicko-klonickými křečemi
Gardasil	Bolest hlavy; v místě injekce: erytém, bolest, otok	Nauzea, bolest v končetinách, pyrexie; v místě injekce: hematom, svědění		Kopřivka	Bronchospasmus	Celulitida v místě aplikace injekce; idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie, hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, akutní diseminovaná encefalomyelitida, závrať, Guillain-Barrého syndrom, synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby, zvracení, artralgie, myalgie, astenie, zimnice, únava, celkový pocit nemoci
Gardasil 9	Bolest hlavy; v místě aplikace injekce: bolest, otok, erytém	Závrať, nauzea, pyrexie, únava; v místě aplikace injekce: pruritus, tvorba modřin				Celulitida v místě aplikace injekce, idiopatická trombocytopenická purpura, lymfadenopatie, hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických/anafylaktoidních reakcí, bronchospasmus a kopřivka, akutní diseminovaná encefalomyelitida, Guillain Barrého syndrom, synkopa, někdy doprovázená tonicko-klonickými pohyby, zvracení, artralgie, myalgie, astenie, zimnice, malátnost

(POTS). Podrobné přehodnocení bezpečnosti HPV vakcín neprokázalo příčinnou souvislost mezi podáním vakcíny a vznikem syndromů CRPS a POTS. Počty hlášených případů těchto syndromů po vakcinaci HPV vakcínami odpovídaly počtům případů, které jsou obecně u mladých žen očekávány. Příznaky syndromů CRPS a POTS se mohou překrývat s příznaky jiných onemocnění a díky tomu je jejich diagnóza obtížná jak u očkováných jedinců, tak obecně v celé populaci. Dostupné odhady naznačují, že se v populaci dívek a mladých žen mezi 10 - 19 lety každoročně objeví CRPS u přibližně 150 osob z milionu a POTS u nejméně 150 osob z milionu. Přehodnocení neprokázalo, že by se výskyt syndromů u dívek očkováných HPV vakcínami lišil od očekávaného výskytu v této věkové skupině, a to i s přihlédnutím na možnou podhlášenost. Některé příznaky syndromů CRPS a POTS se mohou překrývat s příznaky chronického únavového syndromu (CFS). Mnoho hodnocených případů vykazovalo příznaky CFS a pacientům byla stanovena diagnóza CFS nebo POTS.

Sudeckův algodystrofický syndrom je soubor příznaků, který může navazovat na jakýkoliv nociceptivní inzult (trauma, operace aj.), s predilekčním výskytem na končetinách. Dominuje nevysvětlitelná bolest,

edém, změna potivosti a barvy kůže, skvrnitá a posléze difúzní osteoporóza s poruchami funkcí končetiny, a to zpravidla distálně od nociceptivního podnětu. Proces může dále progredovat a invalidizovat pacienta. (až 20 % pacientů). V 10 % případů je vyvolávající moment nejasný^{11/}.

Syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS) je skupina poruch neznámé etiologie, pro které je příznačná ortostatická intolerance a excesivní tachykardie. Excesivní tachykardie je definovaná jako rychlé zrychlení srdečního rytmu (do 10 minut) o více než 30/min nebo na více než 120/min. Současně jsou přítomny příznaky ortostatické intolerance, jako závrať, bolesti hlavy, palpitace, dyspnoe, bledost, epizodická nauzea, únava, nevládní zátěže a běžných rutinních činností – domácích prací, nákupů, jídla, školní docházky apod. U dospělých pacientů s POTS chybí hypotenze při ortostáze, u dětí mírná hypotenze může být přítomna. 75-80 % pacientů tvoří ženy ve věku 15–50 let. POTS se často objevuje u pacientů s chronickým únavovým syndromem (CFS)^{12/}.

V roce 2018 bylo provedeno Cochrane review hodnotící bezpečnost a účinnost HPV vakcín^{13/}. Cochrane Collaboration je nezávislá,

nezisková nevládní organizace, která sdružuje odborníky z celého světa. Provádí nezávislé testy, studie a metaanalýzy, které následně publikuje v Cochrane Library. Od roku 2011 oficiálně spolupracuje s WHO^{14/}. V Cochrane review bylo hodnoceno 26 studií hodnotících monovalentní HPV 16 vakcínu, bivaletní a kvadrivaletní HPV vakcíny, které zahrnovaly téměř 74 000 žen. Jako kontrola byla podávána buď samotná adjuvancia nebo vakcíny proti jiným onemocněním. Studie trvaly různě dlouhou dobu, od 6 měsíců až po dobu 8 - 9 let. U vakcín byla potvrzena výborná účinnost proti perzistující infekci HPV 16/18, CIN2, CIN3 a adenokarcinomu in situ u mladých žen, které byly HPV negativní a dostaly alespoň jednu dávku vakcíny. Účinnost byla u mladých žen prokázána i bez ohledu na HPV DNA status. U žen středního věku, které byly HPV 16/18 negativní, byla prokázána dobrá účinnost v případě podání tří dávek vakcíny, při podání jedné dávky vakcíny však byla účinnost nižší. Lokální reakce se ve studiích po HPV vakcinaci vyskytovaly častěji než u kontrolních skupin, riziko systémových reakcí bylo stejné ve skupině s HPV vakcínou i kontrolní skupině. V review byly hodnoceny také případy úmrtí se závěrem, že stupeň jistoty ohledně souvislosti mezi podáním HPV vakcíny a vznikem reakce je nízký. Napovídá tomu široký interval spolehlivosti, heterogenita mezi věkovými skupinami (zatímco pro mladé ženy riziko zvýšeno nebylo, pro ženy středního věku ano), nebyl identifikován žádný vzorec pro příčinu úmrtí ani pro latenci mezi podáním přípravku a úmrtím. U očkováných žen, které následně otěhotněly, nebylo prokázáno zvýšené riziko potratu, narození mrtvého plodu nebo vrožených vývojových vad.

Rozsáhlá metaanalýza provedená v roce 2015, která zahrnovala 20 studií, prokázala, že v zemích, kde proočkovanost žen byla alespoň 50 %, došlo u dívek ve věku 13 - 19 let k signifikantnímu poklesu infekce HPV 16 a HPV 18 o 68 % (RR 0,32; 95% CI 0,19–0,52) a anogenitálních bradavic o 61 % (RR 0,39; 95% CI 0,22–0,71). V této věkové skupině byl také zaznamenán signifikantní pokles infekcí HPV 31, 33, 45 o 28 % (RR 0,72; 95% CI 0,54–0,96), což naznačuje ochranu díky zkřížené imunitě. U chlapců do 20 let a u žen ve věku 20-39 let došlo také ke snížení incidence anogenitálních bradavic, nejspíš v důsledku kolektivní imunity. V zemích, kde byla proočkovanost žen nižší než 50 %, došlo k významnému snížení infekcí HPV 16 a 18 a anogenitálních bradavic u dívek do 20 let, avšak nebyla zaznamenána zkřížená ani kolektivní imunita^{15/}.

Roční statistika hlášených podezření na nežádoucí účinky vakcín přijatých z ČR je publikována SÚKL každoročně v druhém čísle Informačního zpravodaje. Hlášení na vakcíny tvoří každoročně největší podíl všech hlášení na různé léčivé přípravky. V r. 2018 bylo v ČR hlášeno celkem 5 252 podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků, z toho se 815 hlášení týkalo vakcín. Zdravotničtí pracovníci zaslali 576 hlášení na vakcíny, pacienti 239 hlášení. 26 patientských hlášení bylo lékařem plně ověřeno, tzn. že lékař potvrdil všechny reakce nahlášené pacientem. Většinu hlášení na nežádoucí účinky vakcín tvoří hlášení na vakcíny, které jsou součástí povinného očkovacího kalendáře; hlášení na vakcíny, které nejsou povinné, tvoří pouze minoritu hlášení. Výjimkou jsou vakcíny proti pneumokokovým infekcím, na které se hlásí v podobné frekvenci jako na vakcíny povinného očkovacího kalendáře. V roce 2018 SÚKL obdržel celkem 24 hlášení na HPV vakcíny. Hlášena byla sporadicky podezření na jednotlivé nežádoucí účinky, jako např. lokální reakce, bolest hlavy, únava či psychogenní reakce na jehlu. Od zahájení očkování HPV vakcínami nenaznačují hlášení z ČR žádný signál o možné změně známého bezpečnostního profilu těchto vakcín.

Literatura:

1. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
2. Votava M et al. Lékařská mikrobiologie speciální, 2003.
3. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017, No 19, 2017, 92, 241–268.
4. Munoz, N., Bosch, FX, de, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 2003, 348, p. 518–527.
5. <https://nsc.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=29>.
6. Šmahelová J, Hamšíková E, Tachezy R. Nové možnosti ochrany proti infekcím vyvolaným lidskými papilomaviry, *Urol. praxi* 2017; 18(2): 81–84.
7. Chung CH, Bagheri A, D'Souza G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncol*. 2014; 50(5): 364–369.
8. Giuliano A et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet*, 2011; 377(9769): 932–940.
9. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
10. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
11. Emmerová M, Růžička J, Hadravský M, Koudelová J, Kreuzberg B, Koudela K. Příspěvek k problematice Sudeckova syndromu, *Interni Med*. 2006; 12: 526–530.
12. Medow MS, Stewart JM. The postural tachycardia syndrome. *Cardiol Rev*. 2007; 15(2): 67–75.
13. Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials, Arbyn M, Xu L, doi.org/10.1080/14760584.2018.1548282.
14. <https://www.cochrane.org/>.
15. Drolet M, Benard E, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 565–580.

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 lékařské bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékařských 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 českých lékárníků a Zdravotnických novin.

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. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; 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; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

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).

