NHL NOCERE

FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE

Měsíčník pro lékaře a farmaceuty

1

2005

Obsah:

Současné možnosti imunomodulační léčby v praxi - dokončení 1
Přehodnocení rizik antidepresiv ze skupiny SSRI a SNRI 3
Koxiby a riziko gastrointestinálních, kardiovaskulárních a kožních nežádoucích účinků 3
Přehodnocení kardiovaskulární bezpečnosti koxibů 4
Poděkování 4

SOUČASNÉ MOŽNOSTI IMUNOMODULAČNÍ LÉČBY V PRAXI

Dokončení z čísla 12/2004

Monoklonální protilátky

Použití monoklonálních protilátek se sice již dostává do běžné klinické praxe, ale je zatím vázáno jen na specializovaná centra. Monoklonální protilátky (MP) se používají v několika oblastech medicíny.

Velmi dobrých výsledků je dosahováno s MP při léčbě některých malignit hlavně hematopoetického původu. Mechanismus účinku monoklonálních protilátek spočívá v tom, že se dokáží specificky cíleně navázat na konkrétní povrchový buněčný receptor. Vazba MP s takovým receptorem pak zabraňuje jeho funkčnímu uplatnění a buňky nesoucí takto obsazený receptor ztrácejí funkci, která je spojena s aktivitou tohoto receptoru. U lymfomů vycházejících z B lymfocytů se používá monoklonální protilátka proti povrchové molekule CD20 (rituximab). Některé myeloblastické leukémie reagují dobře na léčbu MP proti CD33, jiné hematopoetické malignity mohou být výrazně ovlivněny MP proti CD52 (campath-1). Kombinace MP proti CD 20 receptoru na B lymfocytech s navázaným izotopem Ytria (Ytrium 90 ibritumomab tiuxetan - ZEVALIN) je radioimunoterapeutikum, zavedené do praxe zcela nově pro léčbu některých typů maligních nehodgkinských lymfomů, a to rezistentních vůči rituximabu.

Dlouhodobě se již používají MP při zvládání rejekčních epizod v transplantologii. MP proti CD3 (muronab) vede ke snížení počtu T lymfocytů a hlavně k potlačení jejich funkční aktivity a to nejen v cirkulaci, ale i ve tkáních.

V revmatologii se začínají používat ve vybraných centrech MP proti TNFa, který je klíčovým cytokinem regulujícím fyziologickou i patologickou zánětlivou reakci. V ČR jsou registrovány jednak monoklonální chimerická anti-TNF protilátka infliximab (REMICADE) a solubilní p75 lidský TNF receptor vázaný na Fc část IgG (ENBREL). Jedná se o látky, které redukují projevy revmatoidní artritidy, potlačují rozvoj strukturálního poškození u pacientů se středně až silně aktivní revmatoidní artritidou. Mohou být použity samostatně, ale i v kombinaci s jinými léky - např. methotrexátem. Mezi indikace jejich použití patří revmatoidní artritida (viz výše), aktivní a progresivní psoriatická artritida, aktivní juvenilní artritida, některé formy ankylozující spondylitidy, které neodpovídají na konvenční léčbu. Remicade se s úspěchem používá i k léčbě těžkých forem aktivní Crohnovy choroby. Do klinické praxe přichází i plně humánní anti-TNF protilátka adalimumab (HUMIRA). V současnosti jsou stanoveny přesně vymezené indikace k zahájení této terapie, která je také zatížena nežádoucími účinky, je velmi nákladná a dosud s ní chybí dlouhodobé zkušenosti.

V alergologii se dostává do klinické praxe humanizovaná myší monoklonální protilátka proti molekule IgE (omalizumab). Klinická účinnost aplikace této protilátky byla prokázána u pacientů s průduškovým astmatem a alergickou rýmou.

Perorální bakteriální imunomodulátory

Tato skupina imunomodulačních látek patří v běžné klinické praxi k nejpoužívanějším látkám s imunomodulační aktivitou, k čemuž přispělo hlavně to, že jsou k dispozici všem lékařům bez preskripčního omezení na odbornost. Značné rozšíření jejich používání vede k tomu, že indikace jejich podávání není vždy odpovídající a následně pak účinek léčby nedosahuje požadované úrovně a jejich hodnota je tím devalvována. Objevují se názory vyjadřující jistý despekt k těmto přípravkům a naopak jsou i názory, které jejich účinek nadhodnocují a na jejich rozsáhlou preskripci se dívají benevolentně. V posledních letech se však objevilo několik prací, které dosti významně obohacují naše zkušenosti v oblasti mechanismu účinku a rozšiřují možnosti používání bakteriálních imunomodulátorů. Jedná se o práce z několika oblastí zkoumání a používání těchto preparátů a vzhledem k tomu, že se jedná o nejrozšířenější imunomodulátory v naší klinické praxi, uvedeme je podrobněji.

Objevily se nové skutečnosti, které vysvětlují mechanismus působení těchto přípravků. Bakteriální kmeny, které jsou používány v různém stupni opracování a v různých kombinacích v komerčně vyráběných bakteriálních imunomodulátorech, jsou schopny aktivovat imunitní systém prostřednictvím molekulových vzorů (motivů), které jsou označovány jako PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), jejichž typickými představiteli jsou lipopolysacharid, manany, glukany, bakteriální DNA a další, které jsou rozpoznávány buňkami imunitního systému prostřednictvím tzv. TLRs (Toll-like receptors), ale i dalšími rozpoznávacími molekulami, čímž se přirozeně velmi významně podílejí na aktivaci a regulaci imunitních reakcí.

U některých bakteriálních kmenů bylo prokázáno jejich preventivní příznivé působení na správný vývoj imunitního systému již v novorozeneckém věku. Tento efekt byl pozorován po podávání nepatogenních kmenů Escherichia coli nebo Lactobacillus, ale v experimentu byl podobný efekt pozorován i po perorálním podávání komerčního preparátu - BRONCHOVAXOM - u nezralých myšek. Byla pozorována zvýšená produkce interferonu gama, pokles produkce interleukinu 4 a selektivní aktivace imunitní reakce typu Th1. Podobné výsledky - přednostní aktivace Th1 imunitní reakce a zlepšení klinického průběhu alergického zánětu - jsou pozorovány i v experimentálních studiích s preparátem RIBOMUNYL.

Dosud byl vesměs přijímán názor, že bakteriální imunomodulátory vyvolávají především nespecifickou imunitní aktivaci prostřednictvím vlivu na imunokompetentní buňky na sliznicích a v podslizničním pojivu, na které přímo působí. Dřívější studie

s Ribomunylem však potvrdily zároveň i aktivaci specifické imunitní odpovědi (produkce specifických protilátek proti bakteriím obsaženým v přípravku). Předpokládalo se, že tento efekt je dán přítomností opracovaných ribosomů v tomto preparátu. Poslední studie potvrdily, že i jednoduchý preparát jakým je BIOSTIM (definovaný proteoglykan bakteriální stěny z bakterie Klebsiella pneumoniae), může vyvolávat tvorbu specifických protilátek proti této bakterii. Na základě těchto studií se dá očekávat, že všechny komerčně vyráběné bakteriální imunomodulátory podávané perorální cestou se mohou zpočátku uplatňovat hlavně nespecifickou aktivací imunitního systému, která však v pozdějším období (řádově v týdnech) může být doplněna i specifickou imunitní odpovědí.

Byly publikovány další studie, které potvrzují klinický efekt těchto přípravků v různých indikacích. Zcela dominující jsou práce, které se zabývají pozitivními efekty sledovaných imunomodulátorů (BIOSTIM, BRONCHO-VAXOM, LUIVAC, RIBOMUNYL) hlavně u protrahovaných a recidivujících infekcí horních a středních dýchacích cest. Nově se objevují i další indikace, ve kterých je možno počítat s příznivým působením bakteriálních imunomodulátorů. Například u dialyzovaných pacientů bylo podáváním bakteriálního lyzátu možno zaznamenat snížení četnosti infekčních komplikací. Byly publikovány první zkušenosti s příznivým ovlivněním alergického zánětu (zřejmě navozením větší produkce interferonu gama, interleukinu 12 a útlumem tvorby interleukinu 4). V experimentálních studiích na zvířecích modelech byly přineseny další důkazy o ochranném působení bakteriálních imunomodulátorů proti modelové infekci různými patogenními bakteriálními kmeny, proti nádorovému bujení i proti následkům ozáření.

Velmi významné jsou rovněž ekonomické studie, které prokazují, že správně indikovaná terapie bakteriálními imunomodulátory (vesměs v případech, kdy u pacientů můžeme zaznamenat více než 3 přesně definované infekce horních dýchacích cest nebo u pacientů s chronickou bronchitidou) statisticky významně snižuje náklady jak ze zdravotního pojištění (náklady na hospitalizace při závažném průběhu infekce, náklady za ošetření na pohotovostních jednotkách, ale i u praktických lékařů či specialistů), tak z vlastní kapsy pacientů (náklady na dopravu k ošetření, nákup doprovodných pomocných léčiv).

Většina studií, které se zabývaly účinností perorálně používaných bakteriálních imunomodulátorů sledovala rovněž výskyt nežádoucích účinků těchto preparátů. Popisované nežádoucí účinky jsou však jen lehčího rázu (zažívací potíže a zažívací dyskomfort, svědění či lehčí formy kopřivky), vesměs nepřevyšují procento podobných potíží ve srovnání se skupinami, které dostávaly placebo a celkově nepřevyšující 1 % sledovaných pacientů. Velmi často je rovněž v souvislosti s podáváním bakteriálních imunomodulátorů zmiňováno riziko možného rozvoje autoimunitního onemocnění. Za posledních 25 let však nebyla v databázi Medline evidována žádná práce, která by přímo prokazovala souvislost mezi podáváním Biostimu, Broncho-vaxomu, Luivacu či Ribomunylu a rozvojem autoimunitního onemocnění. Naopak jsou četné studie, které v modelových experimentálních studiích nepotvrdily vliv imunomodulátorů na rozvoj autoimunity nebo dokonce se tyto imunomodulátory - konkrétně Ribomunyl - uplatňují jako preparát, který ještě zlepšuje efekt léčby klasickými protizánětlivými přípravky v léčbě experimentálně navozené artritidy u experimentálních zvířat.

Na základě všech těchto prací z posledních let je možno konstatovat, že bakteriální imunomodulátory nepatří mezi obsoletní léčebné prostředky. Patří k nejpřirozenějším imunomodulátorům lidského imunitního systému. Je však potřeba si uvědomit, že se jedná o biologické přípravky, které se mohou příznivě uplatnit pouze tehdy, jsou-li použity ve správnou dobu a u vhodného pacienta. Přes minimální množství vesměs nezávažných vedlejších účinků je potřeba varovat před paušálním používáním těchto preparátů v terénní praxi "na povzbuzení imunity".

Alergenová imunoterapie

Ke specifické imunomodulační léčbě řadíme i alergenovou imunoterapii (AIT), někdy taky označovanou jako imunoterapii alergenovými vakcínami, dříve jako specifickou imunoterapii či hyposenzibilizaci. Principem AIT je především co nejpřesnější zjištění příčinného alergenu (pomocí diagnostických kožních testů anebo vyšetřením specifických IgE protilátek) a následné podávání vakcíny s přesně definovaným množstvím (nejlépe ve váhových jednotkách) příčinného alergenu v postupně se zvyšujících dávkách. Účelem je získání ochrany proti alergickým symptomům a zánětlivým reakcím spojeným s přirozenou expozicí těmto alergenům. Mechanismy účinku AIT nejsou dosud zcela objasněny. Předpokládá se zásah do regulace interakce mezi subpopulacemi Th1 a Th2 lymfocytů s následným potlačením produkce specifických IgE protilátek proti příčinnému alergenu a současně i podpora produkce blokujících IgG protilátek.

V posledních letech je kladen důraz hlavně na **standardizaci alergenových vakcín** - exaktní vyjádření (nejlépe ve váhových jednotkách) množství hlavních alergenů, na standardnost výrobních postupů a volbu optimální aplikační formy (jako základní forma je stále používána podkožní injekční aplikace, ale stále více jsou předkládány důkazy o účinnosti, bezpečnosti a ekonomické výhodnosti sublingválně podávaných vakcín). Obecně je doporučována **alergenová imunoterapie celoroční - kontinuální**, a to i u sezónního typu alergie s dobou trvání 3 (u alergie na pylové alergeny), 5 i více let (u alergie na roztočové či hmyzí alergeny). Ukončení AIT se doporučuje buď tehdy, pokud do 2 let není patrný klinický efekt této léčby nebo tehdy, když klinický efekt léčby je evidentní, ale dalším pokračováním se již dále nezlepšuje. Komplexní vyhodnocování klinického efektu a rozhodnutí o ukončení či pokračování AIT je prováděno 1x ročně specialistou - alergologem.

Doporučená literatura:

Imunomodulace v klinické praxi. Farmakoterapeutické informace 11-12/1998, s.4-7.

Krejsek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Ed. Nucleus HK, 2004.

Vencovský J, Tegzová D, Krofta K, Pavelka K. Doporučení České revmatologické společnosti k biologické léčbě blokádou TNF - doplněk standardních léčebných postupů u revmatoidní artritidy. Čes Revmatik 12, 2004, No.1, s.20-29.

Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. New Engl J Med 2002, 346: 580-90.

Špičák V, Panzner P. Alergologie, Galén 2004.

Bystroň J. Perorální bakteriální imunomodulátory a medicína založená na důkazech. Alergie 5, 2003, No 4, s.284-290.

PŘEHODNOCENÍ RIZIK ANTIDEPRESIV ZE SKUPINY SSRI A SNRI

Evropská léková agentura a její vědecká komise CHMP pokračují v přehodnocení skupiny léčiv s antidepresivním účinkem - SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu). Léčivé přípravky, které obsahují léčivé látky výše uvedených skupin - duloxetin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin maleát, mirtazapin, reboxetin, sertralin, venlafaxin, mianserin, milnacipran, paroxetin - a jsou registrovány v ČR, lze nalézt na webové stránce SÚKL (www.sukl.cz).

Byla již shromážděna řada údajů z členských států a od držitelů rozhodnutí o registraci a jejich zhodnocení zatím přineslo následující závěry:

- Ne všechna SSRI/SNRI jsou schválena v celé Evropské unii pro léčbu depresivních a úzkostných poruch u dětí a adolescentů. Obecně by tato léčiva neměla být u dětí a dospívajících podávána, protože klinické studie naznačují pro tuto věkovou skupinu zvýšené riziko sebevražedných pokusů a myšlenek.
- Zejména na začátku léčby, při jejím vysazování a změnách dávkování je nutné cíleně sledovat příznaky sebevražedných tendencí, sebepoškozování a nepřátelství.
- Léčba nesmí být přerušena bez lékařského dohledu, jinak hrozí příznaky z vysazení - například nespavost, úzkost, závratě a další. Postupné snižování dávek pro bezpečné ukončení terapie obvykle trvá týdny a měsíce.
- Rodiče pacientů léčených těmito léčivy by si měli být jisti, že znají podrobně pokyny k používání těchto léčiv a příznaky nežádoucích účinků a měli by konzultovat s ošetřujícím lékařem všechny své otázky.

Hodnocení jednotlivých zástupců této skupiny léčiv bude pokračovat na celoevropské úrovni. O konečných závěrech bude veřejnost bezodkladně informována.
Další informace lze získat na stránkách Evropské lékové agentury www.emea.eu.int nebo na informačním středisku SÚKL, tel. 272 185 333.

KOXIBY A RIZIKO GASTROINTESTINÁLNÍCH, KARDIOVASKULÁRNÍCH A KOŽNÍCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Evropská komise vydala již 29. 4. 2004 rozhodnutí týkající se rizika vzniku gastrointestinálních, kardiovaskulárních a kožních nežádoucích účinků při terapii léčivými přípravky, které obsahují některou z látek náležejících do skupiny koxibů.
Mezi hodnocené koxiby, selektivní inhibitory COX-2, patří celekoxib, etoricoxib, parekoxib, rofekoxib a valdekoxib. Jedná se o relativně novou skupinu látek užívaných k terapii revmatoidní artritidy, osteoartrózy, bolesti při akutní dnavé artritidě, dysmenorei nebo bolesti mírné až střední intenzity.
Koxiby byly vyvinuty s předpokladem, že budou vykazovat méně gastrointestinálních nežádoucích účinků než konvenční nesteroidní antirevmatika (NSA). Data z klinických studií, jednotlivých kazuistik a epidemiologických studií naznačila, že gastrointestinální výhoda koxibů je nižší, než se předpokládalo. Navíc jejich použití by mohlo souviset s vyššími kardiovaskulárními riziky (hypertenze, infarkt myokardu, mrtvice), pokud je porovnáno s klasickými NSA. Také závažné kožní reakce hlášené v průběhu postregistračního období se staly bezpečnostním tématem.
Z těchto důvodů byla Evropskou lékovou agenturou znovu přehodnocena dostupná data (včetně preklinických), týkající se gastrointestinálních, kardiovaskulárních a kožních reakcí.

Klíčové závěry přehodnocení:

- Používání koxibů je spojeno s rizikem vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků, které je závislé na podané dávce. Relativní riziko je v porovnání s konvenčními NSA jako skupinou nižší, avšak významná a konzistentní výhoda koxibů z pohledu gastrointestinálních nežádoucích účinků nebyla prokázána. Proto se doporučuje zvýšená opatrnost u pacientů z rizikových skupin (starší pacienti, konkomitantní užívání dalších NSA nebo onemocnění gastrointestinálního traktu v anamnéze). Pro všechny koxiby se riziko vzniku gastrointestinálních nežádoucích účinků zvyšuje, jestliže jsou podávány současně s kyselinou acetylsalicylovou (a to i v malé dávce), v porovnání se samotnými koxiby.
- Rozdíly mezi protidestičkouvou aktivitou jednotlivých NSA a koxibů mohou být klinicky důležité pro pacienty s rizikem tromboembolických komplikací. Data z klinických studií ukazují na trend zvýšeného rizika infarktu myokardu pro celekoxib v porovnání s diklofenakem a naproxenem, či pro rofekoxib v porovnání s naproxenem. Pro nedostatek dat není možné vyloučit zvýšené kardiovaskulární riziko i u etorikoxibu, valdekoxibu a parekoxibu.
- Velmi vzácně mohou koxiby způsobovat závažné kožní reakce jako jsou toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom nebo erytema exudativum multiforme. Pacienti s anamnézou hypersenzitivní reakce na sulfonamidy mají zvýšené riziko vzniku kožních reakcí při užívání koxibů se sulfonamidovou strukturou (celekoxib, valdekoxib, parekoxib).

Souhrny údajů o přípravku uvedených koxibů byly revidovány. Změny se týkají především bodu ´ Speciální upozornění´ s ohledem na gastrointestinální a kardiovaskulární snášenlivost a kožní reakce. Dále byly změněny i části Nežádoucí účinky, Interakce a Preklinické informace o bezpečnosti. Státní ústav pro kontrolu léčiv ve spolupráci s držiteli rozhodnutí o registraci tyto změny promítnou do českých textů provázejících léčivé přípravky.
Předepisující lékaři a pacienti užívající koxiby by se měli seznámit s novým profilem rizik přípravků a rizikovými faktory (věk, současně podávané NSA a acetylsalicylová kyselina, gastrointestinální onemocnění v anamnéze) a případně upravit léčbu dle nových informací.
Bližší informace lze získat na webových stránkách SÚKL (www.sukl.cz), Evropské lékové agentury (www.emea.eu.int) a Evropské komise (pharmacos.eudra.org).

PŘEHODNOCENÍ KARDIOVASKULÁRNÍ BEZPEČNOSTI KOXIBŮ

V návaznosti na nedávné stažení léčivých přípravků VIOXX/CEOXX z oběhu přistoupila Evropská léková agentura v rámci EU k přehodnocení bezpečnosti všech léčivých přípravků obsahujících látky z téže skupiny (koxiby). Toto přehodnocení je zaměřeno na rizika vzniku srdečních a cévních komplikací a jeho cílem je objasnit, zda je třeba změnit podmínky, za jakých jsou léčivé přípravky s obsahem koxibů registrovány a používány a zda není potřebné provést k ověření bezpečnosti další klinické studie.

V ČR nyní lze na základě platné registrace používat následující léčivé přípravky obsahující koxiby:

- Arcoxia (etorikoxib)
- Celebrex, Onsenal (celekoxib)
- Bextra, Kudeq (valdekoxib)
- Dynastat, Rayzon (parekoxib)

Přípravky Vioxx a Ceoxx byly staženy z trhu na žádost držitele rozhodnutí o registraci kvůli zvýšenému riziku vzniku závažných tromboembolických příhod v průběhu studie APPROVe (informace zveřejněna v FI 11/2004). Není zatím zcela jasné, zda tato recentní data lze vztáhnout i na ostatní látky ze skupiny koxibů. Koxiby je však nutné používat v souladu se závěry celoevropského přehodnocení (viz Koxiby a riziko gastrointestinálních, kardiovaskulárních a kožních nežádoucích účinků). Text příslušného upozornění v Souhrnu údajů o přípravku pro přípravky obsahující koxiby podle závěrů přehodnocení je následující:
Selektivní inhibitory COX-2 (koxiby) neovlivňují funkci krevních destiček, tudíž nejsou náhradou kyseliny acetylsalicylové při profylaxi kardiovaskulárních trombo-embolických onemocnění. Jelikož koxiby neinhibují agregaci krevních destiček, neměla by se přerušovat antiagregační terapie (např. kyselina acetylsalicylová) a je-li indikována, měla by být zvážena u pacientů s rizikem nebo anamnézou kardiovaskulárních nebo jiných trombotických příhod (anamnéza infarktu myokardu, anginy pectoris, ischemické choroby srdeční, aterosklerotické choroby srdeční, CVA, cerebrální ischemie, chirurgická transplantace koronárního bypassu nebo chirurgický zákrok v oblasti periferních cév).

Více informací o aktuálních zněních SPC přípravků obsahujících koxiby lze nalézt na webových stránkách Evropské lékové agentury www.emea.eu.int.

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme všem autorům, kteří pro náš bulletin připravovali články v roce 2004 jmenovitě:
doc. MUDr. Jaromír Bystroň, CSc., MUDr. Jan Haber, CSc., MUDr. Jiří Heráček, prof. MUDr. Jiří Horák, CSc., MUDr. Jan Chlumský, CSc., MUDr. Debora Karetová, CSc., doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., MUDr. Eva Medová, prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc.

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 Alušíková, CSc.
Odborní redaktoři: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková
Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.
Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; Doc. MUDr. J. Haber, CSc., VFN; MUDr. J. Lyer, 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. 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 adrese SÚKL (www.sukl.cz).

ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101