NIHIL NOCERE

FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE

Měsíčník pro lékaře a farmaceuty

9

2005

Obsah:

Léčba akutního klimakterického syndromu 1

Prohlášení SÚKL k průběhu přehodnocování bezpečnosti používání konvenčních nesteroidních antirevmatik..... 4

LÉČBA AKUTNÍHO KLIMAKTERICKÉHO SYNDROMU

Akutní klimakterický syndrom je součástí rozsáhlejší symptomatologie klimakteria, stavu vyvolaného přirozeným nebo iatrogením poklesem produkce ovariálních steroidů, zejména estrogenů. Podstatou syndromu jsou vegetativní změny vedoucí k vasomotorickým a psychickým obtížím, které se individuálně výrazně liší jak svou kvalitou, tak intenzitou. Nejčastějšími příznaky jsou návaly, pocení, závratě, bolesti hlavy, parestézie, palpitace, stenokardie, neklid, nesoustředění, poruchy spánku, poruchy nálady. Syndrom vzniká náhle (zejména po chirurgické kastraci) nebo pozvolna (u spontánní menopauzy během měsíců). U většiny žen akutní klimakterický syndrom ustoupí spontánně do 2 let, může však trvat i déle než 5 let. V případech, kdy syndrom výrazně snižuje kvalitu života ženy, je indikována jeho léčba. Souběžně s nastupujícím akutním klimakterickým syndromem u části žen s dělohou se mění cyklicita a síla menstruačního krvácení. Cílem léčby akutního klimakterického syndromu je eliminace jeho nejzávažnějších projevů v rovnováze s riziky, která léčba přináší. U některých léčebných modalit (hormonální substituční terapie, substituce gestageny, hormonální antikoncepce) lze současně léčit či předcházet nepravidelnému děložnímu krvácení. Léčba a prevence organicko-metabolického syndromu nejsou námětem tohoto sdělení.

Hormonální substituční terapie (HRT)

Estrogeny mohou být podávány perorálně, transdermálně, perkutánně, intranasálně, subkutánně nebo lokálně (vaginálně). Terapeutická denní dávka je 1-2 mg estradiolu (estradiolvalerát, 17β -estradiol) nebo 0,30-0,625 mg konjugovaných estrogenů perorálně. Ekvivalentní je forma aplikovaná jednou nebo dvakrát týdně ve formě transdermálního terapeutického systému (TTS) uvolňujícího dle přípravku 25-50 µg estradiolu denně nebo jedenkrát denně ve formě gelu (dávka 2,5 g obsahuje 1,5 mg estradiolu). V případě nutnosti (individualizace léčby) lze použít až dvojnásobné dávky. Subkutánní depotní aplikace 25 mg estradiolu zajišťuje po dobu 6 měsíců kontinuální uvolňování dávky odpovídající 50 µg transdermální aplikace. Dávce 2 mg estradiolu perorálně odpovídá 0,625 mg konjugovaného estrogenu perorálně nebo 50 µg estradiolu transdermálně. Stejný efekt přináší intranasální aplikace 300 µg denně, která však na rozdíl od předchozích aplikačních režimů pracuje na základě jednorázové aktivace estrogenních receptorů.

Aplikační režimy spočívají v podávání estrogenů kontinuálně nebo cyklicky. Estrogeny stimulují růst buněk endometria, proto u žen s dělohou musí být podávány v kombinaci s gestageny. Podávání neoponovaných estrogenů je spojeno s vyšším rizikem vzniku karcinomu endometria. Gestageny jsou podávány kontinuálně nebo sekvenčně 10-14 dní v druhé polovině cyklu s kontinuální či cyklickou terapií estrogeny.

Trendem v podávání jsou individualizace léčby vycházející ze zkušeností lékaře a precizní znalosti interakcí hormonálních složek obsažených v léčivech a minimalizace dávek a délky podávání.

V hormonální terapii akutního klimakterického syndromu pro premenopauzální ženy volíme substituci gestageny, intrauterinní hormonální systém a nízkodávkovou monofázickou kontracepci. V perimenopauze přecházíme nejprve na gestagenně dominantní kombinovanou sekvenční HRT. Sekvenční podávání gestagenů je spojeno s pravidelným menstruačním krvácením. Při snaze o zachování cyklu se řídíme přáním pacientky, dobou podávání substituční terapie a věkem pacientky. Někdy je za hraniční pro podávání sekvenčních přípravků udáván věk 54 let. Později v postmenopauze přecházíme na kombinovanou kontinuální terapii estrogeny i gestageny. Ta je též lékem volby u postmenopauzálních žen, které dosud HRT neužívaly. Čistě estrogenní terapie (ERT) je substitucí volby pro ženy bez dělohy a bez anamnézy endometriózy. Transdermální podání preferujeme při nesnášenlivosti perorální aplikace, alteraci jaterních funkcí, hypertriglyceridémii, diabetes mellitus a stavech po trombózách (některými autory považováno za absolutní kontraindikaci). Preference neperorálních forem je dána vynecháním first-pass efektu perorálního podání a z toho vyplývajícího nižšího zatížení jaterní buňky, vyšší biologickou dostupností účinné látky, dosažením dlouhodobě vyrovnaných hladin estrogenů a fyziologického poměru estradiol/estron[3,4]/.

Kontraindikací podání HRT je nejasné krvácení z rodidel, suspektní nebo prokázaná estrogen-dependentní neoplazie (např. karcinom prsu), neléčená hyperplazie endometria, současné či nedávné tromboembolické onemocnění, těžká aktivní hepatopatie, porfyrie.

Mezi nezávažné komplikace HRT, často způsobené chybnou dávkou estrogenu nebo volbou gestagenu, patří napětí prsů, lýtek, zvýšení chuti k jídlu, změny nálady či nepravidelné krvácení děložní. Mezi závažná rizika patří v léčbě akutního klimakterického syndromu riziko tromboembolické nemoci. Uváděno je relativní riziko (RR) od 1,4 do 4,0.

Často diskutované zvýšení rizika karcinomu prsu není pro léčbu akutního klimakterického syndromu, málokdy přesahující délku 5 let, významné. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer uveřejnila v roce 1997 reanalýzu 51 epidemiologických studií (52 705 žen s karcinomem, 108 411 zdravých žen) a zjistila RR při užívání do 5 let 1,023/rok, nad 5 let pak RR 1,35. Za 5 let po vysazení HRT nezávisle na délce užívání je RR 1,0[1]/. Ani recentní studie WHI (Women´ s Health Initiative) nepřinesla odlišné výsledky[4,5]/. To znamená, že ze skupiny 1000 žen, lečených HRT po dobu 5 let onemocní karcinomem prsu o 6 žen více, než ve skupině neléčených.

Substituce gestageny

Premenopauza a perimenopauza jsou mimo jiné charakterizovány relativním nebo absolutním nedostatkem progesteronu. Podáváním gestagenů lze dosáhnout omezení příznaků klimakterického syndromu i kontroly menstruačního cyklu.

Progesteron a jeho analoga (čisté progestiny: medroxyprogesteronacetát, hydroxyprogesteron, dydrogesteron) mají jistou

androgenní aktivitu, ale nižší než deriváty 19-nortestosteronu (norethisteron, levonorgestrel, lynestrenol). Přirozený progesteron lze užívat v dávce 100 mg 2-3x denně, dydrogesteron 5-10 mg 2x denně od 17. do 26. dne cyklu respektive od 11. do 25. dne cyklu. Nejdéle používaný syntetický čistý progestin medroxyprogesteronacetát má nízkou androgenní a anabolickou aktivitu. Aplikuje se intramuskulárně jedenkrát za 3 měsíce s využitím jeho antikoncepčního účinku nebo perorálně v dávce 2,5-10 mg denně od 16. do 26. nebo od 20. do 25. dne cyklu. V dávce 5 mg 2x denně je možné k regulaci menstruačního cyklu použít rovněž norethisteron nebo lynestrenol, je však nutno počítat s určitým estrogenním a androgenním účinkem těchto syntetických progestinů.

Nitroděložní hormonální systém

Vynikající kontrolu proliferace endometria vykazuje nitroděložní tělísko s levonorgestrelem. Klasický antikoncepční účinek nitroděložního tělíska tvaru T je zde obohacen o uvolňování 20 µg levonorgestrelu denně z reservoáru ve svislém raménku tělíska. Dávka hormonu vydrží 5 let. Pro perimenopauzální ženy je podstatné, že k supresi ovulace by u většiny z nich došlo až od dávky 50 µg levonorgestrelu denně. Většinou tedy nedochází ke snížení hladiny estradiolu. Tento systém je schopen regulovat nepravidelné krvácení. Po vyhasnutí funkce ovarií díky ochraně endometria umožňuje podávání ERT i u žen s dělohou. Z nežádoucích účinků je nutno zmínit přechodné špinění a nepravidelné krvácení, edémy, bolesti hlavy, citlivost prsů a bolest v podbřišku. Mohou se objevit funkční ovariální cysty, které jsou také kontraindikací užití systému[6]/.

Nízkodávkovaná hormonální antikoncepce

U perimenopauzálních žen bez kontraindikace k podání antikoncepce (kouření, obezita, hypertenze, vrozená porucha prokoagulační, těžká aktivní hepatopatie) je vhodné použít nízkodávkované monofázické kontracepční přípravky. Tyto přípravky udržují pravidelný cyklus se slabými pseudomenstruacemi, zlepšují projevy klimaktérického syndromu a mají protektivní vliv na kostní hmotu. Jejich rizika v oblasti trombembolické nemoci jsou srovnatelná s HRT.

Tabulka 1. Léčivé přípravky HRT registrované v ČR (včetně registrace bez dovozu)

Estradiol pro transdermální podání	Climara 50, 100+ emp
- 7denní	Dermestril-septem 25, 50, 75 emp-
2 x týdně	Estraderm TTS 25, 50, 100 emp
	Estraderm MX 25, 50, 100 emp
	Dermestril 25, 50, 100 emp
	Systen 25, 50 emp
	Estrahexal 25, 50, 100 emp
	Estradot 25, 37.5, 50, 75, 100 emp+
	Estragest TTS+
- denně	Oestrogel gel
	Divigel 0,1%+
Estradiol pro transdermální podání oponovaný gestageny	
norethisteron	Systen sequi emp, Estracomb TTS,
	Estalis sequi 50/140, 50/250 emp
	Systen conti emp, Estalis 50/140, 50/250 emp
levonorgestrel	Fem7 Combi emp+
Konjugované estrogeny	Premarin 0.3, 0.45, 0.625, 1.25 mg tbl obd
Konjugované estrogeny oponované medroxyprogesteronacetátem	
	Premella 2.5, Premella 5 cps, Cyclo-Premella cps+
	Premia 0.3, 0.45 tbl +
Estradiol	Estrofem 1, 2 mg tbl
	Estrimax tbl
Estradiol (E2) nebo estradiolvalerát (EV) oponovaný gestageny	
E2 + norethisteron	Novofem tbl, Triaklim tbl +, Trisequens tbl +,
	Kliogest tbl, Kliane tbl, Pausogest tbl
	Activelle tbl
EV + MPA	Divina tbl, Diviseq tbl
	Indivina $^1/_2$, 5, 1/5, 2/5 tbl
EV + cyproteronacetát	Climen tbl
E2 + dydrogesteron	Femoston conti tbl
	Femoston 2/10, 2/20 tbl
E2 + norethisteron	Trisequens tbl, Triaklim tbl
EV + dienogestum	Klimodien tbl
EV + levonorgestrel	Klimonorm tbl, Cyclo-Menorette tbl
Estradiol depotní subkutánní	Riselle 25 mg impl
Estradiol intranasální spray	Octodiol spray
Tibolon	Livial tbl

STEARs (Selective Tissue Estrogen Activity Regulators, selektivní regulátory tkáňové estrogenní aktivity)
Jediným zástupcem této nově konstituované skupiny dříve označované jako tkáňově specifická HRT nebo gonadomimetika je tibolon. Tibolon je strukturálně příbuzný progestinům odvozeným z 19-nortestosteronu, které se používají v perorální antikoncepci. Jeho aktivní metabolity 3a-OH a 3b-OH tibolon mají účinek estrogenní, Δ-4 ketoizomer má progestagenní a androgenní efekt. Působí přímo na hormonální receptory a ovlivňují aktivitu enzymatických procesů, které v cílových tkáních určují hladiny vlastních aktivních estrogenů. Tyto procesy jsou do jisté míry selektivní. To znamená, že v každé tkáni je upřednostňována tvorba jiného metabolitu. Také účinek na enzymatické procesy je rozdílný. Inhibice sulfatázy je silná v prsu, střední v endometriu (přispívající k antiestrogennímu účinku) a nulová v kosti (umožňující silný estrogenní vliv). Hydroxymetabolity působí na cévní systém, poševní systém a kost podobně jako estrogen. Klinické studie prokazují pozitivní estrogenní vliv tibolonu na návaly horka. V preklinických studiích tibolon zvyšuje diferenciaci buněk a stimuluje apoptózu normálních buněk prsu.
V doporučované dávce 2,5 mg denně tibolon potlačuje vasomotorické obtíže. Zlepšuje náladu i libido. Upravuje vaginální atrofii. Působí protektivně na kostní hmotu a to i v dávce 1,25 mg denně. Jen málo ovlivňuje endometrium a významně nezvyšuje proliferaci epiteliálních buněk prsu. Je lékem volby pro ženy s anamnézou endometriózy a nežádoucích účinků konvenční HRT[3,6]/.

SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator)
Selektivní modulátory estrogenních receptorů zastoupené v praxi raloxifenem jsou zcela nevhodné pro ženy s akutním klimakterickým syndromem. Jeho příznaky naopak prohlubují. Raloxifen je určen k prevenci a léčbě osteoporózy u žen bez příznaků akutního klimakterického syndromu.

Fytoestrogeny
Fytoestrogeny jsou nesteroidní rostlinné složky schopné vyvolávat estrogenní efekt. Obvykle se rozdělují na isoflavony (daidzein, genistein, biochanin A, formononetin, glycitein), lignany (secoisolariciresinol-diglucosid, matairesinol - prekursory savčích lignanů enterodiolu a enterolactonu) a kumestany.
Epidemiologická sledování asijských žen, jejichž strava celoživotně obsahuje velké množství fytoestrogenů ukázala výrazně nižší výskyt akutního klimakterického syndromu, osteoporózy, ale také civilizačních chorob včetně karcinomu prsu. Souvislost mezi spotřebou sóji bohaté na isoflavony a snížením rizika karcinomu prsu je patrná, nicméně je velmi závislá na věku, ve kterém byl příjem sóji zahájen. Naproti tomu jsou sojové isoflavony schopny indukovat růst nádorových buněk prsu u kastrovaných athymických myší. Sojové isoflavony v kombinaci se sojovými proteiny působí pozitivně na lipidový profil, ale izolované isoflavony tuto vlastnost postrádají. Fytoestrogeny stimulují aktivitu osteoblastů. Ovšem údaje o vlivu na kostní obrat jsou velmi nekonzistentní od nulového ovlivnění po mírné snížení kostního obratu.
Snížení frekvence a síly návalů jako hlavního příznaku akutního klimakterického syndromu je při využívání fytoestrogenů ale srovnatelné s placebem s účinností 30-35 %.
Hlavním zdrojem fytoestrogenů je sója. U nás se v přírodě vyskytují nejvíce v červeném jeteli a vojtěšce v době květu a v jejích naklíčených semenech. Důležitým zdrojem jsou různé druhy ploštičníku, červená vinná réva, obilniny, rýže, jahody, rybíz, česnek, lékořice a datle[2,7]/.
Kromě jediného přípravku z ploštičníku hroznatého jsou všechny u nás dostupné přípravky s fytoestrogeny registrovány pouze jako potravinové doplňky. Nemusí tedy prokazovat svoji účinnost a bezpečnost pro estrogensenzitivní tkáně, ale pouze zdravotní nezávadnost.

Včelí přípravky
Jsou vyrobeny z pylů nebo mateří kašičky. Účinnou látkou jsou opět fytoestrogeny. V doporučených dávkách jsou tyto přípravky neškodné, ale jejich účinnost je opět blízká placebu.

Další léčebné modality
V případech klimakterického syndromu spojeného s hypertenzí a migrenózními bolestmi hlavy je třeba adekvátně kontrolovat hypertenzi.
U dominujících psychických obtíží lze na doporučení odborníka použít psychofarmaka. I tak silné léky, jakými jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), však dosahují pouze asi 60% účinku. Alkaloidy beladony se již dnes považují za obsoletní léčbu. Psychofarmaka s sebou přinášejí řadu závažných rizik, která by měla být převážena přínosem pro danou pacientku.
Data o určité účinnosti, opřená však pouze o drobné studie, existují pro danazol, megestrol acetát, gabapentin (antikonvulsivum), propranolol či vitamin E.
Reflexní elektroanalgézie, lázeňská léčba a obecná úprava životosprávy jsou možnými terapeutickými prvky, které napravují nedostatky v životosprávě a životním stylu. Zejména

Tabulka 2. Doplňky stravy a léčivé přípravky s fytoestrogeny na našem trhu

Doplňky stravy vhodné u akutního klimakterického syndromu	
Extrakt ze sójových klíčků	Isofem Plus
Sójový extrakt	Isoflavone
Sójový extrakt a extrakt z červeného jetele	Estrovone, Femiwel
Extrakt z červeného jetele	Menoflavon
Mateří kašička, květní a fermentovaný pyl	Sarapis, Ambrosie H, Melbromenox, Melbrosia
Cimicifugae extractum siccum	Menofem (registrovaný léčivý přípravek), GS Merilin
Vícesložkové směsi	Estromenox, Medamenox, Soja Plus, HRT bylinný, Meno - balance, Menobiol, Tofupil, Menopausal formula, Klimenol
Přípravky kombinované s minerály a vitamíny (Ca, vitamin D, K)	
Bonelit, Estromineral, Femikalk, Isoflavony	

nedostatek tělesné aktivity může být příčinou intenzivnějších projevů řady příznaků, které řadíme do akutního klimakterického syndromu.

Závěr

Nejúčinnější léčbou akutního klimakterického syndromu je léčba hormonální. Při dodržení všech kontraindikací a pravidel podávání se jedná o relativně bezpečnou formu. Vždy by měla být maximálně individualizovaná, s použitím co nejnižších dávek a trvající indikovanou dobu. Ostatní alternativní léčby zastoupené především fytoestrogeny nemají dostatek studií prokazujících u těchto volně prodejných doplňků stravy proklamovanou bezpečnost. Jejich účinnost v léčbě akutního klimakterického syndromu je blízká placebu.

Literatura

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy. Lancet, 1997, 350: 1047-59.
2. Dunacan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-oestrogens. Best Pract Research Clin Endocrin Metab 2003, 17, 2: 253-71.
3. Fait T. Individualizace hormonální substituční terapie. Postgraduální medicína, 2003, 2, 5: 144-9.
4. Fait T, Vokrouhlická J, Vrablík M, Jeníček J. Současné postavení hormonální substituční terapie. Čas lék čes 2004, 143, 7: 447-52.
5. Genazzani AR, Gambacciani M. A personal initiative for women´ s health: to chalange the WHI. Gynecol Endocrinol, 2002, 16: 255-57.
6. Jeníček J. Hormonální substituční terapie a klimakterium. Praha, Grada, 2001, s.101.
7. Speroff L. The million women study and breast cancer. 2003, Maturitas, 46, 1, p. 1-16.
8. Warren MP, Shortle B, Dominquez JE. Use of alternative therapies in menopause, Best Pract Research Clin Obstet Gynaecol, 2002, 16, 3: 411-48.
9. Writing Group for Women´ s Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women´ s Health Initiative randomized controlled trial, JAMA, 2002, 288 (3), p. 321-33.

PROHLÁŠENÍ SÚKL K PRŮBĚHU PŘEHODNOCOVÁNÍ BEZPEČNOSTI POUŽÍVÁNÍ KONVENČNÍCH NESTEROIDNÍCH ANTIREVMATIK

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMEA) posoudil dostupné údaje o kardiovaskulární bezpečnosti konvenčních (neselektivních) nesteroidních antirevmatik (NSA), včetně klinických a epidemiologických studií. Zhodnocení bezpečnosti konvenčních NSA bylo zahájeno na žádost Evropské komise v červnu 2005.

Při používání konvenčních NSA je třeba vzít v úvahu následující skutečnosti:

- Konvenční NSA jsou široce užívané účinné léky pro léčbu artritidy a jiných bolestivých stavů.
- Jejich předepisování musí být založeno na všeobecném bezpečnostním profilu jednotlivých NSA tak, jak je uvádí jednotlivé Souhrny údajů o přípravcích (např. možné riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků). Rovněž musí být brány v úvahu individuální rizikové faktory každého pacienta.
- Všichni pacienti by však měli užívat co nejnižší účinné dávky NSA po co nejkratší dobu nutnou ke zvládnutí příznaků.

CHMP dále hodnotí dostupné údaje o gastrointestinální bezpečnosti a závažných kožních reakcích všech NSA. Zveřejnění souhrnného názoru na různé bezpečnostní aspekty NSA je očekáváno v září 2005.

Poznámky:

1. V tomto hodnocení byly zahrnuty následující konvenční NSA (vázané na předpis i volně prodejné): diklofenak, etodolak, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, meloxikam, nabumeton, naproxen a nimesulid.
2. Při předchozím hodnocení (viz FI 1/2005) bylo zjištěno zvýšené riziko trombotických kardiovaskulárních nežádoucích účinků jako je srdeční infarkt nebo cévní mozková příhoda u selektivních COX-2 inhibitorů (koxibů) - např. u celekoxibu, etorikoxibu, lumirakoxibu a parekoxibu. Proto byla revidována doporučení pro jejich užívání. Tato doporučení pro užívání koxibů, vydaná v červnu 2005, zůstávají nadále v platnosti.

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; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; Doc. 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