

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

19.

LIEČBA CHRONICKEJ VÍRUSOVEJ HEPATITÍDY B a C

A. ÚVOD

Chronické vírusové hepatitídy B a C predstavujú závažný medicínsky, ekonomický, sociálny a etický problém. Na prevenciu a liečbu týchto chorôb a ich následkov sa celosvetovo aj v našich podmienkach vynakladajú nemalé materiálne a finančné prostriedky. Vzhľadom na odbornú a ekonomickú náročnosť diagnostiky, monitorovania a liečby boli chronické vírusové hepatitídy už v minulosti predmetom odborného usmernenia formou metodických listov Ústrednej komisie pre racionálnu farmakoterapiu a liekovú politiku Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (3, 5), ako aj odborných usmernení o ich laboratórnej diagnostike a sledovaní (9).

Pokrok v oblasti liečby chronických vírusových hepatitíd prišiel v poslednom období viaceré nové, vedecky doložené poznatky a zmeny štandardných postupov - prehodnotenie doterajších terapeutických schém s interferénom alfa, najmä dávkovania interferónu, presadenie kombinovanej liečby hepatitídy C interferénom alfa s ribavirínom, uvedenie interferónov s dlhým biologickým polčasom (interferóny nadviazané na molekulu polyetylén glykolu - pegylované interferóny, peginterferóny), poznatky o účinnosti, bezpečnosti a prospešnosti lamivudínu - a ich celosvetovú akceptáciu ako nového štandardu terapie. Tieto zmeny si vyžadujú racionálne zavedenie do praxe aj v našich podmienkach a zohľadnenie farmakoekonomických aspektov liečby. Racionálne využitie aktuálnych poznatkov predstavuje zvýšenie kvality terapeutického procesu, jeho prospešnosti (pomer cena/prínos), čo znamená aj šetrenie a racionálne využívanie vynakladaných finančných prostriedkov. Tieto skutočnosti boli príčinou predkladanej inovácie predchádzajúcich metodických usmernení.

B. CHRONICKÁ HEPATITÍDA B

I. Indikácie na liečbu

1. Trvale alebo intermitentne zvýšená aktivita ALT v posledných 6 mesiacoch pred začatím liečby.
2. Pozitivita HBsAg v sére trvajúca minimálne 6 mesiacov a pozitivita HBeAg.
3. V prípade negativity HBeAg (pri infekcii HBeAg - negatívnym mutantom vírusu) replikácia vírusu potvrdená vyšetrením HBV DNA v sére.
4. Nález chronickej hepatitídy v punktáte pečene (výsledok nie starší ako 1 rok), pokiaľ nie je vykonanie biopsie pečene kontraindikované. V prípade, že biopsiu nemožno vykonať, alebo ak pacient biopsiu pečene odmieta, návrh na liečbu posudzuje indikujúci lekár individuálne.
5. Vek 18 až 65 rokov. Mimo tohto rozmedzia sa indikácia zvažuje individuálne.

II. Terapeutický postup

1. *Lamivudín* podávame v dávke 100 mg denne per os dlhodobo, najmenej počas jedného roka. Ukončenie podávania lamivudínu sa zväží po dosiahnutí normalizácie ALT, sérokonverzie HBeAg/anti-HBe, resp. negativity HBV DNA v sére.
2. *Interferón alfa* podávame v dávke 9 - 10 MIU subkutánne 3 razy týždenne po dobu 24 týždňov.

Poznámky:

- a. Návrh liečebného postupu u **prvoliečených pacientov** (*lamivudín* alebo *interferón alfa*) zvolí indikujúci lekár po zvážení očakávanej prospešnosti a možných rizík liečby u konkrétneho pacienta.
- b. Pri **vysokej aktivite** choroby (ALT viac ako 5-násobok hornej hranice normy) je indikovaný *lamivudín*.
- c. Pri používaní uvedených liečiv treba rešpektovať **zásady bezpečnosti a kontraindikácie** ich podávania, u žien osobitne vo vzťahu k novej gravidite.

III. Postup u „problémových“ pacientov

1. Pri chronickom nosičstve HBV s trvalo **normálnou aktivitou sérových aminotransferáz** u inak zdravých osôb sa v súčasnosti medikamentová liečba neodporúča. Dispenzarizáciu týchto pacientov upravuje odborné usmernenie (9).
2. U pacientov s **mierne zvýšenou aktivitou aminotransferáz** (ALT v sére menej ako 1,5 - násobok hornej hranice referenčného rozmedzia) sa liečba zvažuje prísne individuálne.
3. U pacientov, ktorí **neodpovedali na prvú liečbu interferénom alfa**, a u pacientov, u ktorých vznikol po liečbe *interferénom alfa* **relaps**, sa odporúča liečba *lamivudínom* alebo opakovaná liečba vyššími dávkami *interferónu alfa*.
4. Pri infekcii **HBeAg-negatívnym mutantom** vírusu u pacientov, ktorí sú liečení *interferénom alfa*, sú opodstatnené vyššie dávky *interferónu alfa*.
5. Liečba *lamivudínom* alebo *interferénom alfa* je indikovaná aj u pacientov s **glomerulonefritídou** spojenou s infekciou HBV v štádiu replikácie vírusu (pozitivita HBeAg alebo HBV DNA v sére), a to aj bez splnenia kritérií B.I.1 a B.I.4.
6. U pacientov so závažnými **pridruženými chorobami**, s **poruchami imunity** alebo s **prítomnosťou orgánovošpecifických protilátok** liečbu individuálne zväží indikujúci lekár s prihliadnutím na pravdepodobnosť liečebného efektu, na prognózu základnej choroby a na možné komplikácie liečby.
7. U pacientov **po transplantácii** pečene a iných orgánov a tkanív sa pri profylaxii a liečbe chronickej hepatitídy B používa *lamivudín*.
8. U osôb so **syndrómom závislosti** na omamných látkach sa liečba pri splnení podmienok uvedených v bode B.I indikuje po preukázaní abstinencie trvajúcej aspoň 6 mesiacov, resp. na základe vyjadrenia psychiatra, ktorý má abstijnúceho pacienta vo svojej starostlivosti. Vyjadrenie má obsahovať záver o aktuálnych predpokladoch spolupráce pacienta pri liečbe.

9. Pri **dekompensovanej cirhóze pečene** je liečba *interferónom alfa* zvyčajne kontraindikovaná. Podávanie *lamivudínu* je indikované pri splnení ostatných indikačných kritérií a pri neprítomnosti závažných kontraindikácií liečby.

IV. Monitorovanie liečby

1. V priebehu liečby – raz mesačne:

- klinický stav (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie),
- krvný obraz (v prvom mesiaci aj po týždni a po 2 týždňoch od začiatku liečby),
- protrombínový čas,
- biochemické ukazovatele (v prvom mesiaci aj po týždni a po 2 týždňoch od začiatku liečby),
- pred plánovaným ukončením liečby *lamivudínom* a pri ukončení liečby *interferónom alfa*: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe a HBV DNA.

2. Po ukončení liečby – v 2-mesačných intervaloch minimálne 6 mesiacov od ukončenia liečby:

- klinický stav (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie),
- krvný obraz,
- biochemické ukazovatele,
- po 6 mesiacoch od ukončenia liečby: HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe a HBV DNA.

V. Úpravy dávkovania a trvania liečby

1. Ak sa počas liečby *interferónom alfa* vyskytnú závažné nežiaduce účinky alebo zmeny sledovaných laboratórnych parametrov (pozri bod D), najmä leukopénia a trombocytopénia, je potrebné včas zväziť zodpovedajúce zníženie dávkovania, prípadne prerušenie alebo ukončenie liečby (**tab. 1**).

C. CHRONICKÁ HEPATITÍDA C

I. Indikácie na liečbu

1. Trvale alebo intermitentne zvýšená aktivita ALT v sére v posledných 6 mesiacoch pred začatím liečby.
2. Dôkaz replikácie HCV (prítomnosť HCV RNA v sére).
3. Nález chronickej hepatitídy v punktáte pečene (výsledok nie starší ako 1 rok), pokiaľ nie je vykonanie biopsie pečene kontraindikované. V prípade, že biopsiu nemožno vykonať, alebo ak pacient biopsiu pečene odmieta, návrh na liečbu posudzuje indikujúci lekár individuálne.
4. Vek 18 až 65 rokov. Mimo tohto rozmedzia sa indikácia zvažuje individuálne.

II. Terapeutický postup

1. Štandardnou liečbou je **kombinácia interferónu alfa** v dávke 3 MIU subkutánne 3 razy týždenne a *ribavirínu* podávaného perorálne v dávke 800 – 1 200 mg denne (podľa hmotnosti pacienta) rozdelenej do dvoch dávok (ráno a večer) počas jedla (**tab. 2**). Vzhľadom na predpoklad, že v našich podmienkach – tak ako inde v Európe – prevláda infekcia genotypom 1, odporúčané trvanie liečby je 48 týždňov. V prípade, že ide o infekciu iným genotypom HCV (dôkaz sérologickým vyšetrením), liečba trvá 24 týždňov.

2. Novým štandardom sa stáva **kombinácia peginterferónu alfa** a *ribavirínu*. Dávkovanie *ribavirínu* je rovnaké ako v predchádzajúcom bode (C.II.1.). Odporúčané dávkovanie závisí od druhu *peginterferónu alfa*:

- pri *peginterferóne alfa-2b* je 1,5 µg/kg hmotnosti pacienta 1 raz týždenne (**tab. 3**),
 - pri *peginterferóne alfa-2a* je dávka 180 µg 1 raz týždenne.
3. **Monoterapia interferónom alfa** alebo *peginterferónom alfa* je indikovaná, ak je kontraindikované podávanie *ribavirínu*. Odporúčané dávkovanie závisí od druhu *peginterferónu alfa*:
- pri *peginterferóne alfa-2b* je 0,5 – 1,0 µg/kg hmotnosti pacienta 1 raz týždenne po dobu 24 týždňov,
 - pri *peginterferóne alfa-2a* je dávka 180 µg 1 raz týždenne po dobu 24 týždňov.

Odporúčané dávkovanie *interferónu alfa* v monoterapii je 3 MIU 3 razy týždenne. Odporúčané trvanie liečby je 1 rok (HCV genotyp 1), resp. 24 týždňov (iné genotypy HCV).

Poznámky:

- a. V súčasnosti je dostatok údajov, ktoré svedčia o vyššej účinnosti i bezpečnosti podávania *peginterferónu alfa* v porovnaní s doteraz používanými liekovými formami. Ukazuje sa, že i prospešnosť liečby touto formou *interferónu alfa* (pomer cena/prospech) je výhodnejšia. Pri potvrdení predpokladanej ekonomickej výhodnosti by sa mal *peginterferón alfa* podávať namiesto *interferónu alfa* vo všetkých uvedených štandardných indikáciách.
- b. Liečba *interferónom alfa* sa považuje za vhodnú aj v prípade **akútnej hepatitídy C**.
- c. Pri používaní uvedených liečiv treba rešpektovať **zásady bezpečnosti a kontraindikácie** ich podávania, u žien osobitne vo vzťahu k novej gravidite.

III. Postup u „problémových“ pacientov

1. U pacientov s **trvale normálnou aktivitou aminotransferáz** nastáva zriedka odpoveď na liečbu, a preto sa všeobecne neodporúča. Prípadná indikácia by sa mala opierať o histologické určenie aktivity hepatitídy, charakteru a štádia fibrózy.

2. U pacientov s **normálnou alebo mierne zvýšenou aktivitou aminotransferáz** sa indikácia liečby zvažuje na základe histologického určenia aktivity, štádia a charakteru fibrózy.

3. U pacientov, ktorí **neodpovedali na monoterapiu interferónom alfa** alebo u ktorých vznikol **relaps po monoterapii**, sa odporúča opakovať liečbu kombináciou *interferónu alfa*, resp. *peginterferónu alfa* s *ribavirínom* podľa vyššie uvedenej schémy (C.II.1 resp. C.II.2).

4. U osôb, ktoré už **boli liečené kombinovanou liečbou**, prichádza do úvahy opakovaná liečba vyššími iniciálnymi dávkami *interferónu alfa* alebo liečba *peginterferónom alfa* v kombinácii s *ribavirínom*, prípadne liečba iným antivírusovým prípravkom.

5. Liečba je opodstatnená aj u pacientov s **chorobami obličiek s predpokladaným vzťahom k infekcii HCV** (dôkaz replikácie vírusu – pozitívita vyšetrenia HCV RNA), a to aj pri chýbaní príznakov chronickej hepatitídy C, ktoré by spĺňali vyššie uvedené kritériá (u týchto pacientov často nie je možné dokázať protilátky anti-HCV vzhľadom na poruchu ich tvorby a aktivita aminotransferáz v sére môže byť v medziach normy).

6. Pri iných **extrahepatálnych prejavoch** infekcie HCV indikácia liečby nie je nateraz jednoznačne prijatá. Je potrebné ju zvažovať individuálne. Za indikovanú sa považuje liečba u pacientov s **esenciálnou zmiešanou kryoglobulinémiou**, ako aj pri **porphyria cutanea tarda** s dôkazom prítomnosti HCV RNA v sére.

7. U pacientov s **inými závažnými chorobami, s poruchami imunity** alebo s **prítomnosťou orgánovošpecifických protilátok**

Tabuľka 1. Odporúčania na modifikáciu dávkovania pri výskyte leukopénie a trombocytopénie pri terapii chronickej hepatitídy B *interferónom alfa*

Laboratórna hodnota	Redukovať dávku <i>interferónu alfa</i> na 50 %	Prerušit', resp. ukončiť podávanie <i>interferónu alfa</i>
Neutrofilné leukocyty	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocyty	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l

Tabuľka 2. Dávkovanie *ribavirínu* podľa hmotnosti pacienta

Hmotnosť pacienta	< 65 kg	65 – 85 kg	> 85 kg
Ribavirín	800 mg	1000 mg	1200 mg

Tabuľka 3. Dávkovanie *peginterferónu alfa-2b* podľa hmotnosti pacienta pri kombinovanej liečbe chronickej hepatitídy C

Hmotnosť pacienta	< 65 kg	65 – 75 kg	76 – 85 kg	> 85 kg
Interferón alfa-2b	80 µg	100 µg	120 µg	150 µg

liečbu individuálne zväzí indikujúci lekár s prihliadnutím na pravdepodobnosť liečebného efektu, na prognózu základnej choroby a na možné komplikácie liečby.

8. U **hemodialyzovaných pacientov**, u ktorých je *ribavirín* kontraindikovaný, prichádza do úvahy len monoterapia *interferónom alfa* s jeho podávaním po hemodialýzach (u týchto pacientov má opodstatnenie aj terapia pri nízkej alebo normálnej aktivite aminotransferáz).

9. Liečba hepatitídy C **po transplantácii** pečene a iných orgánov a tkanív je predmetom klinických štúdií. Liečba *interferónom alfa* je kontraindikovaná.

10. Liečba sa neodporúča u osôb so **syndrómom závislosti** na omamných látkach. Indikovať ju možno po preukázaní abstinencie trvajúcej aspoň 6 mesiacov, resp. na základe vyjadrenia psychiatra, ktorý má abstínujúceho pacienta vo svojej starostlivosti. Vyjadrenie má obsahovať záver o aktuálnych predpokladoch spolupráce pacienta pri liečbe.

11. U pacientov s **dekompenzovanou cirhózou** je liečba *interferónom alfa*, resp. *peginterferónom alfa* a *ribavirínom* kontraindikovaná.

IV. Monitorovanie liečby

1. V priebehu liečby – raz mesačne:

- klinický stav (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie),
- krvný obraz (v prvom mesiaci aj po týždni a po 2 týždňoch od začiatku liečby),
- protrombínový čas,
- biochemické ukazovatele (v prvom mesiaci aj po týždni a po 2 týždňoch od začiatku liečby).

2. Po ukončení liečby – v 2-mesačných intervaloch minimálne 6 mesiacov od ukončenia liečby:

- klinický stav (anamnéza, fyzikálne vyšetrenie),
- krvný obraz,
- biochemické ukazovatele,
- sérologické vyšetrenie: HCV RNA (pri ukončení a v čase 6 mesiacov od ukončenia liečby).

Poznámka:

Chýbanie včasnej odpovede (vymiznutie HCV RNA) nie je spoľahlivým prognostickým ukazovateľom pre dlhodobý úspech liečby. Keďže prítomnosť HCV RNA nie je dôvodom na prerušenie liečby, nie je nevyhnutné ju počas liečby monitorovať.

V. Úpravy dávkovania a trvania liečby

1. Ak sa počas liečby *interferónom alfa* a *ribavirínom* vyskytnú

závažné nežiaduce účinky alebo zmeny sledovaných laboratórných parametrov (pozri bod D.), najmä leukopénia a trombocytopenia (*interferón alfa*, resp. *peginterferón alfa*), resp. anemizácia (*ribavirín*), je potrebné včas zväziť zodpovedajúcu úpravu (zníženie) dávkovania daného prípravku, prípadne prerušenie alebo ukončenie liečby (**tab. 4 a 5**).

D. NEŽIADUCE ÚČINKY LIEKOV

1. Nežiaduce účinky *interferónu alfa*. Výskyt do istej miery závisí od dávky interferónu. Redukcia dávky je nutná v 10 - 40% liečených pacientov. V dôsledku nežiaducich účinkov je potrebné liečbu predčasne ukončiť u 10 - 20% pacientov.

Najčastejšie nežiaduce účinky sa v rámci „chripkového“ syndrómu (horúčka, triaška, bolesti hlavy, artralgie, myalgie, tachykardia) vyskytujú u väčšiny pacientov na začiatku liečby. Zmierňujú sa podaním paracetamolu a upravujú sa spontánne i pri ďalšom pokračovaní liečby.

Hematologické: leukopénia a trombocytopenia, môžu byť príčinou redukcie dávok *interferónu alfa* alebo prerušenia liečby.

Neskoré nežiaduce účinky sú: únavnosť, myalgie, útlm kostnej drene, vyrážky, autoimunitné ochorenia štítnej žľazy, alopecia, dráždivosť a neuropsychiatrické účinky (najmä depresia).

Zriedkavé nežiaduce účinky sú: autoimunitné ochorenia, riziko suicídia, poškodenie srdcového svalu, poškodenie obličiek, strata sluchu, pľúcna fibróza, retinopatia.

2. Doterajšie skúsenosti ukazujú, že nežiaduce účinky *peginterferónu alfa* sú porovnateľné s nežiaducimi účinkami *interferónu alfa*.

3. Nežiaduce účinky *ribavirínu*. U niektorých pacientov prichádza k hemolytickej anémii, ktorá si vyžaduje redukciu dávky. Dávka 600 - 800 mg/deň môže znížiť závažnosť hemolýzy, pričom sa zachováva terapeutický účinok lieku. *Ribavirín* môže spôsobovať hyperurikémiu a vyvolať dnový záchvat. Je teratogénny.

4. Nežiaduce účinky *lamivudínu* sú zriedkavé. Môžu sa vyskytnúť bolesti hlavy a zvýšená únavnosť.

E. ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

1. Tento metodický list nahrádza metodické listy č. 3/1998 a č. 7/1999 (3, 5), ktorých platnosť sa jeho zverejnením končí.

2. Diagnostika a monitorovanie chronických vírusových hepatítid sa riadi osobitným odborným usmernením Ministerstva zdravotníctva SR (9).

Tabuľka 4. Odporúčania na modifikáciu dávkovania pri výskyte leukopénie a trombocytopenie pri monoterapii chronickej hepatitídy C *interferónom alfa*, resp. *peginterferónom alfa*

Laboratórna hodnota	Redukovať dávku (<i>peg</i>) <i>interferónu alfa</i> na 50 %	Prerušit' alebo ukončiť podávanie (<i>peg</i>) <i>interferónu alfa</i>
Neutrofilné leukocyty	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocyty	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l

Tabuľka 5. Odporúčania na modifikáciu dávkovania pri výskyte nežiaducich účinkov kombinovanej terapie chronickej hepatitídy C *interferónom alfa* resp. *peginterferónom alfa* a *ribavirínom*

Laboratórna hodnota	Redukovať dávku <i>ribavirínu</i> na 600 mg/deň	Redukovať dávku (<i>peg</i>) <i>interferónu alfa</i> na 50%	Ukončiť kombinovanú liečbu
Hemoglobín	< 100 g/l	-	< 85 g/l
Leukocyty	-	< 1,5 x 10 ⁹ /l	< 1,0 x 10 ⁹ /l
Neutrofilné leukocyty	-	< 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Trombocyty	-	< 50 x 10 ⁹ /l	< 25 x 10 ⁹ /l
Celkový bilirubín	85 µmol/l	-	> 68 µmol/l trvanie viac ako 4 týždne
Konjugovaný bilirubín	-	-	> 2 x horná hranica referenčného rozmedzia
Kreatinín	-	-	> 177 µmol/l
ALT	-	-	> 2 x hodnota pred liečbou; > 10 x horná hranica referenčného rozmedzia

ZOZNAM SKRATIEK

ALT	- alanín aminotransferáza
anti-HBe	- protilátky proti obalovému antigénu vírusu hepatitídy B
anti-HBs	- protilátky proti povrchovému antigénu vírusu hepatitídy B
AST	- aspartát aminotransferáza
DNA	- kyselina deoxyribonukleová
HBV	- vírus hepatitídy B
HCV	- vírus hepatitídy C
HBsAg	- povrchový antigén vírusu hepatitídy B
HBeAg	- obalový antigén vírusu hepatitídy B
MIU	- milión medzinárodných jednotiek
RNA	- kyselina ribonukleová

ZOZNAM REGISTROVANÝCH LIEKOV

A. Interferóny:

1. klasické:

- interferonum alfa 2a: ROFERON – A®
- interferonum alfa 2b: INTRON A®

2. s predĺženým biologickým polčasom:

- peginterferonum alfa 2b: PEGINTRON®
- peginterferonum alfa 2a: PEGASYS® (v registračnom pokračovaní)

B. Virostatiká:

- lamivudinum: ZEFFIX®
- ribavirinum: REBETOL®

LITERATÚRA

1. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C, Paris, 26-27 February 1999. Consensus Statement. *Journal of Hepatology* 31, 1999, suppl 1, s. 3 – 8.
2. Gilbert, N. D., Moellering, R. C. jr., Sande, M. A.: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2000. (30th edition)*, Hyde Park, Jeb C. Sanford Publisher, 2000, 142 s.
3. Holomáň, J., Oltman, M., Kováčová, M.: Liečba chronickej hepatitídy B, D a C. ML č. 3/1998 ÚKRFaLP MZ SR, v: *Liekový bulletin*, 7, 1998, č. 3, s. 1 – 4.
4. Hoofnagle, J. H., di Bisceglie, A. M.: The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med*, 336, 1997, s. 347 – 356.
5. Oltman, M., Gürtler, L., Holomáň, J.: Farmakoterapia problémových skupín pacientov s chronickou hepatitídou B, C a D. ML č. 7/1999 ÚKRFaLP MZ SR, v: *Liekový bulletin*, 8, 1999, č. 4, s. 1 – 4.
6. Pol, S., Zylberberg, H., Fontaine, H., Bréchet, Ch.: Treatment of chronic hepatitis C in special groups. *J. Hepatol.*, 31, 1999, suppl. 1, s. 205 – 209.
7. Súhrny charakteristických vlastností lieku (SCP): INTRON® A, PEGINTRON®, ROFERON – A®, PEGASYS®, REBETOL®, ZEFFIX®.
8. Hopf, U., Niederau, C., Kleber, G., Fleig, W.: Behandlung der chronischen Virushepatitis B/D und der akuten und chronischen Virushepatitis C. Consensus der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten. *Z. Gastroenterol.*, 35, 1997, s. 971 – 986.
9. Odborné usmernenie o štandardizácii etiologickej diagnostiky a sledovaní vírusových hepatítid (VH) A – G. *Vestník MZ SR, ročník 48, Čiastka 23 – 26, 14. augusta 2000*, s. 243 – 246.

A u t o r i : MUDr. Jozef Glasa, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SPAM, Bratislava
Prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc., Infekčná klinika FNŠP, Košice
Doc. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS., Subkatedra hepatológie SPAM, Bratislava

R e c e n z e n t i : Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., Subkatedra klinickej farmakológie SPAM, Bratislava
MUDr. Ján Kazár, DrSc., Národné referenčné centrum pre vírusové hepatitídy ÚPKM, Bratislava
Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., Farmakologický ústav LF UK, Bratislava
PharmDr. Lívia Magulová, PhD., Oddelenie klinickej farmakológie NsP, Nitra
MUDr. Marián Oltman, PhD., Subkatedra gastroenterológie SPAM, Bratislava
Prof. MUDr. Milan Pavlovič, CSc., Katedra vnútorného lekárstva SPAM, Bratislava
MUDr. Rudolf Štefanovič, CSc., MPH, Ministerstvo zdravotníctva SR

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň – **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška – **predseda**, Milan Pavlovič, Martina Magátová – **tajomník**, Lívia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel.:** 07/5936 9557, 5936 9505, **Fax:** 07/5477 3739
e-mail: magatova@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 07/5477 6683