

Obsah

Biologická léčiva	1
Použití biologických léčiv v revmatologii – 1. část	3

BIOLOGICKÁ LÉČIVA

Co jsou biologická léčiva? Jaké jsou rozdíly mezi biologicky podobným léčivým přípravkem a generikem? Jaká biologická léčiva jsou registrována pro použití v České republice? Na tyto otázky se pokusíme odpovědět v následujícím textu.

O biologických léčivech a biologicky podobných léčivech se v poslední době začalo mluvit v souvislosti s příchodem marketingově zajímavých biologicky podobných léčivých přípravků určených k léčbě chronických zánětlivých onemocnění. Biologická léčiva jako obecný pojem zahrnují velké množství látek určených k léčbě, diagnostice i profylaxi nejrůznějších onemocnění a jsou součástí léčebných postupů již po desetiletí. Společnou charakteristikou biologických léčiv je výroba z biologických materiálů, často pomocí biotechnologických postupů. K nárůstu počtu biologických léčiv dochází v úzké souvislosti s rozvojem technologií umožňujících jejich výrobu. Biologické přípravky zažily značný rozvoj v minulém desetiletí, nyní se postupně stávají součástí standardní léčby a začínají se objevovat také biologicky podobné přípravky (neoriginální biologické léčivé přípravky označované také jako biosimilars).

Biologická léčiva jsou léčiva, která jsou vyráběna nebo získávána z biologických zdrojů (z geneticky upravených nebo neupravených mikroorganismů, z lidské plazmy, moči nebo tkání, ze zvířecí plazmy nebo tkání). Mohou mít relativně malou molekulu jako lidský inzulin nebo erythropoetiny, nebo i velkou komplexní molekulu jako mají monoklonální protilátky. Mezi biologická léčiva lze zařadit i přípravky pro moderní terapie (přípravky pro genovou nebo somatobuněčnou terapii a tkáňové inženýrství). Přípravek podobný s jiným biologickým přípravkem již zaregistrovaným pro používání v klinické praxi se nazývá biologicky podobný přípravek (biosimilar). V současnosti jsou v ČR zaregistrovány např. biologicky podobné erythropoetiny, interferon alfa, filgrastim, somatotropin či monoklonální protilátka infliximab.

Biologicky podobný léčivý přípravek obsahuje verzi léčivé látky již obsažené v registrovaném léčivém přípravku (referenční léčivý přípravek). Biologické látky jsou hůře charakterizovatelné než látky chemické. Biologické léčivé látky se od chemických léčivých látek v mnoha ohledech liší. Původem chemických látek je chemická syntéza. Biologické léčivé látky vznikají na živých buněčných kulturách nebo z materiálu biologického původu. Chemické látky mají obvykle velmi dobře definovanou molekulu s malou molekulární hmotností, biologické látky jsou komplexní heterogenní molekuly s vysokou molekulovou hmotností. Chemické léčivé látky jsou obvykle stabilní, biologické jsou naopak citlivé na vnější vlivy a jsou nestabilní. Odlišná je také imunogenita,

chemické látky jsou obvykle neimunogenní, u biologických přípravků představuje imunogenita jeden ze základních klinických problémů. Odlišný původ, chemické vlastnosti a způsob výroby se také odráží v odlišném přístupu k regulaci chemických a biologických látek. Regulační koncept využívaný pro neoriginální léčivé látky (generické léčivé přípravky) není z důvodů uvedených výše možné využít pro neoriginální biologické přípravky (biologicky podobné léčivé přípravky).

Standardní přístup uplatňovaný pro generické přípravky, které mají chemickou povahu, tj. prokázání bioekvivalence s referenčním přípravkem prostřednictvím odpovídající studie biologické dostupnosti, není použitelný pro prokázání podobnosti u přípravků biologické povahy. Při registraci biologicky podobného přípravku musí být v rámci komplexního srovnávacího vyhodnocení prokázáno, že přípravek je podobný s referenčním přípravkem, a že neexistují žádné významné rozdíly v kvalitativních vlastnostech, biologické aktivitě, účinnosti a bezpečnosti.

Průkaz podobnosti zahrnuje porovnání fyzikálně-chemických a biologických vlastností. Na preklinická *in vitro* a *in vivo* hodnocení musí navazovat farmakokinetické a farmakodynamické studie, které rozsahem odpovídají studované problematice. Po nich následují klinická hodnocení porovnávací účinnosti a bezpečnosti biologicky podobného a referenčního přípravku. Všechny studie mohou být provedeny pouze za předpokladu, že jsou k dispozici dostatečně citlivé analytické metody, ale i klinické zkušenosti, které umožní definovat rozhraní pro porovnání přípravků ve smyslu dostatečně senzitivních klinických hodnocení s vhodným designem, populací, klinických cílů atd.!

V České republice jsou v současnosti pro používání v klinické praxi zaregistrovány stovky biologických léčivých přípravků. V následujícím textu jsou uvedeny příklady registrovaných biologických léčivých látek, které jsou rozděleny do skupin podle struktury, fyziologické funkce či terapeutického využití. Základní typy biologických léčiv jsou:

- Krevní faktory
- Látky používané k trombolytické terapii
- Hormony
- Hematopoetické růstové faktory
- Interferony
- Enzymy
- Vakcíny
- Monoklonální protilátky
- Fúzní proteiny

Tabulka 1. Přehled hlavních rozdílů mezi biologickými a chemickými léčivy

Chemické	Biologické
Vyráběny chemickou syntézou	Vyráběné z materiálů biologické povahy
Nízká molekulová hmotnost	Vysoká molekulová hmotnost
Dobře definovaná struktura	Komplexní heterogenní molekula
Kompletně charakterizované	Nemožné plně charakterizovat na molekulární úrovni
Stabilní	Nestabilní, citlivé na vnější podmínky
Většinou neimunogenní	Imunogenní

Krevní faktory. Jsou obvykle vyráběny buď z krevní plazmy, nebo rekombinantní technologií, a jsou používány k náhradě chybějících krevních faktorů. V současné době jsou pro používání v České republice registrovány např. faktor VIII samotný nebo v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (rekombinantní i získávané z lidské plazmy), samotný von Willebrandův faktor, nonakog alfa (rekombinantní koagulační faktor IX) nebo eptakog alfa (rekombinantní koagulační faktor VIIa), které jsou určené k léčbě různých typů hemofilie a von Willebrandovy choroby. Registrované jsou také katriдекakog (rekombinantní faktor XIII) pro pacienty s vrozeným nedostatkem podjednotky A faktoru XIII či faktory protrombinového komplexu.

Mezi biologické léčivé přípravky patří také antikoagulantia, která se vyrábějí buď z materiálu biologického původu (heparin, nízkomolekulární hepariny, antitrombin z lidské plazmy) nebo rekombinantní technologií (antitrombin alfa pro náhradu u pacientů s vrozeným deficitem).

Léčivé látky určené k trombolytické terapii. Jsou také vyráběny rekombinantní technologií nebo z lidské plazmy. V České republice jsou pro používání zaregistrovány altepláza, tenektepláza, retepláza pro trombolytickou terapii či protein C jako náhrada při vrozeném deficitu proteinu C.

Hormony. Mezi biologické přípravky se řadí také některé terapeuticky používané hormony vyráběné rekombinantní technologií a používané při hormonální deficienci u různých patologických stavů. Nejběžnější a také nejdéle používaným hormonem je inzulín, který byl historicky extrahován z pankreatů zvířat a stal se tak prvním biotechnologicky vyráběným léčivem. V současnosti jsou lidské inzuliny vyráběny rekombinantní technologií a na trhu jsou dostupné v různých modifikacích umožňujících efektivní terapii diabetu. Rekombinantní technologií jsou vyráběny i hormony používané při poruchách růstu či akromegalii, jako jsou somatotropin, mekasermin (lidskému inzulínu podobný růstový faktor 1) nebo pegvisomant, či ženské gonadotropiny používané v rámci metod asistované reprodukce nebo při poruchách cyklu,

jako jsou folitropin alfa, folitropin beta (rekombinantní folikuly stimulující hormon), korifolitropin alfa, lutropin alfa, choriogonadotropin alfa. Gonadotropiny mohou být také získávány z moči – např. urofolitropin, vysoce čištěný močový folikuly stimulující hormon, lidský folikuly stimulující hormon, lidský luteinizační hormon a choriový gonadotropin či menotropin, což je vysoce čištěný menopauzální gonadotropin.

Hematopoetické růstové faktory. K terapii anemií různého původu jsou k dispozici erythropoetiny vyráběné rekombinantní technologií, jako je epoetin alfa, epoetin beta, epoetin theta, darbepoetin. Mezi biologické přípravky patří také kolonie stimulující faktory, jako jsou filgrastim, pegfilgrastim, lipegfilgrastim, používané ke stimulaci růstu neutrofilů u stavů provázených neutropenií. Romiplostim se používá ke stimulaci krevních destiček u pacientů s chronickou formou idiopatické trombocytopenické purpury.

Interferony. Interferony se získávají z lidských leukocytů (směs interferonů alfa) nebo rekombinantní technologií. Rekombinantní technologií se vyrábí interferony i peginterferony alfa, které jsou určeny k terapii chronické hepatitidy B a C, ale jsou také indikovány k léčbě leukemií, lymfomů, mnohočetného myelomu či maligního melanomu. Interferony beta jsou určeny k terapii roztroušené sklerózy.

Enzymy pro léčbu dědičně podmíněných poruch intermediárního metabolismu. Pro substituční enzymovou terapii Gausheryovy choroby se používají rekombinantní glukocerebrosidázy – agluceráza, imigluceráza a velagluceráza. Pro doplnění chybějících enzymů u mukopolysacharidóz jsou k dispozici laronidáza (rekombinantní alfa L iduronidáza), idursulfáza, galsulfáza (rekombinantní N-acetylgalaktosamin-4-sulfatáza) a elsulfáza alfa (rekombinantní forma lidské N-acetylgalaktosamin-6-sulfatázy). Další onemocnění, u kterých je možné substituovat chybějící enzymy pomocí enzymů vyráběných rekombinantní technologií, je Pompeho choroba (aglucosidáza alfa), Fabryho choroba (agalsidáza – beta-rekombinantní alfa

Tabulka 2. Příklady monoklonálních protilátek, jejich indikací a cílové molekuly/mechanismu účinku

Indikace	Monoklonální protilátka	Cílová molekula / mechanismus účinku
Revmatická onemocnění	Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab	Inhibitor TNF-α
Idiopatická střevní onemocnění	Infliximab Adalimumab Certolizumab Vedolizumab	Inhibitor TNF-α Integrin α4β7
Systémový lupus erythematoses	Belimumab	Inhibice přežití B lymfocytů
Roztroušená skleróza	Natalizumab	Integrin α4β1
Onkologická onemocnění	Rituximab (non-Hodgkinský lymfom)	Působí na CD20 na B lymfocytech
Karcinom tlustého střeva/prsu/ledvin	Bevacizumab	Inhibice VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)
Karcinom prsu	Trastuzumab Pertuzumab	HER2 receptor
Karcinom tlustého střeva	Cetuximab Panitumumab	Inhibice EGFR (receptor epidermálního růstového faktoru)
Melanom	Ipilimumab	Inhibice CTLA-4 (cytotoxický T-lymfocytární antigen 4)
Melanom/nemalobuněčný karcinom plic	Nivolumab	Receptor programované smrti (PD-1)
Akutní lymfocytární leukemie	Blinatumomab	CD19
Makulární degenerace	Ranibizumab	Inhibice VEGF-A (vaskulární endoteliální růstový faktor)
Asthma bronchiale	Omalizumab	IgE
Osteoporóza	Denosumab	RANKL (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand)
Hypercholesterolemie	Alirokumab Evolokumab	Protein konvertáza subtilisin kexinu typu 9
Paroxysmální noční hemoglobinurie/ atypický hemolyticko-uremický syndrom	Ekulizumab	Inhibice komplementu

POUŽITÍ BIOLOGICKÝCH LÉČIV V REVMATOLOGII

galaktosidáza A), deficit lysozomální kyselý lipázy (sebelipáza) či hypofosfatázie (asfotáza alfa).

Vakcíny. Důležitou skupinou biologických přípravků jsou vakcíny, užívané především v profylaxi infekčních onemocnění. Na trhu jsou dostupné kombinované i monovalentní vakcíny určené k očkování dětí i dospělých proti mnohým původcům infekčních onemocnění.

Monoklonální protilátky. Největší a dynamicky se rozvíjející skupinou biologických přípravků jsou monoklonální protilátky. V současnosti je registrováno více než 30 monoklonálních protilátek. Nejširší uplatnění nacházejí v léčbě chronických zánětlivých a onkologických onemocnění. Používají se však i k prevenci rejekce po transplantaci, u makulární degenerace, při léčbě roztroušené sklerózy a nově byly zaregistrovány dva přípravky k terapii hypercholesterolemie. Protože čistě myší protilátky mají u lidí krátký biologický poločas a indukují tvorbu protilátek, obsahují v současnosti registrované léčivé přípravky monoklonální protilátky buď chimérické, tedy částečně myší a částečně lidské, nebo čistě lidské^{2,3,4,5/}.

Názvy monoklonálních protilátek nesou koncovku mAb nebo moAb a působí tak, jako by byly vypůjčeny od hrdinů z fantasy románu. Však také královna Mab byla královnou víl a říše snů.

Specifické ovlivnění imunitního systému u revmatických chorob vede ke snížení aktivity a zmírnění symptomů onemocnění. V onkologické terapii umožňují monoklonální protilátky specificky zasáhnout množství jednotlivých antigenů včetně HER2, EGFR, VEGF, CD20, a tím ovlivnit progresi nádorových onemocnění. Některé monoklonální protilátky se váží na růstové faktory nebo jejich receptory, a tím ovlivňují buď neovaskularizaci nádorové tkáně (jako v případě inhibice vasculárního endoteliálního růstového faktoru bevacizumabem), nebo inhibují proliferaci a indukují apoptózu nádorových buněk (inhibice receptoru epidermálního růstového faktoru – EGFR cetuximabem). Dalším možným mechanismem účinku je vazba mezi monoklonální protilátkou specificky se vázící na antigeny přítomné pouze v nádorové tkáni a cytotoxickou látkou (léčivé přípravky HERCEPTIN 150 MG ivn.inf.plv.csl. a HERCEPTIN 600 MG sdr.inj.sol.), nebo konjugace s radioaktivním izotopem (např. léčivý přípravek SCINTIMUN 1 MG ivn.rad.kit, který obsahuje besilesomab značený radioaktivním techneciem). Nárůst

znalostí v oblasti protinádorové imunoterapie umožňuje stále specifitější léčbu vysoce heterogenní skupiny nádorových onemocnění^{5,6/}.

V tabulce 2 jsou uvedeny příklady monoklonálních protilátek obsažených v registrovaných léčivých přípravcích v České republice s indikací pro použití a cílovou molekulou, popřípadě mechanismem účinku.

Fúzní proteiny. Další skupinu látek vyráběných rekombinantní technologií a řazených mezi biologická léčiva představují fúzní proteiny. Patří mezi ně například etanercept, abatacept (terapie revmatických onemocnění), belatacept (profylaxe rejekce u transplantace ledviny) či aflibercept (kolorektální karcinom).

Závěr

Pod pojmem biologická léčiva se neskrývají pouze léčivé přípravky používané v léčbě revmatických onemocnění nebo léčbě chronických střevních onemocnění. Jedná se o pestré skupině léčivých látek používaných po léta k léčbě, profylaxi a diagnostice nejrůznějších patologických stavů. K některým originálním biologickým látkám jsou k dispozici i přípravky obsahující neoriginální biologicky podobnou molekulu. Biologických léčivých přípravků zkoumaných v klinických hodnoceních nebo nově registrovaných pro klinické použití stále přibývá a stávají se nepostradatelnými v terapii stále většího počtu onemocnění.

Literatura

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on similar biological medicinal products, 23 October 2014 CHMP/437/04 Rev 1.
2. Strohl WR. Antibody discovery: sourcing of monoclonal antibody variable domains. *Curr Drug Discov Technol.* 2014 Mar; 11(1): 3–19.
3. Liu JK. The history of monoclonal antibody development – Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann Med Surg (Lond).* 2014 Sep 11; 3(4).
4. Little M, Kipriyanov SM, Le Gall F, Moldenhauer G. Of mice and men: hybridoma and recombinant antibodies. *Immunol Today.* 2000; 21(8): 364–370.
5. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed. The McGraw-Hill Companies; 2011.
6. Gregory T, Wurz A, et al. Novel cancer antigens for personalized immunotherapies: latest evidence and clinical potential; *Ther Adv Med Oncol.* 2016 Jan; 8(1): 4–31.

POUŽITÍ BIOLOGICKÝCH LÉČIV V REVMATOLOGII

I. část

Biologická léčiva (BL, biological drugs, biologics) vstoupila na trh v roce 1978 (inzulin vyrobený biotechnologickým postupem) a od té doby procházejí rychlým vývojem. BL našla uplatnění v imunologii, alergologii, gastroenterologii, neurologii, transplantaci medicíně, dermatologii a revmatologii. Významné místo má cílená terapie biologiky v onkologii (targeted therapy)^{1,2/}.

Zánětlivá revmatická onemocnění

Zánětlivá revmatická onemocnění, kde se standardně uplatňují biologické léky, zahrnují zejména revmatoidní artritidu (RA), juvenilní idiopatickou artritidu (JIA), spondyloartritidy (ankylozující spondylitidu a psoriatickou artritidu), systémový lupus erythematoses (SLE). Biologické léky zásadním způsobem změnily osud pacientů s revmatoidní artritidou (RA), což vyplývá z velmi významného efektu BL na snížení aktivity a zmírnění symptomů choroby, zpomalení vývoje onemocnění včetně zpomalení strukturální progresie a zlepšení funkčních schopností. Jako první se objevily TNF inhibitory (TNFi), tj. léky neutralizující účinek tumor nekrotizujícího faktoru alfa – TNF- α (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab), následně léky vedoucí k depleci B lymfocytů (rituximab) nebo blokujiící kostimulační signály nutné pro aktivaci T lymfocytů (abatacept) a nověji tocilizumab blokujiící signalizaci cestou interleukinu 6^{3-5/}.

Ankylozující spondylitida (AS) je nejčastější formou spondyloartritidy. Je charakterizována především axiálním postižením s charakteristickou zánětlivou bolestí zad, periferní artritidou a entezitidami, navíc často i s mimokloubním

postižením (např. idiopatickými střevními záněty či uveitidou). S progresí choroby kromě bolesti a ztuhlosti páteře postupuje omezení hybnosti páteře, což má významný dopad na kvalitu života pacientů. TNFi blokádou zánětlivých procesů prokazatelně zmírňují projevy AS, avšak u pacientů s pokročilým onemocněním a strukturálním postižením osového skeletu (fúze obratlů, obraz bambusové tyče) je jejich efekt omezen^{6/}.

Psoriatická artritida (PsA) je onemocněním zařazované do skupiny seronegativních spondyloartritid, k jehož rozvoji může dojít až u 30 % nemocných s psoriázou. Onemocnění je zpravidla provázené kožními projevy psoriázy různého stupně závažnosti a postihuje entezy, axiální skelet a klouby. U více než poloviny nemocných je pozorován progresivní průběh s výrazným dopadem v oblasti funkčních schopností. Řada studií prokázala komplexní efekt terapie TNFi na kloubní, axiální (spondyloartritida, sakroileitida), entezitické a kožní projevy onemocnění^{6/}.

Kromě uvedených 3 skupin zánětlivých revmatických onemocnění je biologická léčba nově povolena i pro pacienty se systémovým lupusem (belimumab).

V České republice jsou BL soustředěny pouze do center biologické léčby, která vznikají pro jednotlivé obory, jako je gastroenterologie, revmatologie, neurologie, dermatologie či onkologie. K hodnocení průběhu a výsledků BL v revmatologii je k dispozici registr ATTRA, vedený od r. 2002 pod odbornou garancí České revmatologické společnosti. Na projektu spolupracují významná česká revmatologická pracoviště^{7/}.

Základní charakteristiky biologických léků standardně používaných v revmatologii

1. TNF inhibitory

TNFi vykazují řadu společných biologických, klinických i nežádoucích účinků. Patří mezi nejčastěji používané biologické léky v terapii revmatických chorob, psoriázy a idiopatických střevních zánětů³⁷.

Zahrnují:

- monoklonální protilátky: chimérické (infiximab – INF), plně humánní (adalimumab – ADA, golimumab – GLM), humanizované (certolizumab pegol – CZP)
- solubilní receptor: etanercept (ETN).

Jednotlivé preparáty se kromě struktury mohou lišit z hlediska stability molekuly, farmakokinetiky, farmakodynamiky (afinita vůči TNF- α , neutralizační kapacita) a imunogenicity. Například infiximab vzhledem k přítomnosti myší Fc části má výraznější imunogenicitu a tedy i potenciál indukovat tvorbu protilátek (anti-drug antibodies, ADA). Certolizumab pegol se skládá pouze z Fab části protilátky a neobsahuje Fc část imunoglobulinu, místo níž jsou navázány dvě molekuly polyetylglykolu, které zvyšují biologický poločas léčiva a tudíž stabilitu molekuly (tabulka 1).

Tab. 1. Přehled a terapeutické využití biologických preparátů (podle 7)

Léčivá látka	Přípravek	Mechanismus účinku/typ látky	Indikace v ČR	Poločas eliminace	Dávkování
Infiximab	Remicade Inflectra Remsima	Inhibitor TNF- α rekombinantní chimérická monoklonální protilátka	RA, AS, PsA psoriáza Crohnova choroba ulcerózní kolitida	8–9,5 dne	RA: i.v. infuze v týdnech 0,2,6 a dále každých 8 týdnů, 3 mg/kg v kombinaci s metotrexátem AS+PsA: 5 mg/kg každých 6 týdnů
Adalimumab	Humira	Inhibitor TNF- α rekombinantní lidská monoklonální protilátka	RA, AS, PsA, JIA psoriáza Crohnova choroba ulcerózní kolitida	10–20 dní	RA, AS, PsA: 40 mg s.c. jednou za 2 týdny
Etanercept	Enbrel	Inhibitor TNF- α fúzní protein p75 podjednotky receptoru pro TNF- α a Fc fragmentu protilátky	RA, AS, PsA, JIA psoriáza	70 hodin	RA, AS, PsA: 2× týdně 25 mg nebo 1× týdně 50 mg s.c. JIA: 2× týdně 0,4 mg/kg s.c.
Golimumab	Simponi	Inhibitor TNF- α Rekombinantní humánní protilátka	RA, AS, PsA ulcerózní kolitida	7–20 dní	50 mg s.c. jednou za 4 týdny
Certolizumab pegol	Cimzia	Inhibitor TNF- α rekombinantní pegylovaný Fab' fragment protilátky	RA,SA,PsA	14 dní	400 mg/den s.c. v týdnech 0,2 a 4 a dále podávat udržovací dávku 200 mg s.c. každé 2 týdny nebo 400 mg každé 4 týdny
Rituximab	Mabthera	Deplece B-lymfocytů rekombinantní chimérická monoklonální protilátka	RA po selhání TNF α onkologické indikace	20,8 dne	Dvě i.v. infuze s 1 g rituximabu s odstupem 2 týdnů
Abatacept	Orencia	Inhibitor kostimulace a aktivace T-lymfocytů fúzní protein extracelulární domény receptoru CTLA-4 a fc fragmentu protilátky	RA, JIA po selhání TNF α	13,1 dne při i.v. podání	i.v.infuze v týdnech 0,2,4 a dále každé 4 týdny hmotnost <60 kg 0,5 g hmotnosti 60–100 kg 0,750 g hmotnost >100 kg – 1 g sc: 125 mg 1× týdně
Tocilizumab	RoActemra	Antagonista receptoru pro IL-6 rekombinantní humanizovaná protilátka	RA, JIA	8–18 dní	Každé 4 týdny – 8 mg/kg (event.4 mg/kg) v i.v.infuzi sc. 162 mg 1× týdně

JIA – juvenilní idiopatická artritida, RA – revmatoidní artritida, AS – ankylozující spondylitida, PsA – psoriatická artritida

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 českých lékárníků a AM Review.

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; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová PhD., Nemocnice na Homolce, doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Paradní 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).

