

Obsah

Novinky v léčbě Alzheimerovy nemoci.....	1
Poděkování.....	4

NOVINKY V LÉČBĚ ALZHEIMEROVY NEMOCI

Alzheimerova nemoc

Celosvětově trpí nějakou formou demence kolem 50 milionů lidí. V České republice jde odhadem o 157 000 lidí (*z toho cca 130 000 trpí těžkou formou*). Každým rokem přibývá asi 20 000 nových případů, 2/3 nemocných představují ženy. Z demografických odhadů vyplývá, že v roce 2050 bude celosvětový počet nemocných demencí 3x vyšší než dnes, tj. okolo 152 milionů, s převahou ve státech nízká a středně rozpočtových. V ČR se pravděpodobně toto číslo bude blížit 400 000 nemocných. V r. 2070 budou třetinu celosvětové populace představovat lidé starší 65 let. To s sebou jistě přinese obrovské globální sociální a ekonomické aspekty^{1,2/}.

Nejčastěji se vyskytující formou demence je Alzheimerova nemoc (AN). Jedná se o závažné progresivní a ireverzibilní neurodegenerativní onemocnění s prevalencí 1 % populace, které zasahuje do života celé pacientovy rodiny. Je čtvrtou až pátou nejčastější příčinou smrti. S postupem choroby se pacient stává plně závislým na péči druhých osob. Onemocnění vede ve svém důsledku k obrazu těžké intelektové deteriorace^{3/}.

Jelikož kromě malého procenta geneticky podmíněných případů (5–10 %) není příčina vzniku AN známa, zůstává mnoho případů onemocnění nediagnostikovaných a neléčených. Jde nejspíše o geneticky heterogenní a multifaktoriální onemocnění. Hlavním etiopatogenetickým činitelem je pravděpodobně atrofie mozku, doprovázená řadou chorobných změn. Z posledních dat vyplývá, že jde o systémový proces s projevy i v periferních tkáních a krvi. Podkladem AN je specifická neurodegenerace, kdy dochází jednak k úbytku neuronů, jednak ke snížení synaptické neuroplasticity. Asi stěžejním mechanismem, vedoucím k těmto dějům, je tvorba a ukládání beta amyloidu extracelulárně ve formě tzv. plaků. Zřejmě v důsledku toxicity beta amyloidu dochází k degeneraci dalšího proteinu – intraneuronálního *tau* proteinu. Dochází k jeho hyperfosforylaci a ke vzniku neurofibrilárních košičků

neboli tangles. Nervová vlákna následně degenerují a neurony odumírají. Dochází i k poruše centrální neurotransmise, kdy je jako první postižen centrální acetylcholinergní systém, v pozdějších fázích onemocnění glutamatergní systém i další neurotransmitterové systémy. V důsledku těchto procesů je spuštěna zánětlivá reakce, uvolněny cytokiny, volné radikály a další neurotoxické produkty^{4/}. Systémový zánět je v současnosti považován za příčinu či podklad mnoha chorob, jako je např. metabolický syndrom, diabetes mellitus II. typu, non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD, některé kardiovaskulární choroby a neurodegenerativní choroby. Vlivem řady podnětů jako je stres, infekce, fyzická inaktivita, obezita, environmentální faktory aj., dochází k dysregulaci a aktivaci imunitních funkcí^{5/}.

I když jsou známy jednotlivé články neurodegenerace, zatím unikají vzájemné souvislosti a základní spouštěcí mechanismus, nicméně z publikovaných údajů vyplývá, že k patologickým změnám v organismu dochází již 20–30 let před prvními klinickými příznaky.

Farmakologická léčba

I v současné době patří Alzheimerova nemoc mezi nevléčitelná onemocnění, kauzální terapie neexistuje. Včasnou léčbou lze však podstatně zpomalit průběh nemoci, a zejména udržet pacienty v lehčích stádiích demence. Farmakoterapie Alzheimerovy nemoci, ale i ostatních demencí, je obvykle dělena na farmakoterapii kognitivních (poznávacích) funkcí a na farmakoterapii ostatních funkcí (poruch emocí, spánku, chování, léčbu přidružených delirií apod.). V léčbě AN dominují farmakologické přístupy, které jsou kombinovány i s nefarmakologickými možnostmi léčby. Stále jsou k dispozici pouze dvě skupiny léčivých látek, jejichž použití je založeno na důkazech (*evidence-based medicine*). Jde o tzv. kognitiva. Do první skupiny řadíme inhibitory mozkových acetyl- i butyrylcholinesteráz, které zlepšují acetylcholinergní transmisí

(blokují enzymy odbourávající acetylcholin). Acetylcholinergní systém, který je nezbytný pro správné fungování mechanismů paměti, je výrazně postižen již v časných stádiích Alzheimerovy nemoci. Tvorba i uvolňování acetylcholinu z presynaptických zakončení jsou sníženy, dochází k menší tvorbě enzymu syntetizujícího acetylcholintransferázy, sníženy je i vysokoafinní cholinový uptake. Na zhoršení acetylcholinergní transmise mají vliv také enzymy butyrylcholinesterázy, které se v průběhu AN nadměrně tvoří (podílejí se na odbourávání acetylcholinu). U zdravých jedinců jsou zastoupeny minoritně⁴.

Kognitiva indikujeme u lehkých až středně těžkých demencí Alzheimerova typu, ale v klinických studiích byla jejich účinnost prokázána i u těžších forem onemocnění. Opatrnosti je třeba u pacientů s aktivní vředovou chorobou gastroduodenální a srdečními převodními vadami.

Klinicky užívané jsou v současnosti tři léčivé látky: donepezil, galantamin a rivastigmin. Donepezil je specifický inhibitor acetylcholinesterázy. Má dlouhý biologický poločas, více než 70 h, což umožňuje podávání 1x denně. Léčba začíná dávkou 1x5 mg/den, při dobré toleranci se po měsíci zvyšuje na 1x10 mg/den. Jde obecně o lék s malým výskytem nežádoucích účinků. Galantamin je alosterický modulátor nikotinových receptorů a také selektivní inhibitor acetylcholinesterázy. Má kratší poločas než donepezil, podává se tobolka 1x denně ve formě s postupným uvolňováním nebo 2x denně ve formě s okamžitým uvolňováním (v současné době je v ČR registrována pouze forma s postupným uvolňováním). Denní dávka se postupně titruje podle následujícího schématu: první měsíc se pacientovi podává jednou denně 8 mg (2x4 mg), druhý měsíc 1x16 (2x8) mg/den a od třetího měsíce 2x12 (1x24) mg/den. Galantamin je obvykle dobře snášen, má minimum nežádoucích účinků. Rivastigmin je na rozdíl od donepezilu neselektivním inhibitorem mozkových acetylcholinesteráz i butyrylcholinesteráz. Má více nežádoucích gastrointestinálních účinků, většinou nezávažných a přechodných. Psychotické příznaky, které vidáme u variant Alzheimerovy nemoci s Lewyho tělísky (Lewy body disease), lze podáním rivastigminu velmi dobře potlačit. Jako jediný inhibitor mozkových cholinesteráz má schválenou indikaci demence při Parkinsonově chorobě. Jeho velkou předností je minimum lékových interakcí. Dávku přípravku titrujeme – první měsíc se pacientovi podává 2x1,5 mg/den, druhý měsíc léčby 2x3 mg/den, třetí měsíc 2x4,5 mg/den a od čtvrtého měsíce se používá dávka 2x6 mg/den per os. Dostupný je i rivastigmin ve formě transdermální náplasti (4,6 mg/24 h, 9,5 mg/24 h a 13,3 mg/24 h), která je výhodná zejména při intoleranci perorální formy. Transdermální náplasti se aplikují jednou denně na čistou a nepoškozenou zdravou kůži zad, paže nebo hrudníku. Léčba se zahajuje náplastí 4,6 mg/24 h. Asi po měsíci léčby je možné dávku navýšit a používat náplast o síle 9,5 mg/24 h, která je doporučenou denní účinnou dávkou. Pokud po minimálně půlroční terapii náplastmi 9,5 mg/24 h dojde k významnému zhoršení kognitivních funkcí, lze začít používat náplasti 13,3 mg/24 h. Mohou se objevit kožní reakce v místě aplikace, které jsou obvykle mírné až střední intenzity.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky kognitiv jsou nauzea, zvracení a průjem. Dále se vyskytují závratě, únava, snížení chuti k jídlu, svalové křeče, bolest hlavy a neklid. Zdravotní pojišťovny ČR hradí inhibitory mozkových cholinesteráz v případě, že je stanovena diagnóza Alzheimerova nemoc (u rivastigminu také demence u Parkinsonovy choroby)⁴.

Do druhé skupiny kognitiv patří tzv. slabí antagonisté NMDA (N-metyl-D-aspartátových) glutamatergních ionotropních receptorů. Receptor NMDA je spojen s kalciovými kanály a jeho blokádu se snižuje nadměrný (toxický) vstup kalcia do neuronů. Glutamatergní systém je postižen hlavně v těžších fázích AN⁴. Z této skupiny je k dispozici jediná látka – memantin, derivát amantadinu. Mechanismus jeho účinku spočívá v modulaci glutamátového přenosu v CNS, má vlastnosti stimulantia, proto zlepšuje krátkodobou paměť. Memantin se užívá perorálně v maximální denní dávce 1x denně 20 mg (začíná se 5 mg/den a pokračuje se v postupné titraci – každý týden se přidává 5 mg). Je dostupný i v tekuté formě (roztok). Je obvykle dobře snášen, má minimum nežádoucích účinků, mezi které nejčastěji patří závratě, bolest hlavy, zácpa, somnolence a hypertenze. Memantin i inhibitory cholinesteráz lze s výhodou vzájemně kombinovat.

V léčbě AN je používána i celá řada farmakoterapeutických postupů, které však nejsou založeny na důkazech. Buď se jejich dostatečná účinnost nepodařila prokázat pomocí klinických studií, nebo studie nebyly prováděny vůbec. Pozitivní efekt byl však prokázán při podávání extraktů z *Ginkgo biloba* EGb761 jako racionálního doplňku léčby kognitivní. Podle Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) je jejich podávání indikováno mimo jiné na zlepšení kognitivních funkcí a kvality života pacientů při mírném stupni demence⁶. V léčbě Alzheimerovy nemoci je také potřeba využívat farmakoterapeutické přístupy ovlivňující symptomaticky poruchy emotivity, chování, i spánku nebo cyklu spánků – bdění (tzv. behaviorální a psychologické symptomy demence). K léčbě poruch chování i přidružených delirií jsou užívána neuroleptika, zejména 2. generace. Vzhledem k věku pacientů se užívají menší dávky než u mladších osob. Vyhýbáme se podávání tricyklických antidepresiv první generace pro jejich anticholinergní působení. Při léčbě Alzheimerovy nemoci nesmíme zapomínat na důslednou terapii všech přidružených onemocnění a rehabilitaci somatických funkcí¹.

Vývoj nových terapeutických strategií

V současnosti je celosvětově jako potenciální léčivé látky vyvíjeno a zkoumáno mnoho nejrůznějších substancí. Zhruba 20 z nich je ve III. fázi klinických studií. Vývoj je veden snahou mít k dispozici léčiva, která ovlivňují průběh Alzheimerovy nemoci tím, že oddalují nebo zpomalují progresi nemoci ovlivněním jejich patofyziologických mechanismů.

Nejvíce rozvíjený směr farmakoterapie je zaměřen na patologický β -amyloid. Zkouší se monoklonální protilátky proti β -amyloidu

a inhibitory β -sekretáz. Dále jsou vyvíjeny nové inhibitory cholinesteráz, inhibitory monoaminoxidáz, imunoterapie proti *tau* proteinu, látky ovlivňující nikotinové a serotoninové receptory a další^{7/}.

Antiamyloidní postupy mají řadu cílů, mezi které patří zejména snížení tvorby a toxicity beta amyloidu (včetně toxicity jeho oligomerů), neutralizace již vytvořeného beta amyloidu a očišťování mozku od beta amyloidu.

Vyvíjené látky lze dělit na:

- a. inhibitory a modulátory beta-sekretáz (BACE I)
- b. inhibitory a modulátory gama-sekretáz
- c. látky snižující agregaci A β peptidů
- d. látky odstraňující beta amyloid z plak a agregátů
- e. aktivní/pasivní imunoterapie zaměřená na beta amyloid

K zástupcům BACE I patří například verubecestat s výbornými fyzikálně chemickými vlastnostmi. Lze ho podávat per os, inhibuje tvorbu beta amyloidu a dobře prochází přes hematoencefalickou bariéru. Klinické studie fáze III však byly zastaveny pro neprůkaznou účinnost.

Klinické studie zkoušející neselektivní inhibitory gama-sekretáz byly zastaveny pro řadu nežádoucích účinků (hematotoxicita, GIT obtíže, kožní reakce, změna barvy vlasů apod.). Nicméně vyvíjejí se další látky z této kategorie, tzv. II. generace, které by měly mít lepší bezpečnostní profil (např. begacestat)^{7,8/}.

Z látek snižujících agregaci A β peptidů byl ve III. fázi zkoušen tramiprosat (kyselina 3-aminopropan-1-sulfonová), který interferuje s endogenními glykosaminoglykany (účastní se agregace A β fibril a plak). Klinické studie fáze III však neprokázaly jeho dostatečný klinický efekt. V post-hoc analýze ale bylo zjištěno, že působí příznivě u homozygotů - nositelů alel 4/4 apolipoproteinu E_{epsilon}, a proto je znovu zkoušen. Zatím nebyla objevena žádná nadějná terapeutická strategie ve vývoji látek odstraňujících z plak a agregátů beta amyloid^{9/}.

Z monoklonálních protilátek zaměřených na beta amyloid je nadějí adukanumab (III. fáze klinických studií), u kterého bylo pozorováno zpomalení kognitivního deficitu. V r. 2019 byly probíhající studie nejdříve zastaveny, ale po reanalýze dat dále pokračují (do r. 2022). Aktuálně je látka zkoušena u prodromální formy AN^{10/}. V současnosti je u pacientů s Alzheimerovou nemocí s časným začátkem v II. fázi klinického zkoušení látka donanemab.

Při vývoji nových inhibitorů mozkových cholinesteráz a jejich hybridů se vychází ze zjištění insuficientní mozkové acetylcholinergní transmise u AN. V současnosti jsou vyvíjeny a klinicky zkoušeny inhibitory mozkových acetylcholinesteráz, které blokují kromě cholinesteráz ještě další důležité enzymy. Bonusem by mohla být jejich nižší toxicita a lepší farmakologické vlastnosti. Radíme sem látky odvozené od takrinu (takrin flavonidy, takrin

kumariny, takrin troloxové hybridy aj.), látky odvozené od donepezilu (hybridy donepezil indolyly), které byly syntetizovány a hodnoceny jako multifunkční inhibitory cholinesteráz, a které inhibují současně cholinesterázy a monoaminoxidázu MAO nebo hybridy takrin donepezilu^{11/}.

Jako multipotentní léčiva (multi-targeted ligands MTDLS) se zkoumají deriváty rasagilinu a selegilinu (duální inhibitory acetylcholinesterázy a monoaminoxidázy MAO) a hybridy takrin selegilinu. K nadějným látkám patří ladostigil (TV -3326) - derivát rivastigminu a blokátoru monoaminoxidázy rasagilinu). Jde o reverzibilní inhibitor acetylcholinesteráz se selektivně inhibičními účinky na aktivitu MAO-A i MAO-B. Ladostigil vykazuje nejen antidepresivní a antiparkinsonský účinek, ale působí i protizánětlivě, antiapoptoticky a antioxidačně^{7,8/}.

Jak již bylo uvedeno výše, u AN dochází k degradaci (hyperfosforylaci) intraneuronálního *tau* proteinu, který je spojen s mikrotubuly neuronu. Uvnitř nervových buněk pak dochází k patologické tvorbě tzv. tangles neboli košíčků. Nervová vlákna následně degenerují a neurony odumírají. K hyperfosforylaci *tau* proteinu je nezbytná zvýšená činnost především enzymů CDK5 (cyklin-dependenční kináza) a GSK3_{beta} (glykogen syntáza kináza)^{12/}.

Proto jsou vyvíjeny látky, které slouží buď k modulaci fosforylace *tau* proteinu (inhibitory tau-kináz a inhibitory GSK3_{beta}) nebo k inhibici agregace *tau* proteinu (nový derivát metylénové modře, nebo inhibitor hyperfosforylace *tau* proteinu).

Z nadějných látek pro aktivní imunoterapii zaměřenou na *tau* protein se jeví substance AADvac-1, nyní probíhá klinická studie fáze II. AADvac-1 signifikantně snižuje neurodegenerativní proces o 58 % ve srovnání s placebem. Další nadějí se zdá být monoklonální protilátka cílená na epitop *tau* proteinu, v preklinických i klinických studiích bylo prokázáno zlepšení kognice, probíhá III. fáze studií^{13/}.

Mezi tzv. malé molekuly, zařazené do III. fáze klinických studií, patří např. inhibitory Fyn tyrosin-kinázy. Proto-onkogenní tyrosin-protein kináza Fyn je enzym, který je u lidí kódován genem FYN. Patří do rodiny nереceptorových tyrosin kináz a hraje mj. významnou roli v buněčné signalizaci. Bylo zjištěno, že overexprese Fyn u transgenních myši spouští kognitivní deficit a inhibice Fyn působí opačně. Fyn se pravděpodobně podílí na hyperfosforylaci *tau* proteinu. V mozcích AN pacientů jsou hladiny Fyn zvýšeny. V klinickém zkoušení je nadějný Fyn inhibitor masitinib. Látka se zkouší jako přídatná (add-on) k inhibitorům acetylcholinesterázy a k memantinu. První výsledky se zdají být příznivé, bylo totiž pozorováno nejen určité protizánětlivé působení masitinibu, ale také zlepšení v některých kognitivních testech^{8/}.

K dalším testovaným látkám patří látka GV - 971 ovlivňující zánětlivé procesy a lumateperon jako antagonistu serotoninových 5HT2A receptorů.

Při vývoji nových terapeutických strategií je jednou z dalších možností i hodnocení kombinací léčiv schválených v jiných indikacích. V současnosti probíhají III. fáze studií s levetiracetamem u mírné kognitivní poruchy, s escitalopramem, brexpiprazolem a aripiprazolem. Na základě teorie o zánětlivé patogenezí AN je zkoušena kombinace ALZT-OP, což je chromoglykát sodný s ibuprofenem. K léčbě neklidu (agitovanosti) u pacientů s AN je testována látka AVP-923 nuedexta. Jde o kombinaci dextromethorfanu a chinidin sulfátu, u které se předpokládá, že pravděpodobně snižuje glutamatergní toxicitu^{8,9}.

Závěr

Alzheimerova nemoc patří i nadále mezi nevléčitelná onemocnění. Jelikož přes veškerou snahu a pokrok ve výzkumu není známo, co přesně je spouštěcím mechanismem tohoto onemocnění, není k dispozici kauzální léčba. Bylo prokázáno, že nezvratné neurodegenerativní procesy začínají řadu let před propuknutím symptomů onemocnění. Dosud nejsou známé dostatečně citlivé a selektivní testy (genetické, biochemické, fyziologické, neuroendokrinní či jiné biologické), které by pomohly k časné diagnostice Alzheimerovy nemoci nebo k predikci odezvy na farmakoterapii. V léčbě Alzheimerovy nemoci kombinujeme farmakologické a nefarmakologické přístupy s těžištěm v oblasti farmakoterapie. Současné možnosti léčby AN jsou limitovány a jsou založeny na podávání inhibitorů cholinesteráz a/nebo memantinu ovlivňujícího glutamatergní systém. Léčba má i nadále symptomatický a paliativní charakter. Terapeutickým cílem je zmírňovat (modifikovat) příznaky choroby a oddálit těžké fáze onemocnění.

I v oblasti výzkumu nových léčiv však dochází v poslední době k výraznému posunu. Budoucnost ukáže, které látky v léčbě této zákeřné choroby uspějí.

Literatura

1. Zvěřová M. Alzheimerova demence. Praha: Grada, 2017. 108 s.
2. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.*, 16: 391-460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>.
3. Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Report. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 2017, 13, 4, s. 325-373.
4. Jiráček R, et al. *Gerontopsychiatrie*. 1. vydání. Galén, 2013.
5. Itzhaki RF, et al. Microbes and Alzheimer's Disease. *Journ of Alzheim Dis*, 2016, 51(4), 979-984.
6. European Medicines Agency (HMPC 2014) Assessment report on Ginkgo biloba L., folium. Dostupné na [Assessment report on Ginkgo biloba L., folium \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/assessments/assessment-report-on-ginkgo-biloba-l-folium)
7. Hroudová J. Výzkum nových léčiv Alzheimerovy choroby. *Psychiatr. praxi* 2017; 18(1): 7-10.
8. Jiráček R, Manukyan A. Hledání farmakoterapie Alzheimerovy choroby. *Čes a slov Psychiatr* 2017; 113(2): 79-83.
9. Silva T, Reis J, Teixeira J, et al. Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: from natural products to drug prototypes. *Ageing Res Rev*. 2014 May;15:116-45. doi: 10.1016/j.arr.2014.03.008. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24726823.
10. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2020 Feb;19(2):111-112. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30480-6. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31978357.
11. Hroudová J, Nováková T, Korábečný J, et al. Effects of Novel Tacrine Derivatives on Mitochondrial Energy Metabolism and Monoamine Oxidase Activity-In Vitro Study. *Mol Neurobiol*. 2021 Mar;58(3):1102-1113. doi: 10.1007/s12035-020-02172-1. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33089424.
12. Dronse, J, et al. In vivo patterns of Tau pathology, amyloid-B burden, and neuronal dysfunction in clinical variants of Alzheimer's disease. *Journ of Alzheim Dis*, 2017, 55(2): 465-471.
13. Benek O, Korábečný J, Soukup O. A perspective on multi-target drugs for Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2020, 41(7), 434-445. ISSN 0165-6147. DOI 10.1016/j.tips.2020.04.008.

Poděkování

Děkujeme všem autorům, kteří pro náš bulletin připravovali články v roce 2021, jmenovitě prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc, doc. PharmDr. Jan Juřica, PhD., prof. MUDr. František Kopřiva, PhD., MUDr. Miloš Kubánek, PhD., MUDr. Otakar Nyč, PhD., MUDr. Marta Olejárová, CSc., doc. MUDr. Jiří Slíva, PhD., MUDr. Marek Štefan, MBA, prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.

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 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 redaktori: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. J. Slíva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

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).

