

Obsah

Farmakoterapie plicní arteriální hypertenze 1

FARMAKOTERAPIE PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE

Úvod

Plicní hypertenze představuje syndrom definovaný zvýšením krevního tlaku v plicnici. Postihuje asi 1 % dospělé populace. Většina případů souvisí s onemocněním levého srdce a plic. Přibližně 1 % plicních hypertenzí představuje plicní arteriální hypertenze (PAH). Jedná se o vzácné onemocnění plicní mikrocirkulace, které postihuje muže i ženy ve všech věkových skupinách. Zhruba 4 % plicních hypertenzí je způsobeno chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH)^{1/}.

Podle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské respirační společnosti z roku 2015 je horní hranicí normy středního tlaku v plicnici 20 mmHg. Plicní hypertenze je hemodynamicky definována zvýšením středního tlaku v plicnici ≥ 25 mmHg. Hodnoty 21-24 mmHg se označují za hraniční. Vzhledem k dokumentovanému riziku progresu tohoto stavu do manifestní plicní hypertenze směřují diskuse k označení stavu se zvýšením středního tlaku v plicnici > 20 mmHg jako abnormální elevace tlaku v plicnici, a k definici prekapilární plicní hypertenze jako zvýšení středního tlaku v plicnici > 20 mmHg a současně zvýšení plicní cévní rezistence ≥ 3 Woodovy jednotky při normálním tlaku v zaklívnění (≤ 15 mmHg)^{2/}.

Specifická farmakoterapie se uplatňuje především u PAH, částečně také u CTEPH. U nejčastěji se vyskytující plicní hypertenze (onemocnění levého srdce) schází o příznivém účinku specifické léčby dostatečné důkazy. Donedávna byla podobná situace i u plicní hypertenze u plicních onemocnění. U pacientů s plicní hypertenzí u intersticiálních plicních procesů však již byla FDA registrována první vazodilatační léčba^{3/}.

Farmakoterapie plicní arteriální hypertenze

PAH je vzácné progredující onemocnění malých plicních cév, které vzniká z nejasných příčin (idiopatická forma), na podkladě genových mutací (hereditární forma) nebo jako forma asociovaná se systémovými onemocněními pojiva, s nekorigovanými nebo pozdě korigovanými vrozenými zkratovými srdečními vadami, s jaterními onemocněními, některými chronickými infekcemi včetně infekce

HIV, případně indukovaná užíváním některých léků (zejména anorektik) a toxických látek (amfetamin, metamfetamin, kokain).

Neléčená PAH je progredujícím onemocněním s velmi nepříznivou prognózou^{4/}. K hodnocení prognózy a rizikového profilu nemocných s PAH se užívá řada parametrů, které korespondují se symptomy (funkční třída, rychlost progresu symptomů, přítomnost synkop), dále zátěžové parametry (test šestiminutovou chůzí, spirometrie) a parametry související s funkcí pravé komory (natriuretické peptidy, echokardiografické a hemodynamické parametry). Tak lze nemocné rozdělit na pacienty s nízkým rizikem (odhadované roční riziko úmrtí < 5 %), středním rizikem (odhadované roční riziko úmrtí 5-10 %) a vysokým rizikem (odhadované roční riziko úmrtí > 10 %)^{5/}.

Vzhledem k tomu, že zejména výsledky zátěžových testů a invazivních vyšetření nejsou opakovaně k dispozici, existuje simplifikovaný model pro stratifikaci rizika zahrnující 3 jednoduché neinvazivní parametry (funkční třída podle NYHA, vzdálenost dosažená při testu šestiminutovou chůzí a hladina natriuretických peptidů)^{6/}. S nízkým rizikem je spojena NYHA třída I nebo II, vzdálenost při testu šestiminutovou chůzí > 440 m a normální hladina natriuretických peptidů.

Terapeutické možnosti u PAH lze rozdělit na:

- **léčbu podpůrnou** (antikoagulace, léčba srdečního selhání, oxygenoterapie)
- **léčbu specifickou** (vazodilatační léčba blokátory kalciových kanálů, prostanoidy a agonisté prostacyklinových receptorů, antagonisté receptorů pro endotelin, inhibitory fosfodiesterázy 5 a stimulatory solubilní guanylátcyklázy)
- **léčbu nefarmakologickou** (balónková atriální septostomie, transplantace plic).

Od **antikoagulační léčby** u PAH je všeobecně odklon. Může být indikována u nemocných s idiopatickou a hereditární formou, u PAH indukované anorektiky a u pacientů léčených kontinuálně intravenózními prostanoidy^{1/}.

Specifická vazodilatační léčba v současnosti zahrnuje jednak blokátory kalciových kanálů (indikována je jen asi u 10 % nemocných

s idiopatickou PAH a podstatně méně často u PAH asociované s ostatními stavy, kteří mají zachovalou vazoreaktivitu), a pak přípravky z celkem 5 lékových skupin (prostanoidy a agonisté prostacyklinových receptorů, antagonisté receptorů pro endotelin, inhibitory fosfodiesterázy 5 a stimulatory solubilní guanylátcyklázy), kde kromě vazoaktivního potenciálu lze očekávat také účinky antiremodelační, antiproliferační, a v některých případech také působení proti agregaci trombocytů.

Blokátory kalciových kanálů

Léčba vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů (nifedipin, diltiazem, amlodipin) je indikována pouze v případě zachovalé vazoreaktivit^{1/}. Dlouhodobé odpovědi na vazodilatační léčbu blokátory kalciových kanálů, která je charakteristická mj. zlepšením symptomů do stadia NYHA I a II, dosáhneme pouze asi u poloviny akutních respondérů. Při selhání léčby blokátory kalciových kanálů je nezbytná farmakoterapie léky, které ovlivňují signální cestu prostacyklinovou, NO (oxid dusnatý) a endotelinovou.

Léčba blokátory kalciových kanálů musí být obezřetně titrována. Léčba **nifedipinem** v lékové formě s řízeným uvolňováním se zahajuje dávkou 30 mg 2x denně s titrací do dávky 120–240 mg. Jediný dostupný nifedipin v ČR v retardované formě je Cordipin XL 40 mg, lze podávat s uvedením informace o překročení doporučeného dávkování na recept.

Léčba **diltiazemem** začíná na dávce 60 mg 3x denně s cílem 240–720 mg denně. **Amlodipin** dávkujeme od 2,5 mg denně do cílové dávky více jak 20 mg denně. Účinek léčby musí být pečlivě monitorován včetně hemodynamického vyšetření, a to již 3–4 měsíce od jejího zahájení. Léčba blokátory kalciových kanálů nesmí být náhle přerušena pro riziko rebound fenoménu^{7/}.

Prostanoidy a agonisté prostacyklinových receptorů

Prostaglandin I2 (prostacyklin) je hlavní produkt metabolismu kyseliny arachidonové v cévním endotelu. Je potentní vazodilatátor s vlastnostmi protidestičkovými, antiproliferativními a pozitivně inotropními. U nemocných s PAH je syntéza prostacyklinu v plicních cévách významně snížena.

Syntetický analog prostacyklinu **epoprostenol** byl poprvé použit pro léčbu PAH v 80. letech 20. století a zůstává nadále klíčovým lékem užívaným u PAH, který prokazatelně zlepšuje prognózu již během několika měsíců léčby, zejména u pacientů v klinickém stadiu NYHA IV^{8/}. Limitem léčby je složitý způsob aplikace kontinuálně do centrální žíly vzhledem k velmi krátkému biologickému poločasu přípravku.

Kontinuální nitrozilní infuzí lze podávat také **iloprost** a **treprostinil**. Obě tato analoga prostacyklinu mají ve srovnání s epoprostenolem větší stabilitu a delší biologický poločas. Postrádáme však relevantní srovnání zejména jejich dlouhodobého účinku s epoprostenolem.

Treprostinil umožňuje díky své stabilitě subkutánní podání. Dlouhodobý efekt podkožně podávaného treprostinilu je srovnatelný

Tab. 1. Současná specifická farmakoterapie u plicní arteriální hypertenze

Léčivá látka	Způsob podání
Inhibitory fosfodiesterázy 5	
Sildenafil	per os 3x denně, intravenózně
Tadalafil	per os 1x denně
Stimulatory solubilní guanylátcyklázy	
Riociguát	per os 3x denně
Antagonisté receptorů pro endotelin	
Bosentan (duální antagonist)	per os 2x denně
Ambrisentan (selektivní ETA antagonist)	per os 1x denně
Macitentan (duální antagonist)	per os 1x denně
Agonisté prostacyklinového receptoru (IP receptoru)	
Selexipag	per os 2x denně
Analoga prostacyklinu (prostanoidy)	
Treprostinil	subkutánně nebo intravenózně kontinuálně, inhalačně, per os 2-3x denně (není registrováno EMA)
Epoprostenol	intravenózně kontinuálně
Iloprost	inhalačně

s léčbou intravenózním epoprostenolem. Limitem však je lokální bolestivá reakce v místě podkožní infuze. Vyskytuje se u 84 - 92 % léčených^{9/} a v řadě případů vede k přerušení léčby. Řešením může být podání přípravku pomocí implantované pumpy, která vyžaduje doplnění zásobníku v intervalu 28 dnů, a podání je cestou podkožně vedeného katétru do centrální žíly^{10/}.

Dávkování nitrozilně a subkutánně podávaných prostanoidů je přísně individuální a cílí k maximálně tolerované dávce.

Inhalační léčba u PAH je možná iloprostem a treprostinilem (inhalační forma není registrována v EU). Hemodynamický účinek je však po inhalaci relativně krátký. To vede k nutnosti řady inhalací za den (6–9 u iloprostu, 4 u treprostinilu). Přesto zůstává část dne dostatečně léčbou nepokryta. To může vysvětlit sporný dlouhodobý účinek inhalačně aplikovaných prostanoidů^{11/}.

K perorální léčbě je určen **beraprost**. Jeho účinek spočívající ve zlepšení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí je doložen po 3 a 6 měsících léčby, při déletrvající monoterapii však již není přesvědčivý^{12/}. Beraprost je pro léčbu PAH zaregistrován v Japonsku a Koreji, kde je v současné době dostupný také beraprost v lékové formě s prodlouženým uvolňováním.

Selexipag je perorální agonista prostacyklinového IP receptoru. Jeho aktivní metabolit má biologický poločas zhruba 10 hodin. Byl testován v dosud největší klinické studii u pacientů s PAH (studie GRIPHON, zařazeno bylo 1 156 pacientů), která hodnotila bezpečnost a účinnost této látky. Při dlouhodobém podání selexipag redukuje riziko klinického zhoršení nebo úmrtí o 39 %. Spektrum nežádoucích účinků je podobné jako u prostanoidů (flush, bolesti hlavy, nauzea, průjmy, bolesti čelistí)^{13/}.

Antagonisté receptorů pro endotelin

Endotelin-1 (ET-1) hraje zásadní roli v regulaci kardiovaskulárního systému, respiračního systému a v regulaci metabolismu vody a iontů. ET-1 prostřednictvím své vazby na endotelinové receptory ETA a ETB vedle vazokonstrikce indukuje hypertrofii a hyperplazii různých buněk, proliferaci fibroblastů, produkci extracelulární matrix, a rovněž aktivuje mechanismy zánětlivé reakce. Aktivovaný endotelinový systém u PAH lze ovlivnit duální nebo selektivní blokádou receptorů pro endotelin.

Existuje rozsáhlá klinická evidence o účinnosti jak duální blokady **bosentanem**, tak i selektivní blokady receptoru ETA **ambrisentanem**^{14,15/}. Obě látky byly testovány v relativně krátkých randomizovaných klinických studiích (maximální doba trvání studie byla 18 týdnů). Léčba těmito přípravky vede ke srovnatelnému zlepšení hemodynamických parametrů a ke srovnatelnému prodloužení vzdálenosti při testu šestiminutovou chůzí. Rovněž jednoleté přežití při léčbě antagonisty receptorů pro endotelin je podobné.

Jednotliví antagonisté receptorů pro endotelin se liší v bezpečnostním profilu a v interakci se současně podávanými dalšími přípravky. Hepatopatie se vyskytuje častěji při léčbě bosentanem^{16/}, méně často při léčbě ambrisentanem^{17/}. Oba léky jsou teratogenní. K retenci tekutin dochází při léčbě bosentanem i ambrisentanem. Bosentan potencuje metabolismus warfarinu a teoreticky také sildenafilu. Lékové interakce mezi ambrisentanem, sildenafilem a warfarinem se nevyskytují.

Macitentan je tkáňově specifický duální antagonist receptorů pro endotelin. Byl testován v první dlouhodobé morbi-mortalitní studii u PAH, která při originálním uspořádání na velkém souboru pacientů zařazených do klinické studie s PAH (celkem 742) během zhruba sto týdnů trvání dokumentovala nejen příznivé ovlivnění symptomů, ale také kvality života a především jejich prognózy (v dávce 10 mg denně macitentan redukoval riziko zhoršení PAH nebo úmrtí o 45 %, v dávce 3 mg denně byla redukce rizika zhoršení PAH nebo úmrtí o 30 %)^{18/}. Ve srovnání s placebem nevedl macitentan k výraznější indukci hepatopatie nebo k retenci tekutin, častější byl výskyt anémie.

Inhibitory fosfodiesterázy 5

Inhibice degradace cGMP (cyklický guanosin monofosfát) jako druhého posla v regulační kaskádě NO (oxid dusnatý) zesiluje relaxaci hladkých svalových vláken a vazodilataci navozenou cGMP.

Sildenafil je potentní inhibitor fosfodiesterázy 5 (PDE-5) specifické k cGMP. U pacientů s PAH v klinickém stadiu NYHA II a III byl testován v rozsáhlé multicentrické randomizované a placebem kontrolované studii^{19/}. V léčené skupině při dávkování 3× denně 20, 40 nebo 80 mg zlepšil po 12 týdnech funkční zdatnost a hemodynamické parametry. Zlepšení funkční zdatnosti přetrvává i po 12 měsících. Ve většině případů však je nutné zvýšit dávku na 3× denně 50–80 mg. Z dlouhodobého sledování je také zřetelný příznivý vliv sildenafilu na přežívání nemocných, nejedná se však o efekt zaregistrované dávky 20 mg, ale u většiny pacientů o efekt dávky vyšší.

Tadalafil je zaregistrován pro léčbu PAH v dávce 40 mg 1× denně^{20/}.

Přímé srovnání účinku sildenafilu a tadalafilu, kromě srovnání akutního hemodynamického efektu, není k dispozici. Sildenafil, na rozdíl od tadalafilu, inhibuje i PDE-1, která se podílí na proliferaci buněk hladkého svalstva v cévní stěně. Není známo, zda tato skutečnost může být klinicky relevantní.

Stimulátory a aktivátory solubilní guanylátcyklázy

Solubilní guanylátcykláza hraje klíčovou roli v aktivaci cGMP v signální cestě NO. Stimulátory zesilují účinek NO na guanylátcyklázu, zatímco aktivátory mohou indukovat vazodilataci i bez působení NO. V experimentu stimulátory i aktivátory příznivě ovlivňují remodelaci. **Riociguát** je perorální stimulátor solubilní guanylátcyklázy. V chronickém podání se titruje do dávky 2,5 mg 3× denně. Má silné vazodilatační účinky, současné podání s inhibitory PDE-5 je kontraindikováno^{21/}.

Skutečnost, že PDE-5 inhibitory a riociguát ovlivňují stejnou signální cestu, vedla k úvaze studovat účinnost záměny sildenafilu nebo tadalafilu za riociguát.

Randomizovaná klinická studie REPLACE zařadila 226 pacientů s nedostatečnou odpovědí na léčbu inhibitorem PDE-5 v monoterapii nebo v kombinaci s antagonistou receptorů pro endotelin^{22/}. Nemocní byli randomizováni do větve se záměnou inhibitorem PDE-5 za riociguát a do větve s pokračováním v zavedené terapii. Po 24 týdnech došlo ve skupině s riociguátem k dosažení kombinovaného cílového ukazatele označovaného jako klinické zlepšení (zlepšení funkční třídy podle NYHA, testu šestiminutovou chůzí a natriuretických peptidů, absenci klinického zhoršení) u signifikantně vyššího procenta nemocných než ve skupině pokračující na inhibitory PDE-5 (41 % vs. 20 %). To naznačuje možnou perspektivní terapeutickou alternativu u zmíněné populace nemocných s PAH.

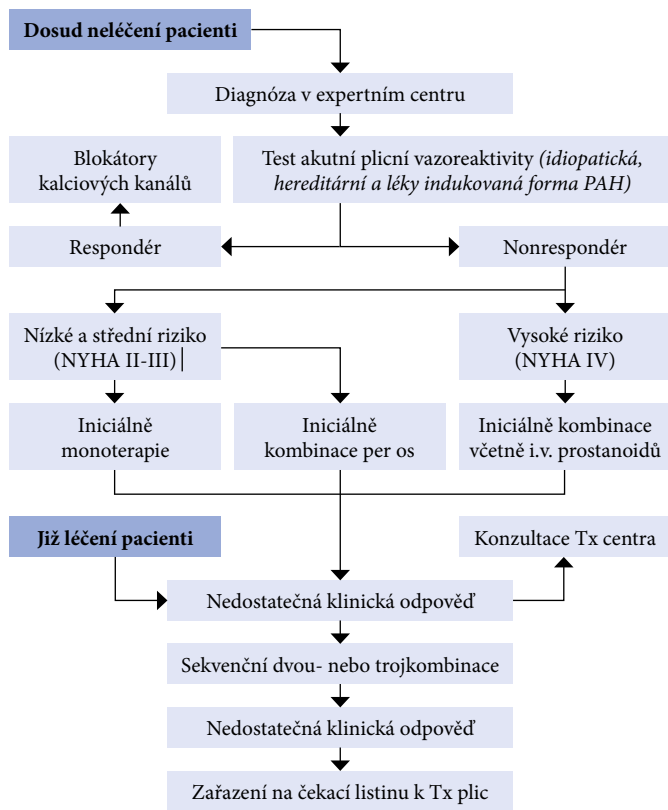
Strategie léčby PAH

Cílem terapeutických snah je udržení nízkorizikového profilu (NYHA třída I nebo II, normální hladina natriuretických peptidů, vzdálenost dosažená při testu šestiminutovou chůzí > 440 m), je-li přítomen v době stanovení diagnózy PAH, nebo jeho dosažení při léčbě, pokud byl nemocný diagnostikován jako pacient s vyšším rizikem^{1,23/}.

Současné doporučené postupy indikují u pacientů **se zachovalou vazoreaktivitou** (pouze několik procent pacientů) léčbu vysokými dávkami blokátorů kalciových kanálů za pečlivé monitorace trvání příznivé odpovědi na tuto terapii (obr. 1).

Nemocné **bez zachovalé vazoreaktivity** (většina nemocných) diagnostikované v nízkém a středním riziku je doporučeno léčit iniciálně perorální dvojkomínací specifické léčby, především léky ze skupiny inhibitorů fosfodiesterázy 5 a antagonistů receptorů pro endotelin. Role monoterapie je reziduální. Jedná se zejména o situace, kdy jsou pacienti léta léčení monoterapií dlouhodobě stabilní v nízkorizikovém profilu, nebo se jedná o některé spíše vzácnější indikace (vazoresponděři s neúplnou normalizací symptomů, PAH při jaterních onemocněních, HIV infekci, vrozených srdečních vadách, při podezření na plicní venookluzivní nemoc), případně když není kombináční léčba dostupná.

Obr. 1. Terapeutický algoritmus plicní arteriální hypertenze



U nemocných s vysokým rizikem je metodou volby iniciální kombinací léčba včetně parenterálních analog prostacyklinu. V případě nedostatečné terapeutické odpovědi je indikována balónková atrální septostomie a transplantace plic.

Literatura

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2015, 46(4):903-75.
- Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019;53(1):1801913.

- Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappante et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. N Engl J Med 2021;028,384(4): 325-334.
- Swinnen K, Quarck R, Godinas L et al. Learning from registries in pulmonary arterial hypertension: pitfalls and recommendations. Eur Respir Rev 2019; 28: 190050.
- Galiè N, Channick RN, Frantz RP et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2019; 53(1) 1801889.
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2017; 50: 1700889.
- Narechania S, Torbic H, Tonelli AR. Treatment Discontinuation or Interruption in Pulmonary Arterial Hypertension. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2020 Mar; 25(2):131-141. doi: 10.1177/1074248419877409. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31594400.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996, 334: 296-301.
- Barst RJ, Galiè N, Naeije R et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. Eur Respir J 2006, 28: 1195-1203.
- Dytrych V, Kuchar J, Ambroz D et al. Long-term experience with implantable treprostinil pumps in pulmonary arterial hypertension. Bratisl Lek Listy 2020;121(5):356-361.
- Opitz CE, Wensel R, Winkler J et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2005, 26: 1895-1902.
- Barst RJ, McGoon MD, McLaughlin VV et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2003, 41: 2119-2125.
- Sitbon O, Channick R, Chin KM et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension N Engl J Med. 2015 Dec 24;373(26):2522-33.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002, 346: 896-903.
- Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008, 117, s 3010-3019.
- Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007, 30 (2) 338-344, DOI:10.1183/09031936.00138706.
- Vachiery JL, Hoeper MM, Peacock AJ et al. Ambrisentan use for pulmonary arterial hypertension in a post-authorization drug registry: The VOLIBris Tracking study. J Heart Lung Transplant. 2017 Apr, 36(4): 399-406. DOI:10.1016/j. healun. 2016.04.013 Epub 2016 May 6. PMID:27282418 .
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013;369:809-18.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005, 353: 2148-57.
- Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009, 119: 2894-2903.
- Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013, 25;369(4):319-29.
- Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2021 Jun;9(6):573-584.
- Lajoie AC, Bonndet S, Provencher S. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges. Pulmonary Circulation 2017; 7(2) 312-325.

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; Doc. 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).

