

Obsah

Strategie léčby chronické renální insuficience – 1. část	1
Poděkování	4

STRATEGIE LÉČBY CHRONICKÉ RENÁLNÍ INSUFICIENCE – 1. ČÁST

Léčba chronického onemocnění ledvin (CKD) má za cíl zpomalit progresi chronického onemocnění a upravit metabolické poruchy nemocného související se snižující se funkcí ledvin^{1/}. Symptomy chronické progresy se vyvíjejí postupně, dlouho latentně, proto léčba CKD probíhá na základě laboratorních výsledků u dosud asymptomatických pacientů. Vzhledem k časté pozdní diagnostice není vždy možné přijmout všechna dostupná preventivní opatření v dostatečném předstihu. Např. při zjištění hypertenze a diabetu typu 2 můžeme prognózu ovlivnit dietou, kontrolou tělesné hmotnosti a cvičením. Pokud jsou renální onemocnění již jednou zachycena, nemocní by měli být dlouhodobě sledováni, i když zůstávají dosud zcela asymptomatickými. Metabolicky obtížnější je situace u nemocných se zánětlivými a autoimunitními procesy vyžadujícími speciální léčebné postupy. V progresi ledvinných chorob hrají významnou roli i kardiovaskulární onemocnění (CVD), která se sama o sobě mohou na vzniku CKD podílet či přítomné onemocnění dále urychlit. Proto všichni nemocní s CVD by měli být preventivně vyšetřeni z hlediska možnosti rozvoje CKD^{2/}.

Při již přítomné rozvinuté formě CKD je třeba věnovat pozornost iniciálnímu zařazení nemocného dle úrovně glomerulární filtrace, hodnoty sérového kreatininu a přítomné proteinurie. I když není dosud konzervativní léčba chronických ledvinných onemocnění vždy plně úspěšná a onemocnění u některých pacientů dále progreduje, je obtížné predikovat výsledek léčby na samém začátku. Proto by měla být léčba zahájena a dlouhodobě kontrolována v plném rozsahu dle compliance nemocných^{3/}.

V současné době jsou známy následující léčebné postupy, které mohou ovlivnit rychlost progresy onemocnění^{4,5/}.

Léčebné postupy

1. Systémový krevní tlak

Je nepochybné, že úprava hypertenze na cílový krevní tlak 130-139/80-85 mmHg představuje významný pokrok v ovlivnění nepříznivých orgánových účinků hypertenze. Současně je také ovlivněna proteinurie. V souladu se studií ACCORD u diabetiků 2. typu^{6/} však snížení hraničního TK 140 mmHg na 120 mmHg neprokázalo žádný pozitivní vliv na zpomalení progresy rychlosti glomerulární filtrace (GFR), byla však ovlivněna proteinurie či mikroalbuminurie. Současně s výše uvedenými antihypertenzivy je vhodné doplnit medikaci o diuretika a při časté přítomné ICHS i o β -blokátory, blokátory kalciového kanálu a centrální sympatikolytika.

2. Kontrola glykemie u diabetiků

Bylo prokázáno (studie ACCORD, studie ALTITUDE)^{7/}, že dobrá kompenzace glykemie včetně dlouhodobě stabilní hodnoty glykovaného hemoglobinu je spojena se snížením mikroalbuminurie či proteinurie a u řady nemocných i s dlouhodobější stabilizací GFR. Současně jsou příznivě ovlivněny i další projevy diabetické makro a mikro-angiopatie.

3. Metabolické poruchy spojené s CKD

Acidobazická rovnováha

Metabolická acidóza spojená s progresí CKD souvisí se sníženou renální amoniogenezou, i když samotné vylučování amoniaku jednotlivými reziduálními nefrony je zvýšeno. Data z experimentálních modelů napovídají, že zvýšená exkrece amoniaku reziduálními nefrony vede k intersticiálnímu poškození aktivací složek komplementu. Dalším faktorem je snížená hladina bikarbonátu. V experimentálních studiích, kde koncentrace bikarbonátu v séru byla významně snížena, vedla jeho následná substituce k snížení rychlosti progresy ledvinného onemocnění (hodnoty úpravy bikarbonátu ze 14 mmol/l na 24 mmol/l však nejsou běžné v populaci standardně léčených nefrologických pacientů s úpravou diety). Bikarbonát může taky významně ovlivnit sekreci endotelinu event. i aldosteronu, podílející se na progresi CKD. Z hlediska klinické praxe se doporučuje substituce bikarbonátu per os při jeho poklesu v séru pod 22 mmol/l. Pozitivní účinek byl popsán i v dvouleté nekontrolované studii při podání citrátu sodného per os.

Fosfáty, vitamin D, PTH

Recentní nálezy potvrzují, že fibroblastický růstový faktor – 23 je úzce spojen s ovlivněním metabolismu fosfátu u nemocných CKD^{6/}. Při poklesu GFR jeho hladina stoupá a ovlivňuje fosfaturii. Hyperfosfatemie je velmi časnou známkou, počínaje dekompenzací chronické renální insuficience a jejím přechodem do počínajícího uremického stavu. Proto časně ovlivnění hyperfosfatemie sníženým příjmem fosfátu v dietě a podání fosfátových vazáčů patří k základním léčebným postupům ovlivňujícím metabolické důsledky CKD včetně kostní choroby. Deficit aktivní formy vitamínu D (1.25-dihydrocholecalciferol) souvisí s poruchou hydroxylace vitamínu v poloze 1. Aktivní formu vitamínu D je proto nutné u nemocných s CKD časně substituovat. Recentně ve studii VITAL^{8/} byl prokázán účinek syntetického analogu vitamínu D parikalci-tolu na proteinurii u diabetické nefropatie. Lze tedy předpokládat vliv tohoto analogu vitamínu na systém RAAS.

Sekundární hyperparathyreóza (HPT) patří také k základním projevům dekompenzované CHRI a její časné ovlivnění podáváním vitamínu D a snížením hyperfosfatemie patří k základním opatřeními. Zvýšená hladina PTH nepochybně ovlivňuje vedle kostního metabolismu i kardiovaskulární mortalitu. Nově užívané podávání kalcimimetik významně zlepšuje prognózu nemocných s HPT.

4. Kyselina močová

Epidemiologické studie prokazují častou asociaci mezi hyperurikemií a CVD. Etiologie nebyla jednoznačně objasněna. Také progresi CKD je spojena s hyperurikemií, která však je ve většině případů sekundární, nicméně její ovlivnění alopurinolem stabilizuje hyperurikemii a zabrání depozici urátových krystalů v ledvině tubulointersticiu i cévní stěně. Léčebně ovlivňuje podáním alopurinolu.

5. Renální anemie

CKD je spojeno se sníženou produkcí erythropoetinu. Jeho podání formou rekombinovaného lidského erythropoetinu vede k úpravě krevního obrazu. Na základě studie TREAT⁹/ však bylo prokázáno, že u rizikových nemocných (CKD, diabetes, CVD) zvýšená hladina hemoglobinu nad 13 g/dcl byla spojena s vyšším výskytem mozkových cévních příhod. Je tedy zřejmé, že úprava krevního obrazu by měla být spojena s cílovým hemoglobinem mezi 10–12 g/dcl.

6. Dietní opatření

Úprava příjmu proteinů je spojena s příznivým ovlivněním metabolismu bílkovin, fosfátů, metabolické acidózy a kyseliny močové. Bylo dále prokázáno, že redukováný příjem proteinů ovlivňuje renální hemodynamiku, snižuje glomerulární hyperfiltraci a redukuje cytokiny indukovanou fibrózu. Významně též ovlivňuje proteinurii. Je tedy zřejmé, že kombinací hemodynamického a metabolického účinku může významně zasáhnout i do rychlosti progresi ledvinového onemocnění a jeho orgánových komplikací.

7. Hypolipidemika

CKD je často spojeno s hyperlipidemií. Hypotéza hyperlipidemické nefrotoxicity byla zveřejněna Moorheadem již v roce 1982¹⁰. Teprve rozvoj moderních hypolipidemik, především statinů, umožnil cílený zásah v léčbě převážně sekundární hyperlipidemie u chorob ledvin. Navíc bylo prokázáno, že statiny také ovlivňují oxidované LDL a tím snižují proinflamační a profibrotické riziko. Lze proto dovozovat (studie SHARP¹¹/), že cílené podání statinů ovlivňuje dlouhodobě jak renální, tak kardiovaskulární riziko těchto nemocných.

Farmakoterapeutická strategie

1. Léčba arteriální hypertenze

Progresi renální insuficience je komplikovaný proces, ve kterém hrají důležitou roli hemodynamické i nehemodynamické faktory⁴.

Systém renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

ACE inhibitory byly prvními léky potvrzujícími příznivý vliv jejich podávání při CKD. Jasně důkazy byly přineseny v experimentálních studiích, jakož i v řadě klinických projektů. Pozornost byla zvláště věnována diabetické nefropatii, kdy podávání blokátorů systému RAAS ovlivnilo proteinurii. U nemocných s mikroalbuminurií byla popsána reverze progresi renální insuficience. Průkazně byla snížena i makroalbuminurie. Pozitivní vliv spojený se snížením proteinurie s ohledem na současné zpomalení progresi renální insuficience však není zcela jasný u nemocných s CKD bez diabetu (především u geneticky podmíněných onemocnění, jako jsou polycystické ledviny či Alportův syndrom). Mechanismus ACE inhibitorů a blokátorů receptorů pro angiotenzin II (ARB) spočívá jak v hemodynamicko-antihypertenzním účinku, tak zřejmě i v protizánětlivém a antifibrotickém účinku. Přes aditivní účinek z hlediska proteinurie nebyl dosud jednoznačně potvrzen též současně aditivní pozitivní účinek ACE inhibitorů a ARB na progresi onemocnění (studie COOPERATE, studie ONTARGET^{12,13}/).

Terapeutické úsilí se zaměřuje na ovlivnění jak systémové, tak i glomerulární hypertenze a glomerulární hypertrofie, které jsou stále pokládány za nejdůležitější sekundární faktory progresi renální insuficience.

Glomerulární tlak je určován tonem aferentní a eferentní arterioly. K jeho vzestupu vede jak snížení tonu aferentní arterioly (glukagon, IGF-1 apod.), tak zvýšení tonu eferentní arterioly, které může být u chronických onemocnění způsobeno lokálním účinkem **angiotenzinu II**. Vzestup intraglomerulárního tlaku se často projevuje akcentací proteinurie. Angiotenzin II jako růstový faktor se účastní na rozvoji glomerulární hypertrofie. Současně stimuluje zvýšenou produkci kolagenu, extracelulární matrix a následnou glomerulární sklerózou a intersticiální fibrózou.

Nepříznivé účinky angiotenzinu II lze účinně blokovat:

- ACE inhibitory (např. enalapril, quinapril, lisinopril, perindopril, ramipril, fosinopril, chinapril, fosinopril, trandolapril ap.)
- antagonisty angiotenzinového receptoru AT₁ (např. losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan ap.)
- kombinací ACE inhibitorů a sartanů s diuretiky.

Tyto antihypertenzivní léky snižují intraglomerulární tlak (především ovlivněním tonu vas efferens) nezávisle na změnách v systémovém krevním tlaku. Snížení glomerulárního tlaku je doprovázeno poklesem proteinurie a snížením akumulace proteinových molekul v mezangiu, která by mohla stimulovat mesangiální buňky k nadprodukci extracelulární matrix. Inhibitory ACE také snižují glomerulární tvorbu cytokinů a proteinů extracelulární matrix a mohou omezit rozvoj glomerulární hypertrofie a snížit tonus glomerulárních kapilár.

Velká americká multicentrická studie MDRD (Modification of Diet in Renal Disease¹⁴/), sledující progresi chronické renální insuficience za sníženého příjmu proteinů diety a kontroly krevního tlaku, prokázala **pozitivní vliv normalizace TK na hodnoty 130/80 mmHg**. Tyto hodnoty platí zvláště u diabetiků a to již od prvních stadií diabetické nefropatie. Analogický závěr byl

učiněn u nemocných s výraznější proteinurií (nad 3 g/24 h), u kterých snížení TK až k hodnotám 125/75 mmHg bylo spojeno se zpomalením progresu renální insuficience.

Na základě některých studií^{15,16/} lze soudit, že nemocní, u nichž má léčba ACE inhibitory a sartany výraznější **antiproteinurický efekt**, mají lepší dlouhodobou prognózu. Renoprotektivní účinek by mohl být také výrazně ovlivněn polymorfismem genu pro angiotenzin konvertující enzym (ACE polymorfismus), který ovlivňuje i hladinu angiotenzinu II.

ACE inhibitory a sartany snižují TK u širokého spektra hypertoniků bez ohledu na plazmatickou reninovou aktivitu. Pokud se týká nežádoucích účinků, nejčastějším je suchý dráždivý kašel. Neovlivňují nepříznivě koncentraci lipidů, glykémii a urikemii. Mohou však výrazně **zvýšit hladinu draslíku**, zejména u nemocných s chronickou renální insuficiencí nebo u těch nemocných, kteří současně užívají léky ovlivňující sekreci K (K-retenční diuretika, cyklosporin A ap.) či mají přímou kaliovou substituci^{3/}.

1. Vzestup sérového kreatininu nepřevyšující 30 μmol provázený poklesem proteinurie a bez tendence k progresi, není důvodem k vysazení ACEI či sartanu.
2. Riziko hypoperfuze ledvin u chronického srdečního selhání a u jaterní cirhózy s ascitem vyžaduje při zahájení léčby nízké dávky krátce působících ACEI a častější kontroly sérového kreatininu.
3. Výraznější pokles renální funkce u hypertoniků s vyrovnanou volumovou bilancí (vzestup kreatininu o více než 90 μmol/l) nutí pomýšlet na přítomnost hemodynamicky významného renovaskulárního stenotického onemocnění. Pro riziko vzniku akutního selhání ledvin na podkladě tubulární nekrózy je třeba léčbu přerušit.

Z možných interakcí je nutné připomenout schopnost zvýšit hladinu lithia a naopak snížit účinnost lidského rekombinantního erythropoetinu (v nefrologii dnes často používaného při léčbě anemie). Nesteroidní antirevmatika a antacida snižují antihypertenzní účinnost ACEI a sartanů (nesteroidní antirevmatika naopak mohou zvýšit příznivý antiproteinurický efekt). Riziko hyperkalemie zvyšují kromě kalium šetřících diuretik také neselektivní beta blokátory, cyklosporin a nesteroidní antirevmatika.

Jiná antihypertenziva (především dihydralaziny, diuretika či beta-blokátory) mají při srovnatelném účinku na systémový krevní tlak významně nižší efekt na hypertenzi intraglomerulární, protože neovlivňují tonus vas eferens. Naopak zejména hydralaziny, ale i krátkodobě působící blokátory kalciových kanálů (např. nifedipin) působí vazodilataci aferentní arterioly, takže snížení systémového krevního tlaku nemusí být doprovázeno stejným snížením tlaku intraglomerulárního. Sekundární aktivace systému renin-angiotenzin při systémové vazodilataci může navíc vyvolat i vazokonstrikci eferentní arterioly. Tento nepříznivý účinek nemají zřetelně vyjádřen antagonisté kalcia bez dihydropyridinové struktury v molekule.

Při léčbě užíváme velmi často kličková diuretika, především **furosemid**. Na rozdíl od většiny ostatních léků, s klesající glomerulární filtrací dávku furosemidu zvyšujeme. Výsledný efekt na vylučování závisí významně na hodnotě frakční exkrece,

na které stoupá souběžně s poklesem glomerulární filtrace až 10×. Významně můžeme ovlivnit i eliminaci kalia, což většinou umožňuje prodloužit bezpečně období konzervativního léčebného CHRI až do hodnot sérového kreatininu 500–600 μmol/l. Kombinace se spirolaktonem, který by dále mohl ovlivnit systém RAAS a tedy i proteinurii, může být použita pouze u lehkého stupně snížení renální funkce. Při závažnějším poklesu GF (CKD 3–5) není indikován pro nebezpečí hyperkalemie.

S velkou nadějí zavedený přímý blokátor reninu (aliskiren) užíváný jak v monoterapii, tak především v kombinaci s ACE inhibitory či sartany, byl pro zvýšení rizika cerebro- a kardiovaskulárních komplikací u diabetiků s renální insuficiencí kontraindikován.

2. Poruchy metabolismu lipidů a hypolipidemická léčba u nefrologických nemocných

Poruchy lipidového spektra u nemocných bez nefrotického syndromu jsou charakterizovány zvýšenou hodnotou celkových triacylglycerolů (TG), velmi nízkodenzitních lipoproteinů (VLDL) a částečně i nízkodenzitních lipoproteinů (LDL)^{5/}. Vysokodenzitní lipoproteiny (HDL) jsou v séru nízké, stejně jako HDL-cholesterol. Hladina celkového cholesterolu je většinou v mezích normálu či lehce zvýšená a nebyvají ani výraznější změny LDL-cholesterolu. Uvedené nálezy se vyskytují u vysokého procenta nemocných (30–70 %). Zajímavé je zjištění, že změny lipidového spektra jsou identické bez ohledu na základní ledvinné onemocnění. Pro nefrotický syndrom s velkou proteinurií, hypoalbuminemií a poruchami koagulace je typická výrazně zvýšená hladina celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a snížení HDL-cholesterolu. Hyperlipoproteinemie se vyskytuje již při snížení glomerulární filtrace pod 60 ml/min (1 ml/s).

Úloha ledvin v mechanismu syntézy či katabolismu lipoproteinů není dosud plně objasněna. Ledviny se podílejí na degradaci řady hormonů, které významně ovlivňují metabolismus (insulin, glukagon, růstový hormon, adrenalin, parathormon apod.). Experimentální studie ale ukazují, že hyperlipoproteinemie není v korelaci s úbytkem ledvinné tkáně (a tedy snížením metabolické funkce), ale je výsledkem sekundárních biochemických změn souvisejících se snížením exkreční schopnosti ledvin^{17,18/}.

Léčba hyperlipidemie by měla začít úpravou životního stylu, tedy změnou diety a zvýšením tělesné aktivity. V závislosti na tíži renálního postižení tato opatření sníží hladiny triacylglycerolů u více než poloviny pacientů. Při volbě léků pomůže podrobnější zhodnocení lipidového profilu. Nejúčinnějšími léky pro snížení koncentrace LDL cholesterolu jsou statiny. U pacientů s nízkou koncentrací LDL i HDL cholesterolu a hypertriglyceridemií jsou lékem volby fibráty. Lze užít i kombinace obou preparátů, ale s výrazně zvýšeným rizikem vedlejších účinků, především možností rabdomyolýzy.

Základní užívaná hypolipidemika

1. Léky ovlivňující cholesterol

Statiny (inhibitory hydroxymetylglutaryl CoA reduktázy): např. fluvastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin, rosuvastatin, apod.
pryskyřice: kolestipol, cholestyramin
probulcol

2. Léky ovlivňující triacylglyceroly a HDL-cholesterol

Fibráty (např. fenofibrát, ciprofibrát ap)
kyselina nikotinová a její deriváty, ezetimib

3. Kombinace statin + ezetimib

Statiny

Dyslipidemie ovlivňuje další progresi renálního onemocnění a je více vyjádřená u pacientů s proteinurií a nefrotickým syndromem. V glomerulech dochází k influxu makrofágů, zvětšení velikosti glomerulů, expanzi mesangiální matrix, depozici lipidů a tvorbě pěnových buněk. Dochází ke zvýšení exprese kolagenu IV, fibronektinu a lamininu. U pacientů s CKD lze tedy příznivý efekt statinů vysvětlit ovlivněním hypercholesterolemie a dalších poruch lipidového metabolismu.

Kromě tohoto evidentního mechanismu nefroprotektivního působení statinů však, obdobně jako u kardiovaskulárních onemocnění, přibývá experimentálních i klinických studií popisujících příznivý efekt statinů dříve než dojde ke snížení koncentrace cholesterolu nebo u stavů s normální koncentrací cholesterolu. Tyto tzv. pleiotropní účinky, tj. účinky statinů nezávislé na koncentraci cholesterolu, jsou intenzivně studovány v souvislosti s léčbou kardiovaskulárních onemocnění a přibývá i informací o jejich existenci v nefrologické literatuře. Jde především o účinek nefroprotektivní (snížení proteinurie, zlepšení endoteliální dysfunkce), snížení zánětlivé odpovědi v cévách a jejich imunomodulační účinky.

Nežádoucí účinky se vyskytují u 2–4 % nemocných. Nejčastějšími jsou gastrointestinální potíže (zácpa nebo průjem, fla-

tulence, nauzea, břišní křeče), u některých nemocných může dojít ke zvýšení jaterních enzymů.

Nejzávažnější nežádoucí účinek představuje myotoxicita.

Fibráty

Fibráty aktivují nukleární transkripční faktory, které ovlivňují syntézu několika apolipoproteinů a lipoproteinové lipázy. Zvyšují aktivitu lipoproteinové lipázy a tím dochází k urychlení katabolismu VLDL. Zvýšená aktivita lipoproteinové lipázy je patrně také příčinou zvýšeného odbourávání LDL-částic cestou LDL-receptorů. Snižují syntézu VLDL a LDL v játrech, snižují sekreci apolipoproteinu B, vedou ke snížené tvorbě VLDL v játrech a vedou ke zvýšenému vylučování cholesterolu do žluče. Zvýšení plazmatické a tkáňové aktivity lipoproteinové lipázy a snížený obsah apoC-III v lipoproteinech bohatých triglyceridy může přispívat k účinku fibrátů. Malé denzní LDL-částice vykazují sníženou afinitu vůči LDL-receptorům. Jejich přeměna na větší LDL-částice důsledkem fibrátů je činí vnímavější pro LDL-receptory. Fibráty zvyšují také významně tvorbu apoA-I a apoA-II v játrech. Fibráty snižují triglyceridy, zvyšují HDL-cholesterol a lze je použít u mírné až středně závažné hypercholesterolemie. Je třeba monitorovat jaterní testy.

Fibráty jsou lékem volby u hypertriglyceridemie. Ta bývá často provázená nižší hladinou HDL-cholesterolu, malými LDL-částicemi, snáze oxidovatelnými, jevícími větší proaterogenní působení, postprandiální lipémií a zvýšenou hladinou inhibitoru plazminogenu (PAI-1).

PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme všem autorům, kteří pro náš bulletin připravovali články v roce 2012 jmenovitě:
MUDr. Alena Adamíková, PhD., MUDr. Petr Dušek, PhD.,

doc. MUDr. Miroslav Chochola, CSc., MUDr. Pavel Chrbolka,
doc. MUDr. Zbyněk Kalita, CSc., MUDr. Michal Prokeš, prim.
MUDr. Jiří Svárovský, MUDr. Václav Vyskočil, PhD.

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 vydavatelství Ambit Media.

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. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; 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.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hýnek, CSc., VFN; Prof. 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 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).

