

Obsah

Praktické aspekty léčby chronického srdečního selhání sakubitrilem-valsartanem 1

PRAKTICKÉ ASPEKTY LÉČBY CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ SAKUBITRILEM-VALSARTANEM

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) je komplexní klinický syndrom, který se v skytuje u pacientů se strukturálním nebo funkčním srdečním poškozením a manifestuje se symptomy. Příznaky srdečního selhání jsou způsobeny zvýšením plicních tlaků srdečních komor nebo snížením srdečního výdeje v klidu nebo při zátěži. Za rozvoj symptomů je odpovědná trvalá neurohumorální aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a sympatoadrenálního systému (SAS) s relativním deficitem kompenzačních vazoaktivních systémů, jako je například systém natriuretických peptidů (NP). Následkem neurohumorální aktivity dochází k retenci tekutin a vody a k vazokonstrikci. Tyto jevy jsou patrné zejména u pacientů se systolickým srdečním selháním (srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory EF LK < 40 % – Heart Failure with Reduced Ejection Fraction = HFrEF). Bylo prokázáno, že farmakologická blokáda systému RAAS a SAS snižuje mortalitu a morbiditu pacientů s CHSS, především s HFrEF. U pacientů s mírně sníženou EF LK 41-50 % a u pacientů s EF LK > 50 % tak jednoznačné důkazy zatím chybí. Vědecké důkazy máme pro blokátory RAAS: inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB) a antagonisty mineralokortikoidních receptorů (MRA), a dále pro blokátory AS: beta-blokátory (BB)^{1/}. Poměrně novým lékem s důkazy pro zlepšení mortality a morbiditu pacientů s CHSS je léčivo ze skupiny inhibitorů neprilysinu a receptoru pro angiotenzin (ARNI – angiotensin receptor and neprilysin inhibitors) sakubitril-valsartan, který byl uveden do klinické praxe v České republice v roce 2017.

Mechanismus účinku sakubitrilu-valsartanu

Sakubitril-valsartan (S-V) je jediným představitelem lékové skupiny ARNI. Molekula sakubitrilu-valsartanu obsahuje inhibitor neprilysinu sakubitril a antagonistu AT1 receptoru pro angiotenzin II valsartan. Duální inhibice zajišťuje blokádu systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) na úrovni receptoru pro angiotenzin II a současně podporuje příznivý fyziologický účinek natriuretických peptidů blokádou jejich degradace^{2/}. Blokáda RAAS na úrovni

AT1 receptoru pro angiotenzin II snižuje nepříznivé účinky tohoto vazokonstriktoru, který má kromě systémových účinků (vazokonstrikce, retence tekutin a soli) i lokální proliferativní a prooxidativní účinky a stimuluje syntézu aldosteronu. S-V současně inhibuje aktivitu enzymu neutrální endopeptidázy (neprilysinu), který je odpovědný za degradaci a inaktivaci cirkulujících vazoaktivních látek, mimo jiné natriuretických peptidů (NP). Blokádou neprilysinu se prodlužují fyziologické účinky NP, zejména B-natriuretického peptidu (BNP). To má za následek posílení jeho kompenzačních účinků, které jsou zcela opačné vůči aktivaci RAAS. Je to zejména efekt vazodilatační, diuretický a natriuretický. Hlavním zdrojem BNP jsou kardiomyocyty srdečních komor, částečně se tvoří v srdečních předstěnách. BNP je peptid a je uchovávan v granulocytech kardiomyocytů ve formě pre-prohormonu. Hlavním stimulem pro uvolnění BNP z myokardu je zvýšení napětí ve stěně srdečních oddílů, zejména levé komory (wall stress). Z pre-prohormonu BNP se velmi rychle odštěpuje signální peptid a prohormon BNP, který se dostává do cirkulace a je opět velmi rychle štěpen na vlastní biologicky aktivní BNP (C-terminální fragment) a neaktivní N-terminální fragment (NT-proBNP). BNP je inaktivován jednak na receptorech cílových tkání, a jednak v cirkulaci během několika minut působením enzymu neutrální endopeptidázy- neprilysinu. Sakubitril je prolečivo, které se okamžitě mění na aktivní metabolit LBQ657 – inhibitor neprilysinu.

Důkazy o účinnosti S-V u CHSS vycházejí z výsledků studie PARADIGM-HF – The prospective comparison of angiotensin receptor and neprilysin inhibitor (ARNI) with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure^{3,4/}.

Studie PARADIGM-HF byla největší randomizovanou studií u pacientů s CHSS. Do studie bylo randomizováno 8 442 pacientů, 4 187 nemocných bylo randomizováno k terapii S-V s cílovou dávkou 200 mg dvakrát denně a 4 212 pacientů k terapii enalapilem s cílovou dávkou 10 mg dvakrát denně. Hlavními kritérii pro zařazení byly: věk nad 18 let, chronické srdeční selhání NYHA (New York

HeartAssociation) II, III nebo IV, s EF LK $\leq 40\%$ (tato hodnota byla později snížena na $\leq 35\%$), koncentrace BNP nad 150 pg/ml nebo NT-proBNP nad 600 pg/ml (nebo BNP > 100 pg/ml a NT-proBNP > 450 pg/ml u nemocných s hospitalizací pro srdeční selhání v posledních 12 měsících před randomizací), stabilní farmakologická terapie srdečního selhání zahrnující BB, ACEI nebo ARB v posledních čtyřech týdnech před randomizací. Mezi hlavními kritérii pro vyloučení ze studie byla: symptomatická hypotenze se systolickým tlakem krve (sTK) pod 100 mmHg, odhad glomerulární filtrace pod 30 ml/min, koncentrace kalia nad 5,2 mmol/l a anamnéza angioedému nebo nežádoucích účinků při léčbě ACEI nebo ARB.

Pacienti, kteří splňovali kritéria pro zařazení, podstoupili úvodní jednoduše zaslepenou fázi (po přerušení chronické terapie ACEI nebo ARB) s podáváním enalaprilu 10 mg dvakrát denně po dobu dvou týdnů. V další fázi v trvání čtyř až šesti týdnů byl podáván S-V v úvodní dávce 100 (49/51) mg dvakrát denně se zvýšením na 200 (97/103) mg dvakrát denně. Pacienti, kteří neměli v této fázi žádné nežádoucí účinky, byli randomizováni v poměru 1:1 k terapii enalapilem v dávce 10 mg dvakrát denně nebo S-V v dávce 200 mg dvakrát denně v hlavní dvojité zaslepené fázi studie. Pacienti byli sledováni v intervalech čtyř až osmi týdnů v úvodu a pak po čtyřech měsících. V případě nežádoucích účinků mohla být dávka léků snížena. Průměrný věk souboru byl 64 roky, téměř 60 % pacientů mělo ischemickou etiologii srdečního selhání, průměrná ejekční frakce levé komory byla 29 %. Pacienti byli léčeni optimální farmakoterapií, více než 90 % nemocných bylo léčeno BB, více než 77 % dostávalo před vstupem do studie ACEI a více než 22 % ARB, více než 50 % antagonistu mineralokortikoidních receptorů (MRA).

Přístrojovou léčbu srdečního selhání mělo kolem 20 % nemocných (kolem 14 % mělo defibrilátor a 7 % srdeční resynchronizační léčbu).

Výsledky studie byly statisticky významné ve prospěch S-V ve srovnání s enalapilem, studie byla proto předčasně ukončena po 27 měsících. V době ukončení studie byl hlavní kombinovaný sledovaný ukazatel úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání identifikován u 914 pacientů ve skupině léčené sakubitril-valsartanem a u 1117 pacientů ve skupině s enalapilem, což představuje snížení relativního rizika o 20 % ($p < 0,001$). Významně byly sníženy i individuální sledované výsledky kardiovaskulárního úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání (snížení relativního rizika o 20 %, respektive o 21 %) ($p < 0,001$). Významné bylo i snížení rizika úmrtí z jakékoli příčiny o 16 % ($p < 0,001$).

Léčba pomocí S-V významně snížila ve srovnání s enalapilem jak riziko náhlé srdeční smrti, tak i riziko úmrtí na progresi srdečního selhání. Bylo sníženo nejen riziko první, ale i opakované hospitalizace pro srdeční selhání.

S-V byl ve studii dobře tolerován. Výskyt angioedému v obou léčebných skupinách (enalapril a sakubitril-valsartan) byl nízký a nebyl významně rozdílný ($p = 0,13$). Zhoršení renálních funkcí, hyperkalemie a kašel byly méně časté ve skupině léčené S-V, častější byla hypotenze, která však nebyla důvodem k přerušení léčby.

Duální inhibice pomocí S-V ovlivnila příznivě nejen mortalitu a morbiditu hodnocenou rizikem hospitalizace pro srdeční selhání, ale ve srovnání s enalapilem snížila nutnost intenzifikace léčby srdečního selhání zvýšením dávky diuretik, počet akutních návštěv pro zhoršení srdečního selhání, nutnost intenzivní péče v případě hospitalizace, nutnost podávání inotropních látek v případě hospitalizace, a snížila také nutnost srdeční transplantace a zavedení mechanické srdeční podpory⁵.

Další analýza ze studie PARADIGM-HF se zaměřila na význam a výskyt diabetes mellitus a pre-diabetes u pacientů se srdečním selháním a vliv léčby S-V na tuto podskupinu pacientů. Byly hodnoceny klinické výsledky u 8 399 pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí podle anamnézy diabetes mellitus (DM) a podle laboratorního hodnocení pomocí glykosylovaného hemoglobinu (HbA1C) odebraného na začátku studie. Léčba S-V byla spojená s příznivým ovlivněním hlavních i vedlejších cílů studie ve srovnání s enalapilem bez ohledu na anamnézu diabetes mellitus nebo přítomnost nově zjištěného diabetes mellitus⁶.

Analýza podskupin ze studie PARADIGM-HF dále ukázala, že S-V má lepší výsledky než enalapril bez ohledu na věk, pohlaví, etnickou příslušnost, funkční třídu NYHA, ejekční frakci levé komory, funkci ledvin, koncentraci NT-proBNP, výši krevního tlaku, přítomnost fibrilace síní, etiologii srdeční dysfunkce, dobu trvání srdečního selhání, předchozí hospitalizaci pro srdeční selhání, léčbu ACEI před vstupem do studie nebo léčbu MRA. S-V byl účinnější na snížení rizika úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání než enalapril v celém spektru pacientů. S-V měl také prokazatelně větší dopad na zlepšení kvality života a tolerance zátěže než enalapril⁷.

Praktické aspekty léčby sakubitrilem-valsartanem

Nežádoucí účinky léčby S-V jsou obdobné nežádoucím účinkům léčby ACEI nebo ARB. Při léčbě S-V se může vyskytnout např. hypotenze, hyperkalemie, kašel, bolest hlavy, závrať, zvýšená únava, žaludeční nevolnost nebo poruchy funkce ledvin. O možnosti výskytu těchto nežádoucích účinků je třeba vědět a monitorovat je. Léčbu je vhodné zahájit co nejnižší dávkou a dávku zvyšovat podle individuální snášenlivosti pacienta. Zvýšení dávky je žádoucí, účinek S-V na mortalitu a morbiditu je na dávce závislý⁸.

Dávkování S-V podle úrovně krevního tlaku, renálních funkcí a stupně jaterního poškození ukazují tabulky 1, 2 a 3.

Tabulka 1. Dávkování sakubitrilu-valsartanu podle úrovně systolického krevního tlaku

| Systolický TK (sTK) | Zahajovací dávka | Cílová dávka |
|---------------------|--------------------|------------------------------|
| ≥ 110 mmHg | 2 x denně 49/51 mg | 2 x denně 97/103 mg |
| 100-110 mmHg | 2 x denně 24/26 mg | 2 x denně 49/51 až 97/103 mg |
| < 100 mmHg | nedoporučeno | |

Tabulka 2. Dávkování sakubitrilu-valsartanu podle funkce ledvin

| eGFR | Zahajovací dávka | Cílová dávka |
|----------------------------------|--------------------|------------------------------|
| >60 ml/min/1,73 m ² | 2 x denně 49/51 mg | 2 x denně 97/103 mg |
| 30-60 ml/min/1,73 m ² | 2 x denně 24/26 mg | 2 x denně 49/51 až 97/103 mg |
| < 30 ml/min/1,73 m ² | nedoporučeno | |

Legenda k tabulce 2:

eGFR –odhadovaná glomerulární filtrace v ml/min/1,73 m² (ideální tělesný povrch)

Tabulka 3. Dávkování sakubitrilu-valsartanu podle funkce jater (Child-Pugh skóre jaterního poškození)

| Child-Pugh skóre - stadium | Zahajovací dávka | Cílová dávka |
|----------------------------|------------------|------------------------|
| A | 2 x 49/51 mg | 2 x 97/103 mg |
| B nebo ALT/AST > 2 x UNL | 2 x 24/26 mg | 2 x 49/51 až 97/103 mg |
| C | kontraindikován | |

Legenda k tabulce 3:

Stadium A – jaterní poškození bez známek jaterní insuficience, B – známky lehké jaterní insuficience, ALT – alanin-aminotransferáza, AST –aspartát-aminotransferáza, UNL – upper normal limit – horní hranice normy, C – známky těžké jaterní insuficience

Zvýšení dávky se doporučuje po dvou až čtyřech týdnech, případně po třech až čtyřech týdnech při zahájení nižšími dávkami. Dostupné síly S-V jsou: 24/26 mg (50 mg), 49/51 mg (100 mg) a 97/103 mg (200 mg). Obvyklá úvodní dávka S-V je 49 mg/51 mg (100 mg) dvakrát denně s cílovou dávkou po dvou až čtyřech týdnech 97 mg/103 mg (200 mg) dvakrát denně. Dávku S-V není nutné upravovat u mírně snížené funkce ledvin (odhad glomerulární filtrace eGFR 60-90 ml/min/1,73 m²). U pacientů s eGFR 30-60 ml/min /1,73 m² se doporučuje zahajovací dávka 24 mg/26 mg (50 mg) dvakrát denně. U pacientů s eGFR< 30 ml/min/1,73 m² jsou k dispozici velmi omezené klinické zkušenosti⁹.

Nejčastějšími nežádoucími účinky po zahájení léčby S-V jsou hypotenze, hyperkalémie a zhoršení funkce ledvin, dále byl hlášen angioedém. Ve studii PARADIGM-HF byl angioedém hlášen u 0,5 % pacientů léčených přípravkem Entresto v porovnání s 0,2 % pacienty léčenými enalapilem. V případě hypotenze, hyperkalémie nebo renální dysfunkce v průběhu léčby má být dávka S-V snížena. Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pacientů s hodnotou systolického

krevního tlaku < 100 mmHg nebo u pacientů se sérovou hladinou draslíku > 5,4 mmol/l.

Je nutné zde připomenout, že léčba S-V nahrazuje předchozí terapii ACEI nebo ARB. Pokud byl pacient léčen ACEI, může být léčba S-V zahájena nejdříve za 36 hodin od poslední dávky ACEI z důvodu rizika nežádoucích účinků včetně rizika angioedému. V případě předchozí léčby ARB je možné léčbu S-V zahájit další den po přerušení terapie ARB.

Pokud byl pacient dosud léčen nízkou dávkou ACEI/ARB, doporučuje se zahájit léčbu S-V také nízkou dávkou (24/26 mg dvakrát denně). V případě předchozí střední nebo vysoké dávky ACEI nebo ARB se pak doporučuje léčbu S-V zahájit střední dávkou 49/51 mg dvakrát denně¹⁰.

Kontraindikací pro podání S-V je anamnéza angioedému v souvislosti s předchozí terapií ACEI nebo ARB, dědičný nebo idiopatický angioedém, současné užívání s ACEI, současné podávání přímého inhibitoru reninu – aliskirenu u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin (eGFR<60 ml/min/1,73 m²), a dále závažná porucha funkce jater, biliární cirhóza a cholestáza a druhý a třetí trimestr těhotenství.

Léčba S-V je kontraindikována při těžké poruše funkce jater, u pacientů s cholestázou nebo biliární cirhózou. Snížení renálních funkcí a poškození jaterních funkcí je u pacientů s CHSS, zejména v pokročilém stadiu. Renální parametry, kalémii a jaterní funkce je nutné před zahájením léčby a v průběhu terapie S-V kontrolovat.

S-V má lékové interakce s léčivými s podobným farmakologickým účinkem, tedy s léky, které snižují krevní tlak. Na to je nutné u pacientů s CHSS myslet, neboť součástí léčby CHSS (HFrEF) by měly být vždy BB a MRA, které krevní tlak rovněž ovlivňují. Proto se někdy při zahájení terapie a při titraci dávky doporučuje například nepodávat S-V ve stejnou hodinu jako BB. Další možností je snížit před zahájením léčby S-V dávku diuretik, zejména pokud pacient nemá klinické známky kongesce¹¹.

K odstranění rizika hypotenze se rovněž doporučuje vynechat léky, které snižují krevní tlak a nemají prokazatelně příznivý vliv na prognózu pacientů (blokátory kalciových kanálů, alfa-blokátory).

Riziko hypotenze je dále při terapii inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (například sildenafil). Riziko zhoršení funkce ledvin je při současném použití nesteroidních antirevmatik. Riziko hyperkalémie zvyšují kalium-šetřící diuretika a MRA⁹. Je zde nutno uvést, že riziko významné hyperkalémie při léčbě S-V a MRA bylo ve studii PARADIGM-HF nižší, než při terapii enalapilem⁴. Sakubitril je inhibitorem transportérů organických aniontů (organic anion transporting polypeptides, OATPs), proteinů OATP1B1 a OATP1B3, a proto může zvyšovat účinnost substrátů těchto proteinů, například atorvastatinu. U ostatních statinů má S-V minimální vliv na změnu koncentrací v plasmě. S-V není metabolizován prostřednictvím CYP3A4, lékové interakce na této metabolické cestě nejsou významné.

Závěr

Sakubitрил-valsartan (S-V) patří mezi moderní léky, které prokazatelně snižují mortalitu a morbiditu pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí. Zatím je schválen pro pacienty se stabilním CHSS, kde optimalizovaná terapie zahrnující ACEI/ARB, BB a MRA nevede ke zlepšení tolerance zátěže, symptomů a ejekční frakce levé komory. V těchto případech léčba S-V nahrazuje terapii ACE/ARB. Efekt S-V na riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizaci pro srdeční selhání je závislý na dávce léku, proto bychom se měli vždy pokusit dosáhnout maximální tolerované dávky. Nejčastějšími nežádoucími účinky po zahájení léčby mohou být hypotenze, hyperkalémie a zhoršení renálních funkcí. Proto je nutné na tato rizika po zahájení léčby pomýšlet a pečlivě je monitorovat.

Nejvíce důkazů o prospěšnosti léčby máme pro stabilní pacienty ve funkčních třídách NYHA (New York Heart Association) II a III, které byly ve studii PARADIGM-HF zastoupeny nejčastěji. S-V není dosud schválen pro pacienty po akutní dekompenzaci srdečního selhání a pro pacienty s nově vzniklým srdečním selháním. S-V rovněž není schválen pro léčbu srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFpEF). Probíhá rozsáhlý klinický výzkum, který testuje možnost použití S-V ve výše uvedených indikacích¹²⁻¹⁴.

Literatura

- Špinar J, Hradec J, Špinarová L, Vítovec J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. *Cor et Vasa* 2016,58(5):e530-e568.
- Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamicsof LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J ClinPharmacol* 2010, 50:401-14.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013, 15:1062-73.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
- Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared with Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients with Heart Failure *Circulation* 2015, 131:1-8.
- Kristensen SL, Preiss D, Hund PS, et al. For the PARADIGM-HF Investigators and Committees Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure with Reduce Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2016,9:e002560.
- Chandra A, Lewis E, et al. The Effects of Sacubitril/Valsartan on Physical and Social Activity Limitations in Heart Failure Patients: The PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(6):498-505.
- Seferovic P, Ponikowski P, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of The Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J HeartFail.* 2019. doi: 10.1002/ejhf.1531.
- SmPC Entresto http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf.
- Sauer AJ, Cole R, Jendsen BC, et al. Practical guidance on the use of sacubitril/valsartan for heart failure. *Heart Failure Reviews* 2019, 24:167-176.
- Marti CN, Fonarow GC, Anker SD, et al. Medication dosing for heart failure with reduced ejection fraction—opportunities and challenges. *Eur J Heart Fail* 2019, 21:286-296.
- Pascual-Figal D, Wachter R, Senni M, et al. Rationale and design of TRANSITION: a randomized trial of pre-discharge vs. post-discharge initiation of sacubitril/valsartan. *ESC Heart Failure* 2018; 5:327-336.
- Velasquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. For the PIONEER-HF Investigators Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2018, doi: 10.1056/NEJMoa1812851.
- Solomon S, Rizkala A, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):471-482.

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: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní 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).

