

Obsah

Možnosti léčby srdečních amyloidóz 1

MOŽNOSTI LÉČBY SRDEČNÍCH AMYLOIDÓZ

Úvod

Amyloidóza je podmíněna změnou prostorového uspořádání (konformace) bílkovin s následnou depozicí amyloidových fibril v intersticiu tkání. Ke klinicky významnému poškození srdce, srdeční amyloidóze, dochází především u AL (amyloid lehkých řetězců) amyloidózy a transthyretinové amyloidózy. Podkladem AL amyloidózy je monoklonální gamapatie s klonální nadprodukcí lehkých řetězců imunoglobulinů, které se ve formě amyloidových fibril ukládají především do myokardu, ledvin, střední stěny, jater, kůže, sliznic a cévních stěn. Tomu odpovídá klinický obraz AL amyloidózy, která se manifestuje těžkým srdečním selháním progredujícím v řádu měsíců, ortostatickou hypotenzí, nefrotickým syndromem, selháním ledvin, gastropatií, poruchami střední pasáže, makroglosií a snadnou tvorbou kožních hematomů (typicky periorbitálně). Neléčená srdeční AL amyloidóza má velmi nepříznivou prognózu, je fatální v řádu několika měsíců^{1,2}.

Příčinou transthyretinové amyloidózy je nestabilita tetramerů cirkulující plazmatické bílkoviny transthyretinu, která vede k uvolňování monomerů proteinu a tvorbě amyloidových fibril. Transthyretin je syntetizován v játrech a fyziologicky se podílí na transportu retinol-vázacího proteinu a minoritně thyroideálních hormonů. V podmínkách ČR se nejčastěji setkáváme s tzv. senilní formou transthyretinové amyloidózy bez průkazu genetických variant transthyretinu (wild-type), a to u osob starších 65 let, častěji u mužů. Vzácně se jedná o geneticky podmíněnou transthyretinovou amyloidózu. Senilní forma amyloidní transthyretinové kardiomyopatie (ATTR-CM) se nejčastěji projevuje jako srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFPEF), doprovázené v některých případech fibrilací síní nebo atrioventrikulárními blokádami¹⁻³. Z extrakardiálních manifestací se vyskytují u ATTR-CM variabilně syndrom karpálních tunelů, sensorimotorická a/nebo vegetativní polyneuropatie, hluchota, méně často ruptura distální šlachy bicepsu na dominantní končetině. Oproti AL amyloidóze srdeční selhání u ATTR-CM progreduje pomaleji, v řádu let. Medián přežívání od diagnózy senilní formy ATTR-CM je 47 měsíců, pěti-leté přežívání 36 %⁴.

Diagnostika srdečních amyloidóz

Podezření na srdeční amyloidózu vzniká na základě výše zmíněných klinických známek a dále při echokardiografickém vyšetření. Obvykle zachytíme koncentrické ztlustění stěn levé komory srdeční (LKS) spolu se ztlustěním volné stěny pravé komory a event. i síňového septa. Důležitým nálezem je výrazné snížení longitudinální kontrakce LKS, které můžeme dokumentovat pomocí snížení parametru MAPSE (mitral annular plane systolic excursions) nebo globálního longitudinálního strainu LKS, kde můžeme dokumentovat převážující poškození bazálních segmentů oproti segmentům apikálním. Častá je přítomnost perikardiálního výpotku^{2,3,7}. V EKG mají pacienti se srdečními amyloidózami často obraz jizvy, obvykle normální nebo nízkou voltáž QRS komplexů, která kontrastuje se ztlustěním stěn LKS při echokardiografii. V případě ATTR-CM vidáme v EKG atrioventrikulární a raménkové blokády^{2,3,7}. Na diagnózu srdečních amyloidóz ukazuje také výrazné zvýšení srdečních natriuretických peptidů, které neodpovídá tíži srdečního selhání, a dále chronické zvýšení srdečních troponinů.

Klíčovým vyšetřením pro diagnostiku ATTR-CM je scintigrafické vyšetření. Byla prokázána vysoká afinita difosfonátů k myokardu postiženému transthyretinovou amyloidózou^{3,5}. Tyto sloučeniny se značí 99m techneciem a používají se pro kostní scintigrafii. Nejvíce dat pro diagnostiku ATTR-CM má sloučenina DPD (3,3-difosfono-1,2-propanodikarboxylová kyselina), následovaná dalšími preparáty jako jsou MDP (methylendifosfonát), HDP (oxidronát) a pyrofosfát. Senzitivita DPD scintigrafie v diagnostice ATTR-CM se blíží 100 %, byla však popsána falešná pozitivita DPD scintigrafie až u 14 % případů s AL amyloidózou srdce. Proto je třeba při podezření na srdeční amyloidózu vždy vyšetřit hladiny volných kappa a lambda řetězců v séru a provést imunoelektroforézu séra a moči k vyloučení monoklonální gamapatie typické pro AL amyloidózu. Po vyloučení monoklonální gamapatie potvrzuje pozitivní DPD scintigrafie diagnózu ATTR-CM a není třeba provádět biopsii srdečního svalu. Při abnormálním výsledku lehkých řetězců imunoglobulinů nebo imunofixace a nediagnostickým výsledku DPD scintigrafie je nutné bioptické ověření typu srdeční amyloidózy

pomocí endomyokardiální biopsie^{3,5}. Diagnostika srdeční amyloidózy tak patří do specializovaných center se zkušenostmi s endomyokardiální biopsií.

Byla vytvořena síť center pro diagnostiku a léčbu srdečních amyloidóz s následujícími kontakty:

1. **Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha,**
MUDr. Miloš Kubánek, PhD, telefon: 737 205 964,
e-mail: milos.kubanek@ikem.cz
2. **II. interní klinika kardiologie a angiologie Všeobecné fakultní nemocnice a I. LF UK, Praha,**
prof. MUDr. Tomáš Paleček, PhD, telefon: 224 962 635,
e-mail: tomas.palecek@vfn.cz
3. **I. interní kardiologická klinika, FNUSA a LF MU, Brno,**
doc. MUDr. Jan Krejčí, PhD, telefon: 543 182 212,
e-mail: jan.krejci@fnusa.cz
4. **I. interní kardiologická klinika, FNOL a LF UP, Olomouc,**
MUDr. Renata Aiglová, telefon 588 443 712, e-mail:
renata.aiglova@fnol.cz

Prevalence srdečních amyloidóz

Prevalence srdečních amyloidóz byla recentně vyšetřena v italské kohortě pacientů referovaných k vyšetření pro hypertrofii levé komory ve věku 40 let a starších. Z 343 pacientů mělo 12 pacientů (3,5 %) geneticky podmíněnou ATTR-CM, 17 pacientů senilní ATTR-CM (5 %) a 3 pacienti srdeční AL amyloidózu (0,9 %). Srdeční amyloidóza tedy byla prokázána u 32 pacientů (9 %). Prevalence srdeční amyloidózy narůstala s věkem: 40-49 let 1 %, 50-59 let 2 %, 60-69 let 9 %, 70-79 let 21 %, ≥80 let 26 % (p pro trend <0,01)⁶.

Obecný léčebný přístup k pacientům se srdeční amyloidózou

Kromě specifické léčby srdečních amyloidóz platí pro tyto pacienty následující doporučení. Při projevech srdečního selhání je indikovaná diuretická léčba. Musíme se vyvarovat hypovolémie, neboť srdeční výdej je u srdečních amyloidóz závislý na zvýšených plnicích tlacích srdečních komor a hypovolémie může vést k výraznému poklesu srdečního výdeje^{1-3,7}. Snažíme se udržet sinusový rytmus k zachování síňového příspěvku. Pacienti se srdečními amyloidózami mají snížený a fixovaný tepový objem, proto se u nich musíme vyvarovat těžší bradykardie a časně je indikovat ke kardiostimulaci. Především u srdeční AL amyloidózy musíme s opatrností aplikovat betablokátory, verapamil a diltiazem, které mohou vést k syndromu nízkého srdečního výdeje. Digoxin může u těchto pacientů vést k toxicitě i při normálních sérových hladinách, neboť se váže na amyloidové fibrily v myokardu. U pacientů se srdeční AL amyloidózou je doporučeno časně indikovat antikoagulační léčbu při záhytu fibrilace síní. Antikoagulace je vhodná také při vymizení vlny A na transmitrálním průtoku, které ukazuje na mechanickou dysfunkci síní, i když je na EKG přítomna elektrická aktivita vlny P^{1-3,7}.

Léčba srdeční AL amyloidózy

Základem léčby AL amyloidózy je hematologická léčba zaměřená na eliminaci monoklonální gamapatie⁸. Jako standard léčby je doporučována u mladších pacientů s lehkým kardiálním postižením autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)⁹. Ve většině případů je však srdeční AL amyloidóza zastižena ve fázi pokročilého srdečního selhání, kdy má ASCT vysokou mortalitu, a používají se proto schémata chemoterapie s inhibitory proteazomu borteozomibem¹⁰. Pětileté přežívání u pacientů s AL amyloidózou léčených ASCT je vyšší (83 %) nežli u pacientů s chemoterapeutickými režimy s použitím borteozomibu (55 %). Tyto terapie však nebyly porovnány ve studiích, k chemoterapii s použitím borteozomibu jsou indikováni nemocní s pokročilejšími stadii onemocnění⁸⁻¹⁰. Hlavní překážkou pro ASCT je pokročilé srdeční selhání, byly popsány ojedinělé případy, kdy byla u mladších pacientů s převážně kardiálním postižením úspěšně provedena srdeční transplantace a následně ASCT^{6,8}.

Príslibem pro léčbu srdeční AL amyloidózy je použití biologické léčby proti povrchovým antigenům myelomových buněk (CD38 nebo SLAMF7). Nejdále je vývoj daratumumabu, který *in vitro* pomocí komplement dependentní a protilátkou zprostředkované cytotoxicity likviduje myelomové buňky⁸. Dvě studie fáze III referovaly lepší přežívání bez progresu onemocnění ve větvi s daratumumabem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem¹¹ nebo borteozomibem a dexamethasonem¹² u pacientů s relabovaným nebo rezistentním mnohočetným myelomem. Retrospektivní analýza u 25 pacientů s refrakterní AL amyloidózou, kteří byli léčeni daratumumabem a dexamethasonem, prokázala hematologickou odpověď v 76 % a kompletní remisi v 36 %¹³. Terapie byla tolerována také mezi pacienty se srdeční AL amyloidózou, kterých bylo 72 %. Aktuálně probíhá studie fáze III, kde je přidáván daratumumab nebo placebo ke standardní léčbě (kombinaci CyBorD = cyklofosamid, borteozomib a dexamethason) u nově diagnostikované AL amyloidózy (NCT03201965)¹⁴.

Léčba srdeční transthyretinové amyloidózy (ATTR-CM)

V minulosti jsme měli k dispozici pouze transplantaci jater k léčbě pacientů s hereditárními formami transthyretinové amyloidózy⁸. V posledních pěti letech došlo k dramatickému zlepšení léčebných možností u wild-type i hereditární transthyretinové amyloidózy. V oblasti léčby ATTR-CM je nejvíce dat pro stabilizátory transthyretinu, méně informací v případě blokátorů syntézy transthyretinu a nově se zkoumají protilátky proti depozitům transthyretinu ve tkáních⁸.

Stabilizátory transthyretinu

Nejvýznamnějším zástupcem této skupiny je tafamidis, nízkomolekulární derivát benzoxazolu, který vykazuje silnou vazbu na transthyretin a nemá aktivitu nesteroidního antirevmatika. Stabilizace transthyretinu a inhibice tvorby amyloidu byla prokázána jak v případě jeho wild-type varianty, tak i dvou nejvýznamnějších amyloidogenních variant (V30M and V122I)^{8,15}. V září 2018 byly publikovány výsledky studie ATTR-ACT. V této

randomizované multicentrické studii bylo poprvé v historii prokázáno příznivé ovlivnění mortality a morbiditu u ATTR-CM. K těmto výsledkům vedla léčba tafamidisem^{16/}. V experimentu tafamidis stabilizuje strukturu tetramerů cirkulujícího transthyretinu a zpomaluje tak tvorbu amyloidových fibril z monomerů proteinu a jejich ukládání do tkání.

Ve zmíněné studii bylo randomizováno 441 pacientů s chronickým srdečním selháním NYHA II-III na podkladě ATTR-CM (v poměru 2:1:2 k 80 mg tafamidisu, 20 mg tafamidisu nebo placebo) po dobu 30 měsíců. Primárním cílovým ukazatelem byla mortalita ze všech příčin následovaná hospitalizacemi z kardiovaskulárních příčin. Bylo prokázáno snížení celkové mortality mezi pacienty léčenými tafamidisem oproti pacientům na placebo (78 z 264 [29,5 %] vs. 76 ze 177 [42,9 %]; HR 0,70; 95% CI 0,51-0,96) ($p < 0,001$). Tafamidis vedl také ke snížení výskytu kardiovaskulárních hospitalizací o 32 % (relativní riziko 0,68, 0,48 ročně vs. 0,70 ročně; 95% CI 0,56-0,81). Po 30 měsících bylo podávání tafamidisu spojeno s menším zhoršením výkonnosti při 6 minutovém testu chůze a menším zhoršením kvality života hodnocené pomocí Kansaského dotazníku. Bylo tak prokázáno zpomalení poklesu funkční kapacity a kvality života v intervenované skupině. Tafamidis měl ve studii příznivý poměr počtu pacientů, které bylo třeba léčit k prevenci jedné nežádoucí události (Number Needed to Treat; NNT). Aby se předešlo jedné události typu úmrtí ze všech příčin nebo kardiovaskulární hospitalizace, bylo třeba léčit kolem 7 pacientů (NNT= 7.5)^{16/}.

Tafamidis je centralizovaně registrován již od roku 2011, původně jen v indikaci léčby amyloidózy z depozice transthyretinu u dospělých pacientů se symptomatickou polyneuropatií 1. stupně za účelem oddálení neurologického postižení, nově k léčbě transthyretinové kardiomyopatie. V ČR je uváděn na trh, prozatím však nemá stanovenou úhradu.

Starším stabilizátorem transthyretinu je nesteroidní antirevmatikum diflunisal, který má průkaz zpomalení rozvoje neurologických příznaků familiární transthyretinové polyneuropatie^{17/}. Byl tolerován v dávce 250 mg dvakrát denně v open-label studii u 13 pacientů s ATTR-CM po dobu 0,9 roku bez efektu na renální funkci, na srdeční strukturu nebo biomarkery srdečního selhání^{18/}. V retrospektivní studii 23 pacientů s ATTR-CM byl během mediánu sledování 15 měsíců diflunisal vysazen u 13 % pacientů pro dyspeptické potíže (erozivní gastritida, bolesti v epigastriu, nechutenství)^{19/}. (Pozn. red.: diflunisal není v ČR registrován.)

Novým stabilizátorem transthyretinu je AG10. Jedná se o syntetický ligand transthyretinu, derivát 3,5- dimethyl-1H pyrazolu s 2-fluorokarboxyfenylovou skupinou. *In vitro* se váže na wild-type transthyretin s vyšší afinitou nežli tafamidis nebo diflunisal. Je také více efektivní než tafamidis při stabilizaci varianty V122I transthyretinu^{8,20/}. Recentně byla publikována studie fáze II u senilní a hereditární ATTR-CM^{21/}, probíhá studie fáze III u pacientů s ATTR-CM, které se účastní také některá pracoviště v České republice.

Inhibitory syntézy transthyretinu

Blokádu syntézy transthyretinu je možno dosáhnout pomocí patisiranu, což je dvouvláknová malá interferující RNA cílicí na 3'oblast transthyretinového genu, která nepodléhá translaci a je konzervovaná u wild-type a všech známých mutovaných variant transthyretinu. V jaterních buňkách patisiran inhibuje syntézu transthyretinu mechanismem RNA interference, anti-sense vlákno patisiranu se váže na mRNA transthyretinu^{8,22/}. Ve studii fáze III u pacientů s hereditární transthyretinovou polyneuropatií zlepšily infuze s patisiranem známky neuropatie a kvalitu života po 18 měsících sledování v celé kohortě i v podskupině s ATTR-CM (56 %, vyloučena třída NYHA III-IV). U pacientů s ATTR-CM patisiran významně redukoval hladiny NT-proBNP, tloušťku stěn levé komory a zpomalil zhoršování globálního longitudinálního strainu^{23/}. Nyní probíhá studie fáze III zaměřená na pacienty s ATTR-CM, které se účastní také centra v České republice. Centralizovaně je registrován přípravek Onpattro (v ČR zatím dle databáze léků není obchodován), indikován k léčbě hereditární transthyretinové amyloidózy u dospělých pacientů s polyneuropatií v 1. či 2. stádiu, datum registrace 27. 8. 2018.

Inotersen je antisense oligonukleotid, namířený na 3'oblast transthyretinového genu, který blokuje jeho translaci^{8,24/}. Ve studii fáze III u pacientů s hereditární transthyretinovou polyneuropatií podkožní injekce s inotersenem významně zlepšily příznaky neuropatie a kvalitu života po 16 měsících sledování^{24/}. V podskupině pacientů s ATTR-CM nedošlo ke zlepšení ejekční frakce levé komory, globálního longitudinálního strainu, tloušťky stěn, masy levé komory ani poměru E/E' laterálně. Významnými nežádoucími účinky byly trombocytopenie a vzácně vznik glomerulonefritidy. Centralizovaně je registrován přípravek Tegsedí (v ČR zatím není obchodován), datum registrace 6. 7. 2018, indikován k léčbě stadia 1 nebo stadia 2 polyneuropatie u dospělých pacientů s hereditární transthyretinovou amyloidózou.

Závěr

Srdeční amyloidóza je onemocnění podmíněné ukládáním bílkoviny do srdečního svalu, které vede k srdeční slabosti. Příčinou může být onemocnění krvevotvorby, stárnutí organismu nebo vzácně genetická porucha. Diagnostika a léčba probíhá ve specializovaných centrech.

V posledních letech došlo ke zdokonalení diagnostiky a léčby srdečních amyloidóz, které jsou nejčastěji podmíněny depozicí amyloidu typu AL a transthyretinu. Senilní forma transthyretinové amyloidózy myokardu (ATTR-CM) není v podmínkách České republiky vzácné onemocnění. ATTR-CM je významnou příčinou srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HFPEF), u které je možné pomocí stabilizátoru transthyretinu tafamidisu zlepšit morbiditu a mortalitu. Tuto diagnózu je třeba zvažovat hlavně při echokardiografickém nálezů ztluštění stěn levé komory u starších nemocných, zvláště pokud je doprovázeno HFPEF, fibrilací síní nebo atrioventrikulární blokádou.

Literatura

- Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation* 2005; 112:2047-60.
- Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 201;66:2451-2466.
- Kubánek M. Transthyretinová kardiomyopatie - významná příčina srdečního selhání s novými možnostmi diagnostiky a léčby. *Interní Med.* 2019; 21(2): 103-106.
- Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016;133(3):282-90.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
- Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2020;300:191-195.
- Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(12):1323-41.
- Zhang KW, Stockerl-Goldstein KE, Lenihan DJ. Emerging Therapeutics for the Treatment of Light Chain and Transthyretin Amyloidosis. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4:438-448.
- Sidiqi MH, Aljama MA, Buadi FK, et al. Stem cell transplantation for light chain amyloidosis: decreased early mortality over time. *J Clin Oncol* 2018; 36,1323-1329.
- Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015; 126, 612-615.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375, 1319-1331.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel J, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016; 375, 754-766.
- Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis. *Blood* 2017; 130, 900-902.
- Palladini G, Kastiris E, Maurer MS, et al. Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood*. 2020; 136:71-80.
- Bulawa CE, Connelly S, Devit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:9629-34.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379(11):1007-1016.
- Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Hear Fail*. 2012; 18:315-319.
- Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310:2658-67.
- Ikram A, Donnelly JP, Sperry BW, et al. Diflunisal tolerability in transthyretin cardiac amyloidosis: a single center's experience. *Amyloid*. 2018; 25(3):197-202.
- Penchala SC, Connelly S, Wang Y, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110:9992-7.
- Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:285-295.
- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.
- Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019; 139:431-443.
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.

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; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Prof. 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. K. Hynek, 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).

