

## PRAKTICKÉ ASPEKTY LÉČBY GLIFLOZINY - INHIBITORY SODÍKO-GLUKÓZOVÉHO KOTRANSPORTÉRU 2

Článek se zaměřuje na praktické použití gliflozinů po rozšíření indikací této lékové skupiny. Kromě internistů a diabetologů je mohou nově předepisovat kardiologové pro léčbu srdečního selhání a nefrologové u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Pro poslední dvě jmenované odbornosti jsou to léky nové, ale základní principy mechanismu účinku, upřesnění indikací, riziko nežádoucích účinků a možné lékové interakce mohou být užitečné i pro praktické lékaře a lékaře dalších specializací. Rozšířené indikace má schválené prozatím dapagliflozin (chronické srdeční selhání a chronické onemocnění ledvin) a empagliflozin (chronické srdeční selhání).

### ÚVOD

Inhibitory sodíko-glukóзовého kotransportéru 2 (SGLT2) – glifloziny – se používají již delší dobu **pro léčbu diabetes mellitus 2. typu (DM2)** v případě, že standardní léčba není spojena s dostatečnou kompenzací (obvykle hodnocenou pomocí hodnot glykovaného hemoglobinu). Studie bezpečnosti gliflozinů prokázaly nejen non-inferioritu, ale i superioritu v prevenci fatálních kardiovaskulárních (KV) příhod. Jak ukázala například placebem kontrolovaná studie EMPA-REG OUTCOME, došlo u pacientů s DM2 a vysokým KV rizikem léčených empagliflozinem ke snížení rizika úmrtí z KV příčin a hospitalizace pro srdeční selhání.<sup>1/</sup> Preventivní dopad léčby glifloziny u pacientů s DM2 a různou úrovní KV rizika byl prokázán také ve studiích s dapagliflozinem a kanagliflozinem.

Na základě těchto výsledků byly provedeny klinické studie s dapagliflozinem a empagliflozinem **u pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí** levé komory (EF LK  $\leq 40\%$ ; heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), a to bez ohledu na přítomnost DM2. DAPA-HF byla první randomizovanou placebem kontrolovanou studií, která prokázala pozitivní efekt dapagliflozinu na kombinovaný cílový parametr úmrtí z KV příčin a zhoršení srdečního selhání (hospitalizace nebo mimořádná ambulantní kontrola pro zhoršení srdečního selhání) u pacientů s HFrEF, a to bez ohledu na přítomnost DM2.<sup>2/</sup> Pozitivní efekt empagliflozinu na průběh HFrEF byl potvrzen ve studii EMPEROR-Reduced, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2020. Empagliflozin snížil významně relativní riziko výskytu primárního hodnoceného kombinovaného cílového parametru: úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání a snížil relativní riziko výskytu sekundárního cílového parametru: celkový počet hospitalizací, včetně první a opakované hospitalizace pro srdeční selhání, o přibližně 30%.<sup>3/</sup> A to také bez ohledu na přítomnost DM2. Dapagliflozin i empagliflozin jsou doporučeny pro léčbu HFrEF, a to bez ohledu na přítomnost DM2. Dapagliflozin i empagliflozin jsou zařazeny do algoritmu léčby v první linii spolu s dalšími léky, které příznivě ovlivňují průběh srdečního selhání typu HFrEF.<sup>4,5/</sup>

Empagliflozin a dapagliflozin byly testovány také **u pacientů s chronickým srdečním selháním a EF LK  $> 40\%$** .<sup>6,7/</sup> Dosavadní léčebné postupy, které byly u pacientů s HFrEF spojeny se snížením mortality, byly dosud u nemocných se srdečním selháním

se zachovalou EF LK (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) neúčinné. Terapie pomocí léků, které inhibují systém renin-angiotenzin-aldosteron a sympatoadrenální systém, měla u pacientů s HFpEF (s EF LK  $\geq 50\%$ ) neutrální dopad na morbiditu a mortalitu.<sup>8-11/</sup> Doporučení odborných společností se u pacientů s HFpEF zaměřovala na kompenzaci arteriální hypertenze, léčbu ischemické choroby srdeční a kontrolu srdečního rytmu nebo tepové frekvence u nemocných s fibrilací síní.<sup>4,5/</sup>

Léčba HFpEF a léčba chronického srdečního selhání s mírně sníženou EF LK (41–49 %, heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF) tedy byla dosud empirická. V terapii HFpEF se testovaly inhibitory SGLT2. Jejich působením zřejmě dochází k pozitivnímu ovlivnění metabolismu kardiomyocytů a intersticiálních buněk, a to dává naději na úspěšnost léčby glifloziny i u těchto pacientů.<sup>12/</sup> Klinický výzkum v této oblasti probíhal ve studiích EMPEROR-Preserved s empagliflozinem a DELIVER s dapagliflozinem u nemocných s chronickým srdečním selháním a EF LK  $> 40\%$  bez ohledu na přítomnost DM2. EMPEROR-Preserved s empagliflozinem byla randomizovaná placebem kontrolovaná studie. Výsledky studie byly významné ve prospěch empagliflozinu. Empagliflozin po dobu sledování více než dvou let (medián 26 měsíců) snížil ve srovnání s placebem kombinovaný cílový parametr, riziko úmrtí z KV příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání, o 21 %. Riziko první a následné hospitalizace pro srdeční selhání bylo sníženo o 27 % ve srovnání s placebem.<sup>6/</sup> DELIVER byla randomizovaná placebem kontrolovaná studie, která prokázala příznivý efekt dapagliflozinu na kombinovaný cílový parametr – úmrtí z KV příčin a zhoršení srdečního selhání bez ohledu na přítomnost diabetes mellitus.<sup>7/</sup> Tento efekt byl dán především snížením počtu příhod spojených se zhoršením srdečního selhání, a to včetně nemocných po nedávné dekompenzaci.

Empagliflozin a dapagliflozin jsou již **schváleny pro léčbu chronického srdečního selhání bez ohledu na EF LK** a jistě budou v aktualizaci doporučení odborných společností uvedeny s nejvyšší třídou.<sup>13,14/</sup> Oba glifloziny mohou být v indikaci léčby srdečního selhání předepisovány internisty a kardiology.

Jak preventivní studie, tak studie léčby srdečního selhání prokázaly významný **nefroprotektivní efekt** empagliflozinu a dapagliflozinu se snížením rizika závažných renálních příhod, které zahrnovaly mimo jiné nutnost zahájení hemodialýzy a transplantace ledvin. Pozitivní efekt gliflozinů byl opět nezávislý na přítomnosti DM2. Chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease, CKD) představuje významný rizikový faktor KV příhod, úmrtí z KV příčin a riziko nově vzniklého srdečního selhání. Randomizované placebem kontrolované studie prokázaly významný kardioprotektivní a nefroprotektivní efekt dapagliflozinu a empagliflozinu u pacientů s CKD. Léčba gliflozinem u pacientů s CKD byla spojena s významným snížením KV příhod a snížením rizika závažných renálních příhod (studie DAPA-CKD a EMPA-KIDNEY).<sup>15,16/</sup> Dapagliflozin je již **pro léčbu pacientů s CKD** schválen a může být vedle diabetologů a internistů předepisován také nefrology.

## PRAKTICKÉ ASPEKTY LÉČBY GLIFLOZINY NEJEN U SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Před zahájením léčby glifloziny je nezbytné seznámit se s mechanismem účinku a s potenciálními nežádoucími účinky.<sup>13,14,17/</sup> Glifloziny snižují glykémii navozením glykosurie, tento efekt není u pacientů s DM2 nijak výrazný a riziko hypoglykémie je nízké. Riziko hypoglykémie je prakticky jen u pacientů s DM2, kteří jsou léčeni dalšími antidiabetiky, zejména deriváty sulfonylurey a inzulinem. U těchto pacientů je vhodné informovat o zahájení léčby gliflozinem diabetologa, který zváží úpravu léčby diabetu.

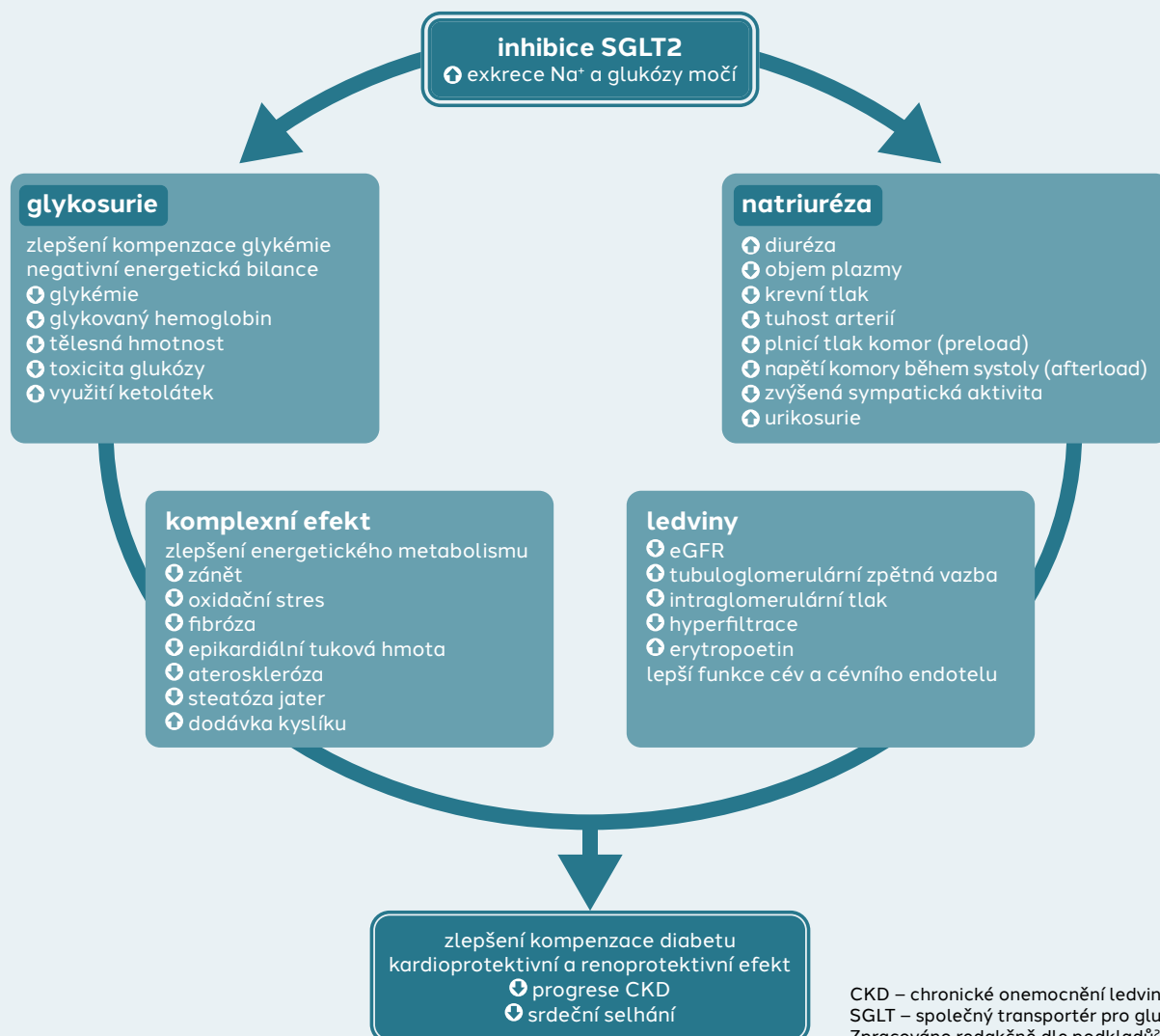
U srdečního selhání se uplatňuje rovněž účinek gliflozinu na zvýšení diurézy (obr. 1). Glykosurie je spojená s osmotickou diurézou. Diuretický efekt se projevuje na začátku léčby a pak se snižuje. U pacientů s HFrEF bez DM2 je diuretický efekt srovnatelný s pacienty s DM2. V této fázi po zahájení léčby je někdy nutné redukovat dávku kličkových diuretik k zabránění hypovolémie. Je vhodné kontrolovat tělesnou hmotnost a symptomy pacienta.<sup>12,17/</sup> Glifloziny mohou vést ke snížení krevního tlaku. Ve srovnání se stavem před léčbou je efekt na snížení krevního tlaku malý. U pacientů s HFrEF a nízkým krevním tlakem není vhodné léčbu gliflozinem zahajovat. U pacientů s normálním krevním tlakem je vhodné v průběhu léčby monitorovat hodnoty krevního tlaku. Vhodným krokem k minimalizaci rizika hypotenze je vypuštění antihypertenzních léků, které nemají prognostický dopad na HFrEF (blokátory kalciových kanálů, centrálně působící antihypertenziva, alfa-blokátory).

Po zahájení terapie gliflozinem dochází k přechodnému poklesu odhadované rychlosti glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration rate, eGFR). Snížení eGFR je obvykle přechodné a mírné, glifloziny mají u HFrEF zachovaný významný nefroprotektivní potenciál. Velkou výhodou gliflozinů je, že není nutná úprava jejich dávků podle funkce ledvin. Empagliflozin i dapagliflozin jsou podávány ve stejné dávce 10 mg jednou denně. Jejich použití při pokročilejších stádiích onemocnění ledvin není limitováno (dapagliflozin je možné použít až při eGFR  $\geq 25$  ml/min a empagliflozin při eGFR  $\geq 20$  ml/min v indikaci srdečního selhání; v indikaci diabetes mellitus empagliflozin do hodnoty eGFR  $\geq 30$  ml/min).

Mezi nežádoucími účinky léčby glifloziny se mj. uvádí riziko močových a genitálních infekcí, včetně mykotických při glykosurii. U nediabetických pacientů s HFrEF je toto riziko nižší než při podávání gliflozinu u pacientů s DM2. Přesto je nutné pacienty na toto riziko upozornit a pacienty edukovat ke zvýšené hygieně.<sup>12,17/</sup> Kontraindikací k zahájení léčby gliflozinem je hypersenzitivita na léčivou látku. Léčba glifloziny se nedoporučuje v těhotenství a v období kojení a dále u diabetiků 1. typu a u nemocných s anamnézou ketoacidózy, zejména pokud nebyly zjištěny jiné vyvolávající příčiny ketoacidózy.<sup>13,14/</sup>

Mezi vybrané nežádoucí účinky, které obvykle nevyžadují přerušování léčby gliflozinem, patří pokles krevního tlaku, snížení hydratace, pokles eGFR, genitální mykotické infekce a nekomplikované močové bakteriální infekce. Léčbu glifloziny je třeba dočasně

**Obr. 1** Mechanismus účinku gliflozinů a efekt inhibice SGLT2



CKD – chronické onemocnění ledvin;  
SGLT – společný transportér pro glukózu a sodík  
Zpracováno redakčně dle podkladů<sup>20-24/</sup>

přerušit v případě plánovaného operačního výkonu, při vážném akutním infekčním onemocnění nebo při horečnatých stavech. Přehled vybraných nežádoucích účinků a opatření při jejich řešení ukazuje **tabulka 1**.

Pokles krevního tlaku při terapii glifloziny byl v klinických studiích obvykle průměrně o 2–3 mmHg. Tento jev je příznivý u pacientů s arteriální hypertenzí a dále u diabetických pacientů s vysokým KV rizikem. Problém může být u starších pacientů již léčených antihypertenzivy či u starších nemocných s pokročilým chronickým srdečním selháním, kde pokles krevního tlaku byt jen o pár milimetrů rtuťového sloupce může vést k symptomům posturální hypotenze.<sup>12,17</sup> Léčba glifloziny se proto nedoporučuje u pacientů se systolickým krevním tlakem < 95 mmHg.

Dalším faktorem, na který musíme při zahájení terapie glifloziny myslet, je stav hydratace zejména starších pacientů s chronickým srdečním selháním. Opatřením před zahájením léčby glifloziny v případě hypovolémie je redukce dávky diuretik, případně zvýšení příjmu tekutin, a je třeba monitorovat stupeň hydratace ve spolupráci s pacienty (kontroly tělesné hmotnosti, příjmu a výdeje tekutin, fyzikální vyšetření s posouzením stavu volémie).<sup>17</sup>

Pokles eGFR po zahájení léčby glifloziny je jevem obvyklým, je způsoben vazokonstrikcí *vas afferens* glomerulu následkem inhibice SGLT2 v proximálním tubulu (tubuloglomerulární feedback). Pokles eGFR se obvykle pohybuje kolem 2–3 ml/min v prvním měsíci s návratem k původní hodnotě v dalších týdnech. Pokles glomerulární filtrace s poklesem intraglomerulárního tlaku je ve výsledku nefroprotektivní. Větší pokles eGFR při terapii glifloziny může být způsoben vysokými dávkami kličkového diuretika (furosemidu) v kombinaci s blokátorem mineralokortikoidních receptorů (spironolakton nebo eplerenon), případně ještě v kombinaci s thiazidovým diuretikem. Na to je nutné myslet a dávky diuretik u pacientů s chronicky sníženou funkcí ledvin při zahájení terapie glifloziny redukovat. Monitorace eGFR u pacientů s chronickým srdečním selháním je tedy důležitá před zahájením léčby

gliflozinem a dále v průběhu léčby při klinických kontrolách, jejichž frekvence se řídí klinickým stavem nemocného, pokročilostí srdečního selhání a přítomností komorbidit.

Hypoglykémie při terapii glifloziny v kombinaci s inzulínem nebo deriváty sulfonylurey je velmi častým nežádoucím účinkem. U diabetických pacientů s chronickým srdečním selháním byl výskyt hypoglykémie srovnatelný s placebem.<sup>2,3</sup>

Přerušení léčby glifloziny je obvykle nutné v případě komplikovaných urogenitálních infekcí. Dočasně přerušit léčbu glifloziny je rovněž doporučeno v případě horečnatých stavů, infekčních onemocnění nebo před plánovanými operačními výkony.<sup>13,14</sup>

Méně časté a vzácné, ale život ohrožující stavy, u kterých je nutné terapii glifloziny ukončit, jsou euglykemická ketoacidóza a Fournierova gangréna (**tab. 2**). Euglykemická ketoacidóza se může vyskytnout u diabetických pacientů léčených inzulínem v průběhu léčby glifloziny. Na rozvoji ketoacidózy se podílí často snížení dávky inzulínu jako důsledek poklesu glykémie, významná je i deplece tekutin a zvýšená plazmatická koncentrace glukagonu.<sup>18,19</sup> Hlavním rizikovým faktorem tohoto stavu je anamnéza předchozí ketoacidózy bez zjevné příčiny (absence předcházející infekce nebo horečky). Projevuje se náhle bolestí břicha, případně zvracením, někdy i poruchou vědomí. Dalšími projevy mohou být ospalost, únava, nadměrná žízeň, zmatenost, nechutenství a poruchy dýchání. Je nutné na tento stav pamatovat u pacientů s normální koncentrací glukózy v krvi a absencí ukazatelů zánětu. Diagnostickým testem je vyšetření acidobazické rovnováhy (Astrup), průkazný je nález acidózy (pokles pH). Stav vyžaduje hydrataci, inzulínoterapii (s podáváním glukózy při velkém poklesu glykémie) a intenzivní péči. Neléčený stav může skončit fatálně. Léčbu gliflozinem je nutné ukončit. Další zmíněnou komplikací, která se může objevit při terapii glifloziny u pacientů s mykotickou genitální infekcí, je nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna). Tento stav je také život ohrožující a vyžaduje intenzivní péči, širokospektrá antibiotika a chirurgické řešení. Léčbu gliflozinem je nutné ukončit.

**Tab. 1** Nežádoucí účinky při terapii glifloziny a jejich řešení v praxi

Nežádoucí účinek:	Opatření bez přerušování léčby:
pokles TK – obvykle nevýrazný	• snížení dávky dalších léků
hypohydratace	• redukce dávky diuretik, zvýšení příjmu tekutin
pokles eGFR	• obvyklý jev v 1. měsíci
hypoglykémie	• redukce dávek antidiabetik u DM, úprava příjmu potravy
genitální infekce	• lokální antimykotika
močové infekce	• antibiotika
infekce, horečka, operace	dočasné přerušování léčby

DM – diabetes mellitus; eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace; TK – krevní tlak  
Dle Honigberg, et al., 2020<sup>17</sup>

**Tab. 2** Život ohrožující stavy při terapii glifloziny

Euglykemická ketoacidóza	klinicky jako NPB (bolest břicha, zvracení) Dg.: Lab, Astrup, Th: inzulín, JIP • ukončení terapie gliflozinem
Fournierova gangréna (nekrotizující fasciitida perinea)	může jí předcházet urogenitální infekce nebo perineální absces erytém, otok, bolest, citlivost v oblasti genitálií nebo perinea, provázené horečkou nebo malátností Th: ATB terapie, chirurgie • ukončení terapie gliflozinem

Astrup – vyšetření acidobazické rovnováhy; ATB – antibiotika; Dg. – diagnóza; JIP – jednotka intenzivní péče; Lab – laboratorní vyšetření; NPB – náhlá příhoda břišní; Th – terapie

## ZÁVĚR

Inhibitory SGLT2 mají nové indikace: staly se součástí moderní léčby srdečního selhání a dále jsou určeny pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin (zatím dapagliflozin). V případě léčby srdečního selhání jsou nyní doporučeny pro pacienty s chronickým srdečním selháním bez ohledu na EF LK. Tyto indikace mají schváleny empagliflozin a dapagliflozin. Výhodou je jednoduché dávkování bez nutnosti titrace dávky. Před zahájením léčby je nutné monitorovat krevní tlak, funkci ledvin a stav hydratace. Je

nutné znát nežádoucí účinky gliflozinů a opatření k jejich řešení, obvykle bez nutnosti přerušování léčby.

## PODĚKOVÁNÍ

Děkujeme prof. MUDr. Filipovi Málkovi, Ph.D. za přípravu tématu pro toto vydání.



## LITERATURA

- Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
- McMurray JJV, et al. For the DAPA-HF Trial Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.
- Packer M, et al; for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424.
- McDonagh TA, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 4–131.
- Heidenreich PA, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895–e1032.
- Anker SD, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451–1461.
- Solomon SD, et al. For the DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022, 387: 1089–1098.
- Massie BM, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456–2467.
- Cleland JG, et al. The perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–2345.
- Campbell RT, et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2349–2356.
- Pitt B, et al., for the TOPCAT Investigators. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383–1392.
- Joshi SS, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanism of action in heart failure. *Heart* 2021; 107: 1032–1038.
- SmPC Jardiance. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_cs.pdf)
- SmPC Forxiga. Dostupné na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_cs.pdf)
- Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436–1446.
- EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117–127.
- Honigberg MC, et al. Practical Consideration for the Use of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006623.
- Škrha J. Současné postavení inhibitorů SGLT2 v léčbě diabetu 2. typu. *Remedia* 2016; 26: 124–128.
- Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Invest* 2016; 7: 135–138.
- Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015; 6: 92–102.
- Lopashuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC: Basic to Translational Science* 2020; 5: 632–644.
- Joshi SS, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart* 2021; 107: 1032–1038.
- Kurczynski D. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors—from the Treatment of Diabetes to Therapy of Chronic Heart Failure. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9: 225.
- Kalra S. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors and Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *Cardiol Ther* 2016; 5: 161–168.

**Farmakoterapeutické informace**, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvouměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) jsou v sekci Publikáční činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékárníků.

**Odborná redakce:** Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Redakční rada:** prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc., Pediatriká klinika FN Brno; prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN

**Kontakt na redakci:** e-mail: [redakcefi@sukl.cz](mailto:redakcefi@sukl.cz); **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10