

Radiofarmaka v nemocniční praxi

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD.

Radiofarmaka jsou skupinou léčiv, jejichž účinnou látkou je radioaktivní nuklid vhodný pro diagnostiku nebo terapii. Proto mají mezi ostatními léčivy zvláštní postavení a pro obsah ionizujícího záření se při jejich výrobě, přípravě, použití a veškeré manipulaci vyžadují, kromě obvyklých požadavků na léčiva, i opatření pro radiační ochranu. Článek poskytuje základní informace o jejich výrobě, přípravě a použití v nemocniční praxi se zaměřením na kardiologická a onkologická onemocnění.

Klíčová slova: radiofarmaka, nukleární medicína, výroba, příprava, diagnostika, terapie.

Úvod

Radiofarmaka jsou skupinou léčiv, která se téměř bez výjimek používají právě ve zdravotnických zařízeních, na klinikách a odděleních nukleární medicíny. Jsou to léčiva vyvíjená, vyráběná a připravovaná speciálně pro použití v lékařském oboru Nukleární medicína. Dá se říci, že jejich výzkum se řídí právě požadavky na přesnou diagnostiku a účinnou terapii při rychlém vývoji, který je pro oblast nukleární medicíny charakteristický. Je to lékařský obor, který využívá neinvazivních metod a slouží k diagnostice a léčbě pomocí izotopů. Na rozdíl od diagnostické radiologie, která je založena na anatomii, nukleární medicína umožňuje získávat informace nejen anatomické, ale hlavně o orgánových funkcích či metabolismu. V mnoha případech jde o unikátní diagnostické testy, které umožňují diagnostiku nemoci či její progresu dříve, a tím zlepšení diagnózy pacienta. Nukleární medicína umožňuje vyšetření v širokém spektru medicínských oborů – od pediatrie přes vnitřní lékařství až po např. psychiatrii. Nejrozšířenější využití těchto metod je v dnešní době v onkologii, kardiologii a neurologii. Nové metody jsou podmíněny přístroji integrujícími tomografický způsob zobrazování radionuklidů (ionizujícího záření) s rtg zářením. Vedle nové detekční techniky jsou důležitá právě radiofarmaka, která se někdy nazývají „krví“ nukleární medicíny.

Zvláštní postavení radiofarmak mezi léčivy

Radiofarmakum je jakýkoliv léčivý přípravek, který, je-li připraven k použití, obsahuje

jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných pro lékařské účely (3). Radioaktivní přípravky jsou skupinou léčiv, při jejichž výrobě, přípravě, manipulaci a používání je nutné, s ohledem na obsah radioaktivních nuklidů, splňovat zvláštní požadavky, které nejsou u jiných léků obvyklé. Při manipulaci s radioaktivními látkami, při přetváření radioaktivní látky na léčivo v požadované aplikační formě je třeba dodržet veškeré požadavky radiohygienické i kriteria kladená na léčiva vyžadující výrobu v prostorách vysoké čistoty, zvláště, jde-li o léky podávané parenterálně. Další zvláštností je skutečnost, že na rozdíl od ostatních léků není obsah účinné látky, v tomto případě izotopu, v přípravku konstantní (stálý), ale vlivem radioaktivní přeměny se exponenciálně s časem snižuje. Radiofarmaka nalézají stále širší uplatnění v diagnostice a terapii různých onemocnění a postupně se rozšiřuje paleta jejich aplikačních forem, i když intravenózní injekce dosud vysoce převládají. Obsahují radionuklid vázaný na různé chemické či biologicky aktivní látky struktur od anorganických solí po velké molekuly organických látek a komplexních sloučenin. Značí se různé peptidy, proteiny (imunoglobuliny, protilátky) i biologický materiál, např. krevní elementy, buňky, apod. Zpracovávají se do různých lékových forem jako injekce, plyny, aerodisperze, roztoky a tobolky. Radiofarmaka s delším poločasem přeměny (dny, týdny) se vyrábějí hromadně. Většina dnes klinicky používaných radiofarmak však obsahuje radionuklidy s krátkým poločasem přeměny (hod, min, sec.) a vzhle-

dem ke krátké době použitelnosti se musí připravovat přímo v nemocnicích.

Proč se radiofarmaka používají výhradně v nemocniční praxi?

Použití radiofarmak je téměř výhradně určeno zdravotnickým zařízením, která musí splňovat náročné požadavky na radiační hygienu vyplývající z obsahu radioaktivních nuklidů používaných v radioaktivních léčivech a to nejen při jejich individuální přípravě v nemocnicích, ale i při veškeré manipulaci s nimi, včetně likvidace radioaktivních odpadů (5). Proto je výdej těchto léčiv určen výhradně do rukou lékařů s odborností v oboru nukleární medicíny a to pouze autorizovaným výrobcem, resp. distributorem. V nemocnici vydává připravená radiofarmaka těmto lékařům tzv. „odpovědná osoba“, kterou je nejčastěji farmaceut, nebo jiný vysokoškolsky vzdělaný odborník se specializací v přípravě radiofarmak (11).

Příslušná zdravotnická zařízení (kliniky, nebo oddělení nukleární medicíny nemocnic) musí být držitelem povolení Státního úřadu pro jadernou bezpečnost (SÚJB) k nakládání s radioaktivními látkami a jejich činnost musí odpovídat jak požadavkům vyplývajícím z tzv. „atomového zákona“ (10) a příslušných vyhlášek (8), tak i ze „zákona o léčivech“ (11) a jeho návazných vyhlášek (7). To je hlavním důvodem výhradního použití radiofarmak ve zdravotnických zařízeních, kde se používají k diagnostickým i terapeutickým účelům.

Lékové formy radioaktivních léčiv

Pro diagnostické a terapeutické účely se radiofarmaka vyrábějí hromadně nebo se individuálně připravují k aplikaci parenterální, perorální a topické (inhalační).

Parenterální radiofarmaka

Nejčastěji používanou lékovou formou jsou parenterální injekce podávané nitrožilně, postupně se rozšiřuje i aplikace do lymfatického řečiště. Podle fyzikální struktury můžeme rozlišit pravé roztoky, koloidní disperze a suspenze. Podávají se nejčastěji intravenózně (roztoky, disperze iontové, molekulární, koloidní a suspenze), subkutánně (koloidní disperze), vzácně intralumbálně (roztoky, plyny), pro terapii také intraperitoneálně (roztoky, koloidní disperze) a intraatriálně (koloidní disperze).



Injekční radiofarmaka s obsahem technecia (^{99m}Tc), které má krátký poločas přeměny (6 hodin), se nejčastěji získávají značením neradioaktivních souprav. Tyto tzv. kity jsou sterilní lyofilizované injekce dodávané v injekčních lahvičkách s propichovací zátkou k opakovanému aseptickému odběru. Jsou to zpravidla *komplexní sloučeniny* s redukčním činidlem, které zajišťuje redukci přidaného technecistanu (^{99m}Tc) sodného do nižšího valenčního stavu a jeho vazbu na tyto látky. Vzhledem k jejich afinitě k určitým orgánům a tkáním je tak orgánová distribuce radionuklidu usměrněna přímo na místo určení.

Inhalační radiofarmaka

Aerodisperzemi jsou radioaktivní plyny a značené dispergované roztoky nebo koloidy.

Jako *radioaktivní plyn* se např. inhaluje krypton (^{81m}Kr), který se proudem vzduchu získává z generátoru. Inhalační přípravky se získávají i dispergováním *roztoků* značených ^{99m}Tc (např. DTPA, koloidy) v ultrazvukových inhalátorech.

Perorální radiofarmaka

Perorální radiofarmaka mohou být roztoky, emulze i tuhé látky. *Vodné roztoky* se svými vlastnostmi podobají vodným parenterálním roztokům. Tekuté perorální přípravky se dodávají ve skleněných lahvičkách s propichovací pryžovou zátkou umožňující opakovaný odběr potřebného množství radionuklidu. Diagnostikem je roztok kyanokobalaminu (^{58}Co) nebo (^{57}Co), terapeutikem roztok jodidu (^{131}I) sodného. *Tuhé látky* pro perorální aplikaci se podávají v želatinových tobolkách (jodid sodný (^{131}I) nebo (^{125}I) a kyanokobalamin (^{57}Co), (^{58}Co)).

Výroba radiofarmak pro zdravotnická zařízení

Výroba a příprava radiofarmak, stejně jako všech ostatních léků, se musí řídit zásadami směrnic o správné výrobní praxi SVP (Good Manufacturing Practice – GMP). V oblasti přípravy radiofarmak směrnicemi správné radiofarmaceutické praxe (Good Radiopharmacy Practice) (4). Výroba radiofarmak představuje technologický proces skládající se z těchto hlavních částí:

- *výroba radionuklidu* v jaderných reaktorech, např. klinicky používaný chrom (^{51}Cr), železo (^{59}Fe), jod (^{131}I), xenon (^{133}Xe) nebo cyklotronech „produkčních“ např.

radionuklidy s delším poločasem přeměny ^{67}Ga ($T_{1/2}$ 78 h), ^{201}Tl ($T_{1/2}$ 74 h), ^{111}In ($T_{1/2}$ 67 h), ^{123}I ($T_{1/2}$ 13 h) a tzv. „lékařských“ cyklotronech pro radionuklidy s krátkým poločasem přeměny ^{18}F ($T_{1/2}$ 110 min), v ČR se připravuje i výroba ^{11}C ($T_{1/2}$ 20 min), ^{13}N ($T_{1/2}$ 10 min), ^{15}O ($T_{1/2}$ 2,1 min). Krátkodobé radionuklidy se jednoduše získávají z radionuklidových generátorů $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$

- *příprava značených sloučenin* probíhá radiochemickými metodami izotopovou výměnnou reakcí, chemickou syntézou, zaváděním cizího radionuklidu kovalentní nebo koordinačně kovalentní vazbou, biochemickými a enzymatickými syntézami aj. V současné době je v nukleární medicíně nejdůležitějším radionuklidem technecium (^{99m}Tc), kterým se nejčastěji značí neradioaktivní zásobní soupravy (kity). Jedná se o individuální přípravu radiofarmaka ve zdravotnickém zařízení, i když zdroj ^{99m}Tc (radionuklidový generátor) i neradioaktivní kit se vyrábějí hromadně
- *úprava značené sloučeniny do lékové formy*, v této etapě výroby se radioaktivní látky a neaktivní materiály přeměňují na léčiva
- *hodnocení jakosti finálního produktu* jak metodami obecně platnými pro injekční přípravky (průzračnost, aktuální acidita, stanovení totožnosti a obsahu radioaktivních složek, sterilita, bezpyrogenost aj.), tak metodami vyplývajícími z obsahu radioaktivních látek – stanovení radioaktivity, radionuklidové čistoty, radiochemické čistoty (3).

Správná praxe při přípravě radiofarmak v nemocnicích

Při individuální přípravě léků není realizován systém jistění jakosti (QA) v takovém rozsahu jako v hromadné výrobě léků. Navíc individuální příprava radiofarmak vykazuje některé zvláštnosti oproti neradioaktivním přípravkům, a proto jsou i zde přijímány některé zásady formulované do písemných standardních postupů.

Pracovní prostory

Pro individuální přípravu radiofarmak se přímo na odděleních nukleární medicíny nemocnic zřizují pracoviště radiofarmacie. Rozsah jejich prostorů a přístrojové vybavení doporučuje vyhláška o technických a věcných

Obrázek 1. Laminární box pro přípravu radiofarmak



požadavcích na vybavení zdravotnických zařízení. Prostorové uspořádání pracoviště má být takové, aby proces přípravy, kontroly a manipulace s radiofarmaky byl co nejjednodušší, bezpečný jak z hlediska radiační ochrany, tak i požadované čistoty parenterálních přípravků. Hlavním účelem je ochrana pracovníků před radioaktivitou a ochranu přípravku před znečištěním, které může způsobit buď pracovník, nebo vnější prostředí (obrázek 1).

Pracovní postupy

Příprava radiofarmak v odděleních nukleární medicíny nemocnic zahrnuje několik základních operací, které jsou v přímé návaznosti od příjmu radioaktivních látek nebo přípravků až po jejich aplikaci vyšetřovanému, popř. i likvidaci zbylého radioaktivního odpadu. Patří sem příjem radioaktivních látek, příprava léků s jejich obsahem, kontrola radioaktivních léků, skladování radiofarmak, rozdělování radioaktivních přípravků pro jednotlivá podání vyšetřovaným a likvidace radioaktivního odpadu. Systém dokumentace v oblasti přípravy radiofarmak musí obsahovat přesné popisy a předpisy jednotlivých postupů a kontrolních metod se všemi hledisky farmaceutické přípravy i radiační ochrany.

Současný sortiment radiofarmak a jeho použití

V České republice je k dispozici 102 registrovaných radioaktivních přípravků, z nichž pro diagnostiku 83 přípravků (včetně 48 kitů), pro terapii 19 přípravků (1). Výběr z tohoto sortimentu závisí na volbě lékaře vzhledem k onemocnění pacienta a v případě diagnostických technik i na možnostech a přístrojovém vybavení pracoviště nukleární medicíny. Určitou roli by mohla hrát i cena radiofarmaka, avšak v našem systému zdravotního pojištění je sortiment plně hrazených radioaktivních přípravků nastaven tak, aby lékař mohl potřebný

přípravek vždy vybrat. V roce 2005 se na 46 pracovištích nukleární medicíny v ČR provedlo 240 797 diagnostických vyšetření pomocí radiofarmak a 2 890 terapeutických aplikací radiofarmak (9). V drtivé většině případů jde o závažná onemocnění, jejichž diagnostika a terapii nesnese odklad. Protože nejčastějšími v naší populaci jsou kardiovaskulární a onkologická onemocnění, jsou jako příklady použití radiofarmak v nemocniční praxi uvedeny právě tyto dvě oblasti.

Radiofarmaka a jejich využití v nukleární kardiologii

Metody nukleární kardiologie nabízejí řadu postupů, z nichž se nejvíce požívají: vyšetření systolické a diastolické funkce komor (rovnovážná ventrikulografie a prvoprůtoková angiografie), regionální prokrvení myokardu (za klidu i zátěže), zobrazení ložiska nekrózy myokardu, ověření viability srdečního svalu, zobrazení distribuce receptorů v srdci aj. V nukleární kardiologii se používají radiofarmaka pouze k diagnostice (5). Používají se radiofarmaka, která se lokalizují v cílové tkáni („targeting“), vždy zářiče gama, jejichž fotony vylétají z organismu a detegují se nad povrchem těla. Zobrazující látky se po i.v. podání z krevního řečiště akumulují v srdečním svalu. Srdce se zobrazuje gama-kamerou metodou jednofotonové emisní tomografie (Single photon emission tomography – SPECT) (obrázek 2). Nejužívanějším radionuklidem je ^{99m}Tc a ^{201}Tl . Při zobrazování pozitronovými zářiči ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{82}Rb se zobrazuje metodou pozitronové emisní tomografie (Positron emission tomography – PET), někdy spojenou s počítačovou tomografií (CT) (obrázek 3).

Při **radionuklidové ventrikulografii** získáváme informace o pohyblivosti stěny srdeční komory. Používají se autologní erytrocyty krve pacienta značené techneciem (^{99m}Tc).

Při **průtokové angiografii** („first pass study“) se pomocí zevní detekce radioaktivního bolu, inj. technecianu (^{99m}Tc) sodného, nebo inj. pentetanu technecia (^{99m}Tc), sleduje dynamika průtoku krve velkými cévami, postup plnění jednotlivých srdečních oddílů, průtok krve plicním řečištěm, hrubé morfologické změny a abnormality cévní cirkulace.

Prokrvení srdečního svalu se hodnotí metodou klidové a zátěžové perfúzní scintigrafie metodou planární, lépe tomografickou (SPECT). Při průtoku koronárním řečištěm se radiofarmaka mohou hromadit v srdečním

svalu. Jejich akumulace je úměrná průtoku krve a může být modifikovaná funkčním stavem srdečních buněk (např. nekróza, jizva). Při ateroskleróze je v klidu zpravidla prokrvení homogenní, při zátěži (fyzikální, farmakologické) se prokáže i stenóza koronárních artérií. Z radiofarmak se používají radionuklidy ve formě jednomocných kationtů, které vstupují do buněk prokrveného myokardu (myocytů). Z hromadně vyráběných se používá inj. chloridu thalného (^{201}Tl). Zobrazení ihned po injekci informuje o regionální perfúzi myokardu, za 3–4 hod. o viabilitě myokardu.

Z radiofarmak individuálně připravovaných se používají inj. ^{99m}Tc -MIBI (MIBI-methoxyizobutylizonitil) a inj. ^{99m}Tc -tetrofosminu pro diagnostiku ICHS, IM a funkce srdečních komor.

K zobrazení nekrózy myokardu se někdy mohou použít ^{99m}Tc -fosfáty, nejvyšší kontrast poskytuje ^{99m}Tc -pyrofosfát, ale do ložiska nekrózy se akumulují i jiná fosfátová radiofarmaka, např. ^{99m}Tc -methylendifosfonát. Tato metoda se používá zřídka.

Průkaz viabilního myokardu je významný pro plánování revaskularizačních zákroků. K přímému průkazu se používá inj. ^{18}F -FDG (FDG-fluorodeoxyglukosa). Normální myokard radiofarmakum akumuluje, nekróza a jizva ne. Při SPECT vyšetření se může použít i perfúzní tomografie s podáním inj. ^{201}Tl -chloridu nebo inj. ^{99m}Tc -komplexů.

Receptorová diagnostika myokardu je založena na přítomnosti noradrenalinových re-uptake receptorů v normálním myokardu. Při kardiomyopatiích (hypertrofické, dilatační), akutním IM a chronické ICHS receptory chybějí. Jako radiofarmakum slouží inj. ^{123}I -MIBG (metajodbenzylguanidin).

Při **vyšetření myokardu metodou PET** (pozitronovými zářiči) se sleduje jeho metabolismus, používá se ^{18}F -FDG (metabolizmus uhlovodanů), ^{13}N -aminokyseliny, ^{11}C -aminokyseliny a ^{11}C -palmitát u nás zatím dostupné nejsou. Pro neurokardiologii lze použít ^{18}F -DOPA (adrenergická funkce), ^{11}C -hydroxyfedrin (adrenergická funkce), ^{11}C -propranolol (hustota β -receptorů) se u nás pro nedostupnost radionuklidu zatím nepoužívají.

Radiofarmaka v nukleární onkologii

V oblasti onkologických onemocnění se z radionuklidových metod nukleární medicíny uplatňuje v diagnostické oblasti zobrazování nádorů pomocí radiofarmak s obsahem zářičů

Obrázek 2. Kamera pro jednofotonovou emisní tomografii



Obrázek 3. Kamera pro pozitronovou emisní tomografii spojená s CT



gama a terapie ozařováním nádoru radiofarmaky s obsahem zářičů beta, v blízké době i zářičů alfa. Význam včasné diagnostiky onkologických onemocnění je zásadní, včasná diagnostika je stejně důležitá jako terapie a pro pacienta a ekonomiku zdravotní péče je primární a nejdůležitější. Efektivní zobrazení nádorů a jeho výpovědní hodnota je výslednicí řady faktorů. Jsou to volba vhodného radiofarmaka, vlastnosti zobrazovacího systému (kamery), lokalizace a velikost nádorového ložiska. V oblasti radiofarmak to představuje cílenou distribuci radionuklidu do nádoru, což vyžaduje léky 3.–4. generace schopné targetingu na molekulární úrovni. Takové radiofarmakum může mít specifickou akumulaci (vazba na povrchové antigeny nebo receptory nádorů), může vyvolávat změny v metabolismu nádoru, nebo se akumulovat nespecificky. Směřování léčiv na povrchové antigeny nádorů se využívá diagnosticky pro imunoscintigrafii i pro imunoterapii (2). Značená protilátka proti nádorovým buňkám se po i. v. podání váže imunitní vazbou na povrchové antigeny nádorových buněk. Zářiče gama detegují polohu a velikost nádoru, zářiče beta, případně alfa ozařují buňky a tkáň. V současné době jsou ze skupiny imunoradiofarmak pro klinickou diagnostiku dostupné ^{99m}Tc -Mab proti granulocytům BW 250/183 (zářiče, kostní dřeň), ^{99m}Tc -arctimomab IMMU-4-myší Fab' fragmenty (kolon, rektum), ^{99m}Tc -sullesomab IMMU-MN₃ Fab'-SH fragmenty Mab proti granulocytům (infekce/záněty v kostech, vředy na diabetické noze). V oblasti radioimunoterapie se rozšiřuje terapie B-buněk ne-

Hodgkinských lymfomů a radioimunoterapie kostní dřene (u leukémie) představuje snížení celotělové dávky u nemocných s transplantačními buňkami. Používají se nádorové protilátky a jejich fragmenty (Folikulární B-NHL lymfomy), příkladem jsou ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Zevalin), který se podává v relapsu po terapii rituximabem a ^{131}I -tositumomab (Bexxar) pro radiosenzitivitu tumorů, úmrtí buněk, apoptózu. Lymfomy jsou úspěšné, protože pevné tumory nepřijímají velké molekuly imunoglobulinů. V rutinní klinické praxi se využívání radiofarmak s obsahem monoklonálních protilátek rozšiřuje pomaleji než se původně očekávalo. Jedním z důvodů jsou i přísná kritéria pro schvalování modifikovaných organismů k diagnostickým a léčebným účelům.

Pro diagnostiku a terapii nádorů se používají receptorově specifická radiofarmaka s obsahem peptidů, které mají důležitou úlohu v regulaci růstu a ostatních buněčných funkcí, ale také v nádorových tkáních. Mnohé nádory obsahují zvýšené množství peptidově afinitních receptorů. Počátkem byl vývoj nových radiofarmak pro zobrazování analogy somatostatinu, které mají afinitu k receptorům v primárních nádorech i metastázách. Somatostatin je metabolicky nestabilní, proto se používají jeho analogy: octreotid, vapreotid (RC-160), lanreotid. Zobrazují buněčné nádory, karcinoidy, vipomy, gastrinomy, insulinomy, glukagonomy (6). V nemocniční praxi se používá Octreoscan® – pentetreotid značený indiem (^{111}In) pro diagnostiku gastro-enteropankreatických neuroendokrinních nádorů a karcinoidů s přítomností somatostatinových receptorů, a NeoSpect™ – depreotid značený

techneciem ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) pro diagnostiku malobuněčných karcinomů plic se zvýšenou expresí somatostatinových receptorů.

Diagnostické zobrazování nádorů prsu – scintimografie se provádí pomocí technecia ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) – Inj. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (methoxyisobutylisonitril), nebo Inj. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin {(ethylen [bis(2-ethoxyethyl) fosfin]}.

V oblasti terapie je nejúspěšnější radionuklidová terapie cílená do receptorů na povrch nádorových buněk s analogy somatostatinu značenými různými radionuklidy, např.: ^{90}Y (tvrdý beta zářič) ^{67}Cu (beta zářič s 40 % gama) ^{77}Lu (měkký beta zářič).

Efekt chemoterapie nádorů se často monitoruje inj. ^{18}F -fluorodeoxyglukosy zobrazením PET kamerou, neboť toto radiofarmakum vykazuje zvýšený metabolismus glukosy v nádorové tkáni.

Pro diagnostiku metastáz v kostech se používá inj. medronátu značeného $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

MDP) a pro jejich paliativní terapii inj. chloridu yttritického (^{90}Y), inj. ethandihydroxy-tetramethylen difosfonová kyselina značená samariem (^{153}Sm), (^{153}Sm -EDTMP) – analog přípravku „Bonafos“.

Paliativní terapie metastáz u neuroblastomů, karcinoidů, feochromocytomů, paragangliomů, medulárních karcinomů štítné žlázy se používá s inj. metajodbenzylguanidinu značeného jodem (^{131}I) – (^{131}I -MIBG).

Aplikace radiofarmak při nádorových onemocněních je neinvazivní a umožňuje často včasné nález před některými jinými zobrazovacími metodami. Využití cílené distribuce radionuklidů omezuje jejich nežádoucí účinky.

doc. RNDr. Pavel Komárek, Ph.D.

IPVZ, Ruská 85, 100 05 Praha 10

e-mail: komarek@ipvz.cz

Literatura

1. AISLP verze 2006.2.
2. Barbet J, Chatal JF, Gauché F et al. Which radionuclides will nuclear oncology need tomorrow? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33: 627-630.
3. Český lékopis 2002, 1. díl. Praha: Grada Publishing 2005: 1033-1044.
4. Guidelines on Good Radiopharmacy Practices for Radiopharmaceuticals (GRPhP). Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 63-72.
5. Kupka K. Nukleární kardiologie. In: Urbánek J (ed.). Nukleární medicína. Gentiana 2000: 54-69.
6. Maecke HR. Radiolabelled Peptides in Nuclear Oncology: Influence of Peptide Structure and Labeling Strategy on Pharmacology. In: Bogdanov AA, Licha K (ed.). Molecular Imaging. Berlin, Heidelberg: Springer 2005: 43-72.
7. Vyhl.č. 255/2003 Sb., kterou se stanoví správná lékárenská praxe, bližší podmínky přípravy a úpravy léčivých přípravků, výdeje a zacházení s léčivými přípravky ve zdravotnických zařízeních a bližší podmínky provozu lékáren a dalších provozovatelů vydávajících léčivé přípravky, ve znění pozdějších předpisů.
8. Vyhláška č. 307/2002 Sb., o radiační ochraně, ve znění pozdějších předpisů.
9. Výkaz o činnosti ZZ A(MZ)1-01 - nukleární medicína ČR, rok 2005, období 50, výkaz A053 ÚZIS.
10. Zákon č.18/1997 Sb., o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon) a o změně a doplnění některých zákonů.
11. Zákon č. 269/2003 Sb., o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů.

