FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE
5
2023
Měsíčník pro lékaře a farmaceuty

SYMPTOMY DOLNÍCH CEST MOČOVÝCH

SYMPTOMY DOLNÍCH CEST MOČOVÝCH U MUŽŮ

Symptomy dolních cest močových (lower urinary tract symptoms, LUTS) představují souhrnný název pro obtíže spojené s plněním a vyprazdňováním močového měchýře. LUTS jsou velmi časté a jejich výskyt narůstá s věkem. Minimálně jeden příznak udává většina starších mužů. Rozvoj LUTS je typicky pozvolný a mnoho mužů se na tyto projevy adaptuje. Projevy mohou být mírné až výrazně obtěžující, které vedou ke zhoršení kvality života nemocného.[1]/

LUTS můžeme rozdělit na symptomy mikční (obtíže s močením; oslabení proudu moči, prodloužené a přerušované močení, nutnost zapojení břišního lisu při močení a další), postmikční (obtíže bezprostředně po vymočení; pocit neúplného vyprázdnění močového měchýře, postmikční dribling, retence moči) a iritační (označované také jako jímací příznaky – jedná se o poruchu jímací funkce močového měchýře; časté močení, noční močení, urgence až urgentní inkontinence). Příznaky se často překrývají, iritační příznaky bývají pacienty vnímány jako nejvíce obtěžující.[2]/

U starších mužů bývají LUTS tradičně spojovány se subvezikální obstrukcí v souvislosti s nezhoubným zvětšením prostatické žlázy. Pojem benigní hyperplazie prostaty (benign prostatic hyperplasia, BPH) označuje typické histologické změny prostatické žlázy, tedy proliferaci žlázek přechodné a periuretrální zóny, nekoreluje však s klinickými obtížemi. Tyto histologické změny lze zjistit v páté dekádě života u více než 40 % mužů, po osmdesátém roce již téměř u 90 % všech mužů. Etiologie je multifaktoriální, rozhodující jsou především hormonální změny, významnou roli hraje i genetická predispozice. Hyperplazie prostaty vede k útlaku prostatické části močové trubice, což je spojeno se vznikem subvezikální obstrukce (bladder outlet obstruction, BOO). Důsledkem jsou pak změny na úrovni močového měchýře, které se manifestují iritačními symptomy.

Ukazuje se však, že řada LUTS s prostatou nesouvisí a jejich vznik je podmíněn řadou jiných příčin – např. dysfunkcí močového měchýře (hyperaktivita, hypoaktivita detruzoru), dalšími funkčními či anatomickými abnormitami močového traktu (např. zánět, litiáza, cizí těleso, tumor, chronické bolestivé stavy a další). Vliv na LUTS má medikace (např. užívání diuretik) či souběžná interní onemocnění (např. podíl interních komorbidit na nočním močení).[1]/

Diagnostika i terapie LUTS je plně v kompetenci urologa. Diagnostika LUTS se opírá o zhodnocení obtíží pacienta, klinické vyšetření (včetně vyšetření *per rectum*) doplněné o ultrasonografii a vyhodnocení proudu moči uroflowmetrií. Z laboratorních vyšetření indikujeme vyšetření moči a stanovení hodnoty prostatického specifického antigenu (PSA), případně volného PSA a dalších parametrů dle nálezu. V případě nutnosti může urolog doporučit další dovyšetření jako endoskopii či urodynamické vyšetření. U řady mužů nejsou příznaky natolik závažné, aby vyžadovaly léčbu. Základní urologické vyšetření je i v těchto případech nutné k vyloučení komplikace stavu (např. selhání ledvin při oboustranné hydronefróze, přítomnost cystolitiázy, nádoru a další), nezbytné jsou i pravidelné kontroly.

Součástí konzervativního léčebného přístupu je edukace pacienta a jeho uklidnění (kancerofobie). Základem je úprava životního stylu, zejména pitného a dietního režimu – redukce tekutin v podvečerních hodinách může snížit počet nykturií; omezení kofeinu a alkoholu vede ke zmírnění iritačních příznaků a další. Ke zlepšení LUTS může přispět i úprava aktuální medikace (např. načasování užívání diuretik, užití alfa-1 blokátorů v rámci kombinované terapie hypertenze a další). Přehled léčebných možností LUTS shrnuje **tabulka 1**.

FARMAKOTERAPIE

Farmakoterapie je vhodná u mužů s obtěžujícími LUTS, které nejsou zvládnutelné režimovými opatřeními. Uplatňují se přípravky z více lékových skupin, k dosažení optimálního léčebného efektu je lze kombinovat. Léčba je dlouhodobá. Přehled zástupců lékových skupin a obvyklé dávkování uvádí **tabulka 2**.

Alfa-1 blokátory

Mechanismus účinku. Blokádou alfa-1 adrenergních receptorů je inhibován konstrikční účinek noradrenalinu na hladkou svalovinu prostaty a hrdla močového měchýře. Dochází tak k relaxaci hladké svaloviny prostaty a hrdla močového měchýře a snížení obstrukce (BOO). U méně selektivních přípravků dochází k ovlivnění i alfa-1 receptorů mimo urogenitální trakt, zejména v cévách a centrálním nervovém systému, které jsou podkladem možných nežádoucích účinků.[1]/

Tab. 1 **Přehled léčebných možností LUTS u mužů**

Konzervativní postup
edukace a uklidnění pacienta
režimová opatření
Farmakoterapie
alfa-1 blokátory
inhibitory 5-alfa-reduktázy
anticholinergika
beta-3 mimetika
inhibitory fosfodiesterázy typu 5
kombinovaná léčba
fytofarmaka
Chirurgická léčba
endoskopické metody – transuretrální resekce prostaty, transuretrální enukleace prostaty, laserové metody, horká pára a další
otevřené operace – transvezikální prostatektomie

Zástupci: alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin, silodosin

Účinnost. Nástup účinku léčby je velmi rychlý. V porovnání s placebem dochází ke zlepšení stavu již v průběhu několika dní, plný efekt se rozvíjí několik týdnů. Účinnost jednotlivých alfa-1 blokátorů je srovnatelná.[1,2]/

Nežádoucí účinky a bezpečnostní profil. Nejčastější nežádoucí účinky představují závratě a hypotenze především v úvodní fázi léčby (zejména u přípravků s nízkou uroselektivitou – doxazosin, terazosin). Muže je nutné upozornit na možné poruchy ejakulace – pokles množství ejakulátu až jeho úplná absence – časté u přípravků s vyšší uroselektivitou (tamsulosin, silodosin). Léčba alfa-1 blokátory by neměla být zahajována před plánovanou operací katarakty pro riziko peroperačního syndromu plovoucí duhovky (původně popsáno u tamsulosinu, ale platí pro celou lékovou skupinu), oftalmolog by měl být o užívání těchto léků informován.[1,3]/

Klinické poznámky. Alfa-1 blokátory představují základní skupinu léků v terapii LUTS/BPH s rychlým nástupem účinku a dobrou účinností, ovšem bez vlivu na další průběh onemocnění. Ke snížení možného rizika hypotenze je alfa-1 blokátory doporučováno užívat navečer. Alfuzosin je vhodnou variantou v případě, že je pro pacienta důležité zachovat ejakulaci. Poruchy ejakulace jsou nejčastější u silodosinu, který vykazuje nejvyšší uroselektivitu, a vzhledem k účinnosti je v dávce 8 mg vhodný i mužů se středně těžkými až těžkými LUTS.[1]/

Inhibitory 5-alfa-reduktázy (5ARi)

Mechanismus účinku. Inhibicí enzymu 5-alfa-reduktáza je zabráněno přeměně testosteronu na jeho aktivní metabolit dihydrotestosteron v buňkách stromatu prostaty. Dochází tak k zamezení růstu prostatické žlázy a při dlouhodobém užívání k indukci apoptózy a snížení objemu žlázy. Enzym 5-alfa-reduktáza se v těle nachází ve dvou izoformách, typ 1 s expresí predominantně v kůži a játrech, typ 2 s expresí v prostatě. Finasterid inhibuje 5-alfa-reduktázu typu 2, dutasterid pak obě izoformy tohoto enzymu.[1]/

Zástupci: dutasterid, finasterid

Účinnost. Účinek léčby nastupuje za 6–12 měsíců. Při dlouhodobém užívání (2–4 roky) dochází k redukci objemu žlázy o 18–28 %.[4]/ Účinnost obou zástupců je srovnatelná.[1]/

Nežádoucí účinky a bezpečnostní profil. Nežádoucí účinky zahrnují zhoršení sexuálních funkcí – pokles libida, poruchy erekce a ejakulace. Gynekomastie se objevuje u 1–2 % mužů.[1,2]/

Klinické poznámky. 5ARi jsou vhodné u mužů se středně těžkými až těžkými LUTS a velikostí prostaty větší než 40 ml. Studie ukazují, že z dlouhodobé léčby dutasteridem mohou profitovat i muži s prostatou o velikosti 30–40 ml. Nezbytné je dlouhodobé podávání, neboť účinek 5ARi se projeví nejdříve za 6 měsíců. Výhodou léčby je zpomalení progrese onemocnění – 5ARi zmenšují objem žlázy, snižují riziko akutní retence moči a nutnost chirurgické intervence. Užívání finasteridu může také přispět ke snížení krevních ztrát v případě nutnosti chirurgického výkonu na prostatě. Při léčbě 5ARi dochází k poklesu hodnoty PSA až o 50 %, na což je nutné pamatovat v rámci screeningu karcinomu prostaty.[1]/

Kombinovaná terapie – alfa-1 blokátory a inhibitory 5-alfa-reduktázy

Výhodou kombinované léčby je výraznější zlepšení LUTS v porovnání s monoterapií a současně snížení rizika progrese onemocnění. Léčba však bývá spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Kombinovaná léčba je vhodná zejména u mužů se středně těžkými až těžkými LUTS a vysokým rizikem progrese onemocnění (např. prostata větší než 40 ml).[1,5,6]/

Anticholinergika

Mechanismus účinku. Kontrakce detruzoru močového měchýře je zprostředkována účinkem acetylcholinu na muskarinových receptorech typu M2 a M3 v hladké svalovině jeho stěny. Blokáda účinku acetylcholinu vede ke snížení tonu detruzoru. Méně selektivní přípravky ovlivňují i muskarinové receptory v jiných částech těla – např. ve slinných žlázách, v gastrointestinálním traktu či centrálním nervovém systému (typ M1–M5), s čímž souvisí i možné nežádoucí účinky.[1,3]/

Tab. 2 **Lékové skupiny užívané k terapii LUTS a obvyklé dávkování *per os***

Léková skupina		Dávkování
alfa-1 blokátory	alfuzosin	10 mg 1× denně
	doxazosin	4 mg 1× denně (v indikaci léčby hypertenze až 2× denně)
	tamsulosin	0,4 mg 1× denně
	terazosin	5 mg 1× denně
	silodosin	4 mg nebo 8 mg 1× denně
inhibitory 5-alfa-reduktázy	dutasterid	0,5 mg 1× denně
	finasterid	5 mg 1× denně
anticholinergika	oxybutynin	5 mg 1–3× denně
	trospium	15 mg, 20 mg nebo 30 mg 1–3× denně
	propiverin	5 mg, 15 mg, 30 mg nebo 45 mg 1–3× denně*
	tolterodin	1 mg nebo 2 mg 2× denně, 4 mg 1× denně
	fesoterodin	4 mg nebo 8 mg 1× denně
	solifenacin	5 mg nebo 10 mg 1× denně
	darifenacin	7,5 mg nebo 15 mg 1× denně
beta-3 mimetika	mirabegron	50 mg 1× denně, při insuficienci ledvin a jater 25 mg
inhibitory fosfodiesterázy typu 5	tadalafil	5 mg 1× denně

* Frekvence podávání se liší dle dávky a způsobu uvolňování léčivé látky (lékové formy s okamžitým vs. řízeným uvolňováním); dávka 5 mg je vhodná pro pediatrickou populaci nebo u dospělých s nízkou tělesnou hmotností.

Zástupci: 1. generace: oxybutynin, trospium, propiverin;
2. generace (uroselektivní): tolterodin, fesoterodin, solifenacin, darifenacin

Účinnost. Inhibicí kontrakce detruzoru anticholinergika účinně zmírňují iritační symptomy – snižují frekvenci močení, urgence i urgentní inkontinenci. Podání vyšší dávky anticholinergik vede k lepšímu ovlivnění LUTS, ovšem je spojeno s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Žádný z přípravků neprokázal jednoznačnou superioritu oproti ostatním. Anticholinergika byla původně vyvinuta k ovlivnění LUTS u žen, ukázala se však účinná i u mužů. Účinná jsou zejména u mužů s malým objemem žlázy bez přítomnosti BOO.[1]/

Nežádoucí účinky a bezpečnostní profil. Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují sucho v ústech, suché oči a zácpu, které jsou častější u neselektivních přípravků. U mužů se subvezikální obstrukcí mohou vést anticholinergika ke zhoršení vyprazdňování měchýře a nárůstu postmikčního rezidua. V souhrnech údajů o přípravku u všech uvedených účinných látek je uváděna retence moči (s různými frekvencemi). U starších pacientů je nutné myslet na riziko alterace kognitivních funkcí, a to zejména u přípravků neselektivních k M2 a M3 receptorům nebo snadno prostupujících přes hematoencefalickou bariéru (zejména oxybutynin, propiverin, solifenacin). Podání je kontraindikováno u nemocných s glaukomem s uzavřeným úhlem a myasthenia gravis.[1,3]/

Klinické poznámky. Anticholinergika účinně snižují iritační příznaky. Účinek léčby nastupuje v řádu týdnů, na tuto skutečnost je třeba pacienty upozornit. Neselektivní přípravky se vyznačují vysokou účinností, ovšem za cenu častých nežádoucích účinků. Off-label se tyto přípravky užívají i dle potřeby (zejména trospium). Selektivní přípravky s prodlouženým uvolňováním vykazují nižší výskyt nežádoucích účinků. U starších pacientů jsou vhodná léčiva s co nejmenším negativním vlivem na kognitivní funkce (např. trospium, tolterodin a darifenacin). V monoterapii u starších mužů vzhledem k riziku zhoršení evakuace měchýře by měly být užívány velmi obezřetně a za pravidelných kontrol postmikčního rezidua.[1]/

Kombinovaná terapie – alfa-1 blokátory a anticholinergika

Kombinovaná léčba je vhodná u mužů, u kterých při monoterapii alfa-1 blokátory přetrvávají iritační symptomy. Zmírnění iritační symptomatologie vede ke zvýšení kvality života. Anticholinergika ani v kombinaci s alfa-1 blokátory nejsou vhodná u pacientů s nedostatečnou evakuací močového měchýře.[1]/

Beta-3 mimetika

Mechanismus účinku. Stimulací beta-3 adrenergních receptorů dochází k přímé relaxaci hladké svaloviny detruzoru a snížení kontrakcí detruzoru v průběhu plnící fáze. Kontraktilita detruzoru v průběhu mikce není ovlivněna.[1]/

Zástupce: mirabegron

Účinnost. Beta-3 mimetika účinně ovlivňují iritační symptomy. Při užívání dochází ke snížení frekvence mikce, urgencí i epizod urgentní inkontinence. Do klinických studií však byly zahrnuty především ženy.[1]/

Nežádoucí účinky a bezpečnostní profil. Nejčastěji jsou popisovány tachykardie a infekce močových cest, s celkovou mírou výskytu srovnatelnou s placebem. Léčba je kontraindikována u nemocných s nekorigovanou hypertenzí.[1,3]/ Podávání mirabegronu nezvyšuje riziko hypertenze ani kardiovaskulárních příhod.[7]/ Výskyt suchosti v ústech a obstipace je v porovnání s anticholinergiky výrazně nižší.[8]/

Klinické poznámky. Beta-3 mimetika jsou vhodná u mužů s iritačními LUTS. Dlouhodobé studie účinnosti a bezpečnosti nejsou k dispozici, ovšem dostupné výsledky ukazují, že se jedná o účinný a bezpečný lék. Vždy je třeba pacienty upozornit, že účinek léčby nastupuje s odstupem několika týdnů. Výskyt nežádoucích účinků v porovnání s anticholinergiky je nižší, což vede k vyšší toleranci a perzistenci na léčbě. Možná je i kombinovaná léčba s alfa-1 blokátory ke snížení iritační symptomatologie nedostatečně zvládnutelné monoterapií alfa-1 blokátorem. Dlouhodobá data zatím nejsou k dispozici.[1]/

Inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5i)

Mechanismus účinku. Inhibicí enzymu fosfodiesteráza typu 5 je přerušeno odbourávání cyklického guanosinmonofosfátu, dochází ke snížení tonu hladké svaloviny v močovém měchýři, prostatě a uretře. Dlouhodobá léčba navíc zlepšuje perfúzi v oblasti pánve. Cyklický guanosinmonofosfát rovněž působí proerekčně. Relaxací hladké svaloviny kavernózních těles dochází ke zvýšení přítoku krve do topořivých těles penisu a nástupu erekce.[1,9]/

Zástupce: tadalafil 5 mg

Účinnost. Při denním užívání tadalafilu v dávce 5 mg dochází ke zlepšení LUTS, ovšem ve většině studií nebylo zjištěno zlepšení urodynamických parametrů (maximální průtok moči, Qmax).[1]/

Nežádoucí účinky a bezpečnostní profil. Nežádoucí účinky jsou mírné a často přechodné. Nejčastěji jsou uváděny flush, bolesti hlavy, dyspepsie a myalgie. PDE5i jsou kontraindikovány u nemocných užívajících nitráty a donory oxidu dusnatého, též u nemocných se závažnou kardiální anamnézou.[3,9]/

Klinické poznámky: PDE5i představují stěžejní léčbu erektilní dysfunkce. K léčbě LUTS je schválen pouze tadalafil v dávce 5 mg. Užívání tadalafilu rovněž vede ke zlepšení erekce a je tak vhodným lékem u mužů s kombinací obou obtíží. V porovnání s dalšími lékovými skupinami tadalafil nevyvolává potíže s ejakulací. Vhodný je spíš u mužů s mírnými projevy LUTS bez průkazu závažné subvezikální obstrukce.[1,3]/ PDE5i ani jejich podání v indikaci léčby LUTS nejsou hrazeny z veřejného zdravotního pojištění.

Fytofarmaka

Na trhu je řada přípravků na rostlinné bázi, které mohou příznivě ovlivnit LUTS. Ovšem k velké heterogenitě fytofarmak a variabilnímu zastoupení účinné látky chybí data jednoznačně potvrzující jejich účinnost. Nejčastěji jsou k ovlivnění LUTS doporučovány výtažky z plodů trpasličí palmy (*Serenoa repens*), ze semen tykve obecné (*Cucurbita pepo*), z kopřivy dvoudomé (*Urtica dioica*) a vrbovky malokvěté (*Epilobium parviflorum*).[1]/ Samoléčba volně prodejnými přípravky a doplňky stravy však nenahrazuje nezbytnost urologického vyšetření.

CHIRURGICKÁ LÉČBA

Chirurgická léčba je vhodná u pacientů se středně těžkými a těžkými LUTS při nedostatečném efektu farmakologické léčby či komplikací BPH (např. cystolitiáza, recidivující hematurie, retence moči a další). Jednoznačně preferujeme endoskopický přístup, nejčastěji prováděným výkonem je transuretrální resekce prostaty. V případě větší žlázy je vhodnou alternativou transuretrální enukleace prostaty. Recentně se do popředí dostávají tzv. minimálně invazivní postupy, mezi něž patří např. transuretrální ablace prostaty horkou párou, kdy velkou výhodou je možnost ambulantního provedení bez nutnosti anestezie.[1]/

SYMPTOMY DOLNÍCH CEST MOČOVÝCH U ŽEN

LUTS jsou časté i u žen, kde převládají iritační symptomy. Tato problematika je často označována jako syndrom dráždivého močového měchýře (overactive bladder syndrom, OAB). Prevalence OAB v ženské populaci je okolo 12 % a opět platí, že výskyt narůstá s věkem. Kromě věku mezi další rizikové faktory vzniku OAB řadíme obezitu, pokles pánevního dna, opakované záněty či nadměrnou konzumaci kofeinových nápojů a alkoholu. Přesná příčina vzniku OAB není zcela objasněna, ale předpokládá se dysbalance mezi inhibiční a excitační inervací močového měchýře.[10]/

V léčbě se na prvním místě uplatňují režimová opatření (omezit kořeněná jídla, citrusové plody, alkohol a kávu, upravit příjem tekutin a další). Farmakologická léčba ke zmírnění iritačních symptomů je shodná, uplatňují se anticholinergika a beta-3-mimetika, možné je i podání v kombinaci. Účinnost většiny těchto léků byla zkoumána na ženské studijní kohortě. Vhodná je souběžná rehabilitace svalů pánevního dna či neuromodulační léčba. U postmenopauzálních žen může zmírnit symptomatologii i lokální terapie estrogeny. Při selhání režimových opatření a farmakologické léčby lze nabídnout aplikaci botulotoxinu do stěny detruzoru, sakrální neurostimulaci, v krajních případech až operační řešení (augmentaci močového měchýře či derivaci moči).[10]/

PODĚKOVÁNÍ

Za přípravu tématu pro toto vydání děkujeme MUDr. Marcele Čechové, Ph.D., FEBU

LITERATURA

1. Cornu J-NL, et al. Management of Non-neurogenic Male LUTS. EAU Guidelines. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2022. Dostupné také na: https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts.
2. Djavan B, et al. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology 2004; 64(6): 1081–1088.
3. SmPC jednotlivých léků, dostupné z Databáze léků. Státní ústav pro kontrolu léčiv [online], SÚKL: ©2010 [cit. 1. 2. 2023]. Dostupné na: https://www.sukl.cz/.
4. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther 2007; 29(1): 17–25.
5. Roehrborn CG, et al. CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol 2010; 57(1): 123–131.
6. McConnell JD, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349: 2387–2398.
7. White WB, et al. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. J Am Soc Hypertens 2018; 12(11): 768–778.e1.
8. Chapple CR, et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β (3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol 2013; 63(2): 296–305.
9. Salonia A, et al. Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2023. Dostupné také na: https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health.
10. Harding C, et al. Non-neurogenic Female LUTS. EAU Guidelines. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2023. Dostupné také na: https://uroweb.org/guidelines/non-neurogenic-female-luts.

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 jsou v sekci Publikační 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., Pediatrická 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, PhD., 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; **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

ISSN 1211-0647