

Farmaceutická péče o pacienty s onkologickým onemocněním – nežádoucí účinky II.

Jindřiška Voláková

Nemocniční lékárna, FN Hradec Králové

Vedle nežádoucích účinků z oblasti gastrointestinálního traktu, kterým byl věnován 1. díl tohoto článku, postihují onkologické pacienty často též nežádoucí účinky kožní a hematologické či přetrvávající únava. Přestože i v této oblasti je terapie ve velké míře v rukou lékaře, lékárník může pacientovi poradit a pomoci, zejména obecnou informací o projevech nežádoucích účinků a osvětlením důvodů jejich vzniku či doporučením konkrétních režimových opatření, volně prodejných přípravků a doplňků stravy, které mohou nežádoucí účinky snížit či mohou pomoci jim předcházet.

Klíčová slova: nežádoucí účinky, protinádorová léčba, onkologický pacient, farmaceutická péče.

Pharmaceutical care of oncologic patients – adverse effects II.

In addition to the gastrointestinal adverse effects which were discussed in the first part of this article, oncologic patients suffer from dermal and hematologic adverse effects and persisting fatigue, too.

Although the therapy of these adverse effects is mainly at the hands of the physician, the pharmacist can give advice and help the patient especially by common information about the symptoms of adverse effects and explanation of their reasons or by recommendation of factual regime precautions and OTC drugs which can reduce the adverse effects or prevent them.

Key words: adverse effects, oncologic therapy, oncologic patient, pharmaceutical care.

Prakt. Lékáren. 2012; 8(6): 275–278

Vypadávání vlasů (alopecie)

Příčina vypadávání vlasů spočívá v negativním působení chemoterapie na rychle se obnovující buňky vlasových folikulů. Přechodně mohou vypadat také obočí a řasy (což je spojeno s nepříjemným zatékáním potu do očí), případně i další ochlupení na těle. Někdy je možné pozorovat depigmentaci – bělavé zbarvení vlasů a obočí. Některé látky, např. inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), přímo nepůsobí vypadávání vlasů, ale změny kvality vlasů, které jsou tenké, křehké, lámavé. Uvádí se u nich též postižení řas, které jsou naopak prodloužené a vlní se.

U jednotlivých chemoterapeutických režimů je různé riziko vzniku alopecie, určité režimy jsou spjaty s vyšším rizikem (např. režimy s taxany, antracykliny, etopozidem, cisplatinou), u jiných se s alopecií prakticky nesetkáme. Alopecie se většinou neobjevuje ihned, ale se zpožděním za několik týdnů po aplikaci chemoterapie. Nejde sice o život ohrožující nežádoucí účinek, ale u řady pacientů může způsobit značné psychické a sociální obtíže (1).

Pokud tedy pacient podstupuje terapii, která s sebou nese vysoké riziko vzniku alopecie, je vhodné, aby si již předem zajistil paruku (zdravotní pojišťovna na ně při předepsání na poukaz přispívají) či vhodnou pokrývku hlavy. Praktické je před zahájením chemoterapie přejít na kratší a pohodlnější účes.

Pacienta je třeba ujistit, že vypadávání vlasů po chemoterapii je reverzibilní a že po ukončení léčby dojde k opětovnému růstu vlasů. Existuje celá řada potravních doplňků s vitamíny a minerály na podporu růstu a kvality vlasů, tyto přípravky je možné použít, ale bohužel nejsou příliš efektivní a nelze od nich očekávat zabránění vypadávání vlasů či razantní urychlení růstu vlasů. Pro dorůstající vlasy je třeba volit šetrnou péči – jemný šampón, vlasy sušit opatrně, nefénovat, nenatáčet, nebarvit, nedávat trvalou. Nové vlasy by měly být chráněny před přímým sluncem a mrazem (2).

V prevenci alopecie se také na některých pracovištích používají přístroje na chlazení vlasové části hlavy, které zajistí v chlazené oblasti konstrikci cév a zpomalení metabolismu v pokožce. Tím se snižuje vliv působení léčiv na vlasový folikul a projevy alopecie. Chlazení probíhá přibližně 30 min před aplikací chemoterapie, po celou dobu aplikace a ještě 1–2 hod po skončení aplikace.

Další kožní toxicita

1. Kožní toxicita doprovázející cílenou léčbu (inhibitory EGFR)

Biologická neboli cílená léčba hraje stále důležitější roli v léčbě maligních onemocnění. I když se jedná o „modernější“ selektivnější léčbu s nižší celkovou toxicitou, ani u ní se zcela

nevyhneme nežádoucím účinkům. Některé jsou podobné klasickým cytostatikům (většinou jsou ale méně intenzivní), jiné jsou pro jednotlivé účinné látky specifické.

Zejména použití inhibitorů EGFR, např. cetuximabu, panitumumabu, trastuzumabu, erlotinibu či lapatinibu, je často spojeno s výraznou kožní reakcí různé závažnosti, příčinou je vazba účinných látek na EGFR v epidermis, blokáda EGFR vyvolává zvýšení diferenciace a apoptózy keratinocytů, ztenčení stratum corneum a zánětlivou infiltraci folikulů.

Kožní toxicita se projevuje kožním exantémem podobným akné (akneiformní exantém), červeným zbarvením kůže v důsledku rozšíření krevních cév (rosaceiformní exantém) a projevy napodobujícími seborrhoickou dermatitidu. V delším odstupu od zahájení léčby se objevuje suchost kůže, olupování kůže v drobných šupinkách, tvorba fisur a ragád a případně svědění. Velmi nepříjemné mohou být změny na nehtech a paronychiální záněty. Pro nežádoucí kožní změny vyvolané inhibitory EGFR se používá také název PRIDE syndrom (z angl. Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, Dryness caused by Epidermal growth factor inhibitors).

Akneiformní exantém je nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem léků cílených na EGFR. Projevy jsou četnější a více intenzivní u monoklonálních protilátek než u malých mo-

lekul inhibitorů tyrozinkináz. Čím je možné pacienta postiženého exantémem alespoň částečně psychicky podpořit, je fakt, že výskyt kožních změn u nemocných léčených inhibitory EGFR je spojen s pozitivní léčebnou odpovědí a tyto změny je možné využít k předpovědi léčebného účinku. Je statisticky potvrzená korelace mezi stupněm kožní reakce a léčebným výsledkem (3).

Vyrážka se vyskytuje u jmenovaných látek většinou již během prvních týdnů, převážně v obličeji, kstici, na krku, horní části trupu a občas i na končetinách. Výskyt je vysoký (60–90%), kožní reakce nebývají závažné a většinou nejsou důvodem k ukončení anti-EGFR léčby, přesto mohou velmi nepříjemňovat život pacienta a snižovat jeho adherenci k léčbě. Závažný stupeň je uváděn u 5–10% pacientů a zahrnuje těžký erytém až edém na téměř celém povrchu kůže, bývá provázen výrazným olupováním nebo tvorbou rozsáhlých puchýřů a ulceracemi, s možnými infekčními komplikacemi. Závažný stupeň omezuje výrazně běžné denní aktivity a může vést k redukcí dávky inhibitoru EGFR či k přerušení léčby.

V současné době nemáme dostatek kontrolovaných klinických dat, na kterých by bylo možné založit terapii, a symptomatická terapie je odrazem převážně empirických znalostí. Podstatné je to, aby závažnost kožních projevů a jejich ošetření umožňovalo pokračovat v léčbě zvoleným biologickým antineoplastikem, pokud možno bez nutnosti přerušení. V závažnějších případech, u rozsáhlých projevů a u pacientů nereagujících na běžnou léčbu, je vždy nutné odeslat pacienta k dermatologovi, který se specializuje v této problematice.

K preventivním opatřením patří pravidelné promazávání kůže mastnými krémy a mastmi (Infadolan ung, Bepanthen ung), nutná je důsledná ochrana kůže před UV zářením. Pacient by se měl vyvarovat používání běžných sprchových gelů, alkoholových roztoků a dalších přípravků, které vysušují kůži.

V léčbě lehčích stupňů exantému se aplikují lokální léčivé přípravky, lékem volby je lokální metronidazol, případně se aplikují lokální antibiotika (klindamycin, erytromycin, erytromycin + zinek) či benzoylperoxid (vyjma obličejové oblasti). Topické kortikosteroidy lze zvážit krátkodobě na úvod léčby. Z lékových forem jsou nejvhodnější masti a krémy, je nutné vyhnout se lihovým roztokům. Při závažnějším postižení se k lokální léčbě přidávají systémová tetracyklinová antibiotika. U závažného generalizovaného exantému (často se sekundární infekcí) přichází v úvahu přerušení léčby EGFR inhibitorem

po nezbytně dlouhou dobu, podávají se celkově tetracykliny ve vyšších dávkách, případně další antibiotika dle sekundární infekce, zvažuje se podání systémových kortikoidů. V lokální léčbě se používají obklady s antiseptickými roztoky (např. Cyteal 3x denně po dobu 15 min).

V případě výskytu ragád a fisur se používají lokální antibiotika, masti s 5–10% ureou, masti s 2% kyselinou salicylovou a přípravky pro vlhké hojení ran. Při svědivých projevech se přistupuje k podání sedativních antihistaminik a k lokální aplikaci slabých kortikoidů.

Vždy je však třeba pacientovi zdůraznit, že velmi důležitá a přínosná je pravidelná péče o pokožku hydratačními a promašťujícími prostředky (4, 5)!

2. Hand-foot syndrom (syndrom dlaní a chodidel, syndrom palmoplantární erythrodysestézie)

Syndrom je charakterizován bolestivými erytomatózními lézemi, které postihují především akrální části končetin, nejvíce pak dlaně a chodidla. Projevuje se jako zarudnutí, které provází bolest, znečistlivění, pocit „mravenčení“ či pálení. Kůže bývá oteklá, suchá, ztvrdlá, s prasklinkami, puchýři, šupinatěním a olupováním pokožky, přičemž tyto symptomy bývají navíc komplikovány infekcí. Výskyt syndromu je často zaznamenán po podání tyrozinkinázových inhibitorů (např. sorafenib, sunitinib), antracyklinových antineoplastik, pyrimidinových derivátů (cytarabin, 5-FU, kapecitabin), může se však objevit i po podání dalších cytotoxických léčiv.

Pokud lékárník vydává některá z výše zmínovaných léčiv, měl by pacienta informovat o možnosti výskytu hand-foot syndromu a zdůraznit, že s opatřeními pro zvládnutí tohoto syndromu je třeba započít již preventivně před jeho objevením. Existuje několik opatření, kterými lze závažnost syndromu snížit nebo mu předcházet – např. odstranit veškeré již existující otlaky, resp. hyperkeratotické oblasti na rukou a nohou, chránit kůži před odřením a otláčením (při práci, u které hrozí poškození kůže, používat měkké rukavice, nosit měkkou obuv, bavlněné ponožky atd.). Je vhodné aplikovat hydratační krémy (Excipial krém, Excipial mastný krém), případně exfoliační přípravky (Excipial U Lipolotio, Excipial U Hydrolotio). S úspěchem bylo též sledováno profylaktické podávání pyridoxinu. Zároveň je doporučeno vyhýbat se styku s horkou vodou a pobytu v prostředí se zvýšenou teplotou (např. saunování). Je vhodné zamezit vystavování pokožky přímému slunečnímu záření.

Terapie syndromu po jeho vzniku zahrnuje symptomatickou léčbu a případně úpravu dávkování protinádorové léčby. Při vzniku ložiskových hyperkeratóz a olupování se doporučuje k dosavadní terapii přidat externa keratolytická (např. Kerasal ung nebo magistraliter připravené masti s obsahem urey 10–20%). Při vzniku ragád, puchýřů a erodovaných ploch pod ložiskovými hyperkeratózami volíme epitelizační prostředky (Calcium pantothenicum ung, Infadolan ung) v kombinaci s prostředky dezinfekčními (např. Cyteal sol, Fucidin ung) a silnými topickými kortikoidy (6).

3. Postižení nehtů

Velmi nepříjemným nežádoucím účinkem protinádorové léčby mohou být změny na nehtech – pigmentace nehtů, zvrásnění, praskání, dystrofie nehtové ploténky či odloučení nehtů od lůžka (onycholýza). Bohužel prakticky neexistuje prevence ani účinná terapie těchto potíží, po ukončení léčby se potíže většinou spontánně upraví, někdy to však trvá delší dobu.

Paronychia představují bolestivý zánět nehtových valů, v terapii se využívají antiseptické roztoky k obkladům či koupeli, antiseptické masti či lokální přípravky s obsahem antibiotika, případně v kombinaci s kortikosteroidy. Pokud je postižení závažnější, lze zvážit podání antibiotik systémově.

Poruchy krvetvorby – leukocytopenie, trombocytopenie, anémie

Podání protinádorové chemoterapie je často limitováno hematologickou toxicitou, zejména myelosupresí (potlačení krvetvorné funkce kostní dřeně), která představuje jeden z nejběžnějších nežádoucích účinků cytostatik.

Cytotoxická terapie neselektivně ničí rychle proliferující buňky nejen nádorové, ale i buňky normálních tkání, mezi něž patří také krevní elementy, zejm. leukocyty. Zhoršení krevního obrazu (leukocytopenie, trombocytopenie, anémie) se proto při onkologické léčbě vyskytuje velmi často, téměř u všech cytostatik, míra a typ hematotoxicity se liší dle užití protinádorové terapie. Nejprve se obvykle objevuje pokles leukocytů, poté trombocytů a teprve později erytrocytů (tento časový sled vyplývá z doby životnosti jednotlivých krevních elementů: leukocyty 6–10 hod, trombocyty 5–7 dní, erytrocyty 120 dní). Vážný pokles krevních elementů znemožňuje další aplikaci chemoterapie a ohrožuje pacienta zejména vznikem infekčních komplikací.

Na hematologických poruchách se však u onkologického pacienta nepodílí pouze protinádorová léčba. V důsledku infiltrace kostní dřeně nádorovým procesem může být snížena krvetvorba, negativní vliv na krevní systém má např. malnutrice či imobilizace.

Řešení hematotoxických nežádoucích účinků je plně v rukou lékaře, podle toho, která krevní složka je poškozena, je volena léčba.

Při granulocytopenii (neutropenii) a pro její prevenci se podávají hematopoetické růstové faktory (filgrastim, pegfilgrastim), které stimuluje zvýšenou tvorbu granulocytů v kostní dřeni a uvolňování neutrofilů z kostní dřeně. Jsou však velmi nákladné, proto se používají jen u závažné neutropenie. Podáním glukokortikoidů nedochází k zvýšené tvorbě granulocytů, ale snížením permeability cév je snížen únik granulocytů z krevního řečiště (7).

V léčbě anémie se používá krevní transfuze či podání erythropoézu stimulujících faktorů (epoetin alfa, epoetin beta a darbepoetin alfa). V posledních letech došlo na základě systematického zhodnocení přínosu a rizik spojených s podáním epoetinů (zvýšené riziko progresu nádoru a venózní tromboembolie) k výraznému zúžení indikace k jejich podání. Suplementace železa je na místě pouze při nedostatku železa (7,8).

A co může lékárník poradit od táry? Z volně prodejných léků lze doporučit pyridoxin (vitamin B6), který zlepšuje stav bílé i červené krevní řady (je třeba ovšem užívat vyšší dávky – většinou 3 × denně 2 tbl). Pravděpodobný mechanismus účinku je založen na přesunu krevních elementů ze „zásobních“ poolů do krevního řečiště. Také štáva z červené řepy pozitivně ovlivňuje krvetvorbu, neboť je mimořádným zdrojem kyseliny listové, železa a mědi.

Pokles počtu trombocytů ohrožuje pacienta rizikem krvácení. Objevení se klinicky evidentních krvácivých projevů (modřiny, krvácení z nosu a dásní, krev v moči či ve stolici) je třeba ihned ohlásit lékaři. Nebezpečné je však i „nenápadné krvácení“ (do GIT, hematurie, do mozku), které pacient nemusí zaregistrovat.

Vedle redukce intenzity chemoterapie je jen omezeně možností k prevenci trombocytopenie, je proto důležité pokud možno předcházet komplikacím, které z trombocytopenie plynou (krvácení). Je třeba snažit se zabránit poranění, neholit se žiletkou, dávat si pozor při práci s ostrými předměty, při práci na zahradě používat rukavice. Opatrnosti je třeba u léčiv snižujících krevní srážlivost, je nutné vyvarovat se alkoholu. Při významném poklesu trombocytů je léčbou transfuze destiček (9).

Posílení imunity, urychlení rekonvalescence

Na pacienty s maligními chorobami je nutno nahlížet jako na osoby s různým stupněm imunokomprimovanosti, uvádí se, že 40–60 % onkologických pacientů umírá na komplikující infekci.

Příčin častého výskytu infekcí u onkologických pacientů je více. Poškození mechanické ochranné bariéry (především kůže a sliznic), které může být způsobeno invazivně rostoucím nádorem nebo častěji protinádorovou léčbou, znamená snadný vstup infekce do těla pacienta. Predilekčním místem pro vstup infekce je zejména sliznice dutiny ústní a gastrointestinálního traktu, často také žilní katetr. Dalším rizikovým faktorem je neutropenie provázející protinádorovou léčbu, neboť pokles počtu zralých granulocytů znamená oslabení jednoho z nejdůležitějších článků protiinfekčních mechanismů. Navíc je nutné brát v úvahu, že u onkologického pacienta mohou být významně narušeny další normální imunitní mechanismy (týká se jak imunity zprostředkované buňkami, tak humorální), zejména u pacientů s hematologickými malignitami. U jednotlivých typů nádorů lze vysledovat převahu určitých typů infekcí. Virové (nejčastěji *Herpes simplex*, *Varicella zoster*) se vyskytují často u leukemií, u solidních nádorů převažují infekce bakteriální. Mykotické a protozoární infekce jsou velmi časté v hematatoonkologii, např. u akutních leukemií (zejm. *Candida*) a u maligních lymfomů (10).

Z režimových opatření, která pomáhají infekcím předcházet, je možno uvést dostatek odpočinku, vydatnou pestrou stravu a pokud možno minimum stresu. Pacient by se měl vyhýbat kontaktu s lidmi trpícími infekčními nemocemi, důležitá je zvýšená hygiena (jak osob, kteří o pacienta pečují, tak jeho vlastní). K posílení imunitních funkcí organismu může lékárník nabídnout některý z mnoha potravních doplňků (např. s obsahem echinacey), je však nutné na ně pohlížet opravdu pouze jako na doplňky k ostatním opatřením. V případě nutnosti lékař indikuje úpravu granulocytopenie.

Podávání antioxidantů má zejm. účinek preventivní, tedy pomáhají onkologickému onemocnění předcházet. Během cytostatické léčby či radioterapie se nedoporučuje antioxidanty užívat, neboť jejich antioxidační efekt působí proti prooxidačnímu účinku onkologické léčby, kdy se zejména vlivem ionizace při radioterapii či případně vlivem určitých metabolických pochodů při cytostatické léčbě vytvářejí aktivní kyslíkové radikály ničící nádorové buňky. Doplňky

s obsahem antioxidantů jsou často předmětem masivní reklamy, která prezentuje jejich protinádorové působení. Pacienti podstupující onkologickou léčbu proto často tyto doplňky žádají v dobré víře, že podpoří protinádorovou terapii. Poté je velmi důležité, aby jim lékárník tento úmysl rozmluvil, vysvětlil důvody a doporučil užívání těchto doplňků teprve až po ukončení aktivní onkologické léčby, kdy již mohou být přínosem.

Pacienti by měli také dbát na dostatečný přísun vitamínů a minerálů, ideální je pestrá strava, odkud lze získat vitamíny a minerály přirozenou cestou. Na trhu je samozřejmě i široký sortiment doplňků stravy, obsahujících komplex vitamínů a minerálů, jako vhodné se u onkologických pacientů jeví zejména doplňky s vyšším obsahem vitamínů skupiny B (Supradyn, Spofavit). Ovšem opatrnosti a důkladného zvážení je třeba pro podávání vit. B₁₂ – kyanokobalaminu ve vyšších dávkách (např. Milgamma N®), neboť vit. B₁₂ je ve své podstatě růstovým faktorem, katalyzuje syntézu nukleových kyselin, a tak tvorbu buněčných jader a mohl by podpořit růst nádorových buněk.

Únava

Patologická únava (fatigue) je subjektivní stav nadměrného, trvalého vyčerpání a snížené kapacity k fyzické a duševní práci, kdy odpočinek nevede k odstranění únavy. Je to zcela jiná únava, než kterou známe např. po namáhavé práci a která nás vlastně jen vybízí k odpočinku. Fyziologická únava je běžný obranný mechanismus, který pomáhá udržet fyziologickou rovnováhu a po odpočinku mizí.

Patologická únava, snadná unavitelnost, vyčerpanost a pocit slabosti doprovází často celé nádorové onemocnění a protinádorovou léčbu a vyskytuje se u většiny onkologicky nemocných. V nedávné době byla přijata únava při nádorovém onemocnění („cancer related fatigue“) jako samostatná diagnóza.

Příčina této únavy je komplexní, podílí se vliv nádorové nemoci, protinádorová léčba, útlum krvetvorby, poruchy spánku, deprese, úzkost. Únava se zesiluje v průběhu léčby a ustupuje po jejím ukončení – u někoho rychleji, u jiného až v odstupu několika měsíců i roků v závislosti na fyzické a psychické kondici nemocného, jeho věku, povaze nádoru a intenzitě léčby (11).

Na patologickou únavu neexistuje žádný lék a její úprava vyžaduje vždy čas. Pacient by měl vědět, že únava běžně provází maligní nemoc a jejich léčbu. Přesto je možné ústup těchto potíží urychlit dodržováním několika rad. Důležité

je pečovat o dlouhý a řádný spánek, odpočívat během dne, pozitivně působí procházky na čerstvém vzduchu, přiměřené fyzické cvičení (takové, které pacient zvládne bez větší únavy). Strava by měla být vydatná a pestrá, není však vhodné během léčby radikálně měnit svůj jídelníček, různé „zaručené“ protinádorové diety a hladovky mohou podstatně zhoršit snášenlivost léčby. Pacient by též neměl zapomínat na dostatek tekutin, vitamínů a minerálů. A co může být opravdu velkým pomocníkem, to je pozitivní přístup a schopnost udělat si každý den něčím radost a radovat se z maličkostí.

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J. Obecná onkologie a podpůrná léčba. Grada Publishing 2003: 346–354.
2. Vorlíček J, Adam Z, Šmardová L, Vorlíčková H. Chemoterapie a Vy, rady pro nemocné léčené chemoterapií 2007: 19–20.
3. Gatzemeier U, Pawel J, Vynnychenko I, Zatloukal P, de Marinis F, Eberhardt W, Paz-Ares L, Schumacher K, Goddemeier T, O'Byrne K, Prker R. First cycle rash and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving cetuximab in combination with first-line chemotherapy. *The Lancet Oncology* 2011; 12: 30–37.
4. Vyzula R, a kol. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění – Doporučení pro léčbu kožních změn v důsledku terapie inhibitory EGFR (pro rok 2011). Masarykův onkologický ústav 2011: 171–172 <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/zasady-cytostaticke-lecby/31-doporuceni-pro-lecibu-koznich-zmen-v-dusledku-terapie-inhibitory-egfr-pro-rok-2011/>
5. Krajsová I. Kožní projevy cílené léčby nádorů. *Remedia* 2006; 4: 416–420.
6. Bednaříková D, Kocák I. Hand-foot syndrom po podání inhibitorů tyrozinkinázy. *Klinická onkologie* 2010; 23: 300–305.
7. Vyzula R, a kol. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění – Doporučení pro léčbu hematologických toxicit. Masarykův onkologický ústav 2011: 157–163 <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/zasady-cytostaticke-lecby/29-doporuceni-pro-lecibu-hematologickych-toxicit/>
8. Rath T. Iron and erythropoiesis-stimulating agents in anaemia. *European Journal of oncology pharmacy* 2010; 3: 20–21.
9. Vorlíček J, Adam Z, Šmardová L, Vorlíčková H. Chemoterapie a Vy, rady pro nemocné léčené chemoterapií 2007: 14–15.
10. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J. Obecná onkologie a podpůrná léčba. Grada Publishing 2003: 346–354.
11. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J. Obecná onkologie a podpůrná léčba. Grada Publishing 2003: 705–708.

Článek přijat redakcí: 20. 5. 2012

Článek přijat k publikaci: 16. 10. 2012

PharmDr. Jindřiška Voláková

Nemocniční lékárna, FN Hradec Králové

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

jindriska.volakova@fnhk.cz
