

Specifika podávání léčiv pacientům s chronickým onemocněním ledvin

Drahomíra Stará

Institut klinické a experimentální medicíny Praha

Úprava dávkování farmakoterapie je nezbytným standardem péče o pacienty s chronickým onemocněním ledvin. I když hlavním hlediskem pro úpravu dávkování je snížení renální eliminace, je nutné porozumět i možným dopadům při změně absorpce, distribuce, non-renální eliminace a farmakodynamice léčiva. Dalším podstatným krokem při úpravě dávkování je posouzení glomerulární filtrace. Pro tyto účely je důležité znát rozdíly mezi jednotlivými metodami odhadu glomerulární filtrace a clearance kreatininu a v případě zásadních rozdílů vybrat ten vhodnější pro daného pacienta.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, farmakokinetika léčiv, úprava dávkování léčiv, klinická farmacie.

Drug Dosing Considerations for Patients With chronic kidney disease

Dosage adjustment is an essential standard of care of patients with chronic kidney disease. Although main aspect for dosage adjustment is decreased renal elimination, it is necessary to understand potential impact in the case of change in drug absorption, distribution, non-renal elimination and pharmacodynamics. Another significant part of dosage adjustment is assessment of glomerular filtration rate. It is important for this reason to distinguish among particular methods of estimation of glomerular filtration rate or creatinine clearance and in the case of crucial differences to choose the most suitable one for individual patient.

Key words: chronic kidney disease, pharmacokinetics, drug dosage adjustments, clinical pharmacy.

Prakt. Lékáren. 2015; 11(5): 170–173

O chronickém onemocnění ledvin (CKD) hovoříme v případě funkčního či strukturálního poškození ledvin, které má dopad na zdraví nositele a trvá déle než 3 měsíce (1). Podle nových doporučení KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) se rozlišuje šest stadií CKD, přičemž pro funkční poškození svědčí pokles glomerulární filtrace (GF) pod 60 ml/min/1,73 m² (2).

Různé studie potvrdily, že pacienti s chronickým onemocněním ledvin jsou vystaveni zvýšenému riziku lékových chyb (3–5). Příčinou jsou snížená renální eliminace, věk, další komorbidita či polypragmatie. I přes tato rizika vyžaduje léčba pacienta s CKD komplexní lékový režim. Joosten et al. zaznamenali, že tito pacienti užívají průměrně 7 různých léčiv (4). Pacienti s konečným selháním ledvin vyžadující dialýzu pak užívají 12 různých léčivých přípravků k léčbě chorob, které doprovází samotné poškození ledvin (diabetes, hypertenze, prevence progresu CKD), a k léčbě častých komplikací CKD (anémie, renální kostní choroba, hyperlipidemie, kardiovaskulární choroby) (6).

Mezi nejčastější lékové chyby u pacientů s CKD patří problémy s dávkováním. Obvyklou praxí u léčiv s predominancí renálního vylučování je podávání nižší dávky méně často. Snížená eliminace však není jediná změna, renální poškození může ovlivnit vztah mezi dávkou a účinkem několika mechanismy (7). Tento článek se pokusí přiblížit různé aspekty podávání léčiv pacientům s CKD, od změn ve farmakokinetice

či farmakodynamice léčiv po úvahy při výběru vhodné látky.

Ovlivnění farmakokinetiky léčiv

Změna absorpce léčiv je způsobena především opožděným vyprazdňováním žaludku, změnou pH či otokem žaludeční sliznice, které můžeme pozorovat u některých pacientů s terminálním selháním ledvin (ESRD). Za zpomalenou evakuaci žaludku, gastroparézu, je u pacientů s CKD zodpovědná především diabetická neuropatie, nepředpokládá se však větší klinický dopad. Častým laboratorním nálezem je také zvýšená plazmatická koncentrace urey, která je žaludečními ureázami přeměněna na amoniak. Spolu s dalšími faktory, jako je časté užívání antacid, dochází k zvýšení žaludečního pH a změně v biodostupnosti léčiv, jejichž absorpce vyžaduje nízké pH žaludku, příkladem jsou furosemid nebo soli železa. Běžnou součástí farmakoterapie pacientů s CKD jsou léčiva obsahující dvoumocné kationty (železo jako antianemikum, uhličitán vápenatý jako vazač fosfátů, substituce vápníku, hořčíku). Jejich užívání je nutno spojit s edukací pacienta nejen z hlediska rizika non-compliance, ale i z rizika chelatace některých léčiv a tvorby nerozpustných sloučenin (7, 8).

Vazba na plazmatické bílkoviny mnoha kyselých léčiv je u pacientů s CKD snížena. Tento jev byl pozorován např. u mykofenolátu, furosemidu, warfarinu, fenytoinu či

kyseliny valproové (7). Hypoalbuminemie, změny konformace vazebných míst na molekule albuminu a zvláště akumulace endogenních substancí, které kompetují o vazbu na albumin, jsou pravděpodobně hlavními viníky. Vazba zásaditých léčiv bývá obvykle neovlivněna, ale protože α 1-kyselé glykoprotein je bílkovinou akutní fáze, jehož koncentrace vzrůstá u pacientů s ESRD, může dojít k poklesu plazmatických koncentrací i těchto léčiv (9, 10). Tato informace by mohla mylně vést k úpravě dávky, stejně tak zavádějící může být výsledek terapeutického monitorování léčiv (TDM), pokud vezmeme v úvahu pouze celkovou, vázanou i volnou, koncentraci léčiva. Uvolněná část léčiva z vazby na bílkovinu je totiž také dostupná metabolickým pochodem. Výsledkem je nastavení nového ustáleného stavu, při kterém je volná frakce léčiva a tím pádem i farmakologický efekt stejný jako u zdravých jedinců, avšak celková koncentrace léčiva je nižší (7). Proto u léčiv s vysokou vazbou na bílkoviny, jako je fenytoin, kyselina valproová či mykofenolát mofetil, by bylo vhodnější sledovat pouze volnou frakci léčiva, což v rutinní praxi není dostupné. Při interpretaci výsledků TDM je nutné vzít v úvahu zmíněná fakta v úvahu, porovnat naměřené koncentrace s literaturou a stanovit individuální terapeutická rozmezí (11).

Zhang et al. provedl průzkum rozsahu a výsledků farmakokinetických studií u no-

vých molekul schválených FDA v období 2003–2007. Autoři se zaměřili mimo jiné i na dopad poškození ledvin na systémovou dostupnost a metabolismus léčiv. Z 51 sledovaných léčiv jich 37 bylo metabolizováno převážně non-renální cestou. Ve srovnání se zdravými jedinci byl naměřen u pacientů s CKD v průměru 1,5násobný vzestup AUC u 13 z těchto 37 léčiv (12). Tato ale i mnoho dalších prací vyvrací všeobecně přijímaný fakt, že není nutno upravovat dávkování léčiv eliminovaných jaterním metabolismem či transportem u CKD pacientů. V literatuře jsou dostupné doklady o pozměněné non-renální clearance u více než 75 běžně užívaných léčiv, příkladem jsou warfarin, morfin, izoniazid (13). Většina těchto léčiv podstupuje metabolismus zprostředkovaný cytochromem P-450 (zvláště CYP2C9, CYP2C19), pouze několik z nich podstupuje reakce 2. fáze metabolismu, konkrétně O-glukuronidaci a N-acetylaci. Ovlivněná je pravděpodobně i činnost transportních proteinů OATP, MRP a P-glykoproteinu. U léčiv s vysokým first-pass efektem dochází zároveň k nárůstu biodostupnosti. Nejčastěji přijímané mechanismy jsou změny v transkripci a translaci a přímá kompetitivní inhibice uremickými toxiny. Nejvíce budou postiženi pacienti s pokročilým CKD, ale protože některé z těchto inhibičních faktorů jsou dialyzovatelné, mohou pacienti s ESRD podstupující dialýzu reagovat méně výrazně. Dopad těchto změn není jednoduché odhadnout, v klinické praxi je nutné postupovat podle dostupných

informací v literatuře, popř. titrovat dávku od nejnižší a sledovat účinek u konkrétního pacienta (13, 14).

Hlavní pozornost při úpravě dávek pacientům s CKD je kladena na clearance léčiva ledvinami. V závislosti na etiologii renální dysfunkce dochází k poškození různých částí nefronu. Předpokládá se však, že bez ohledu na intrarenální způsob exkrece léčiva, filtraci, sekreci či reabsorpci, ztráta eliminační funkce poškozených ledvin může být kvantifikována pomocí glomerulární filtrace (někteří autoři však tuto hypotézu odmítají a jejich studie na zvířatech jim dávají za pravdu) (8). K významné kumulaci může dojít, pokud více než 30 % léčiva je eliminováno v nezměněné formě ledvinami. Jak bylo uvedeno výše, pro bezpečné dávkování ale nelze sledovat pouze míru eliminace léčiva ledvinami, protože změna farmakokinetiky může být komplexní. Navíc je potřeba také sledovat i renálně eliminované aktivní metabolity. Příkladem je petidin, morfin nebo nitrofurantoin (15).

Odhad renální funkce

Standardním způsobem kvantifikace ledvinné funkce byla po desetiletí glomerulární filtrace (GF). V současné době se v rutinní praxi téměř výhradně používá stanovení GF na základě endogenních látek, tedy především kreatininu. Protože 24hodinový sběr moči pro stanovení clearance kreatininu je zatížen velkým množstvím chyb, hodnota GF se odhaduje na základě různých výpočtů, které kombinují endogenní

látky, jako je plazmatická koncentrace kreatininu (Scr), spolu s faktory pacienta, jako je hmotnost nebo věk (16).

Kreatinin je tvořen dehydratací kreatinu ve svalch. Jeho plazmatická koncentrace je vedle renální funkce závislá také na množství svalové hmoty a množství kreatininu přijímaném ve stravě. U pacientů s vyčerpávacími chorobami, které jsou spojeny s úbytkem svalové hmoty a/nebo sníženou tvorbou kreatinu, mohou být naměřeny i normální hodnoty Scr při významném snížení renální funkce (17). Tato limitace přetrvává, bez ohledu na to, který vzorec použijeme pro odhad GF. V situacích, kdy odhad GF založený na stanovení kreatininu v séru může být nepřesný, je vhodné zvolit metodu založenou na stanovení cystatinu C nebo přímé měření GF. (2)

Nejstarším vzorcem k odhadu GF je rovnice Cockcrofta a Gaulta (CG). Ve skutečnosti predikuje clearance kreatininu, ale běžně se používala také pro predikci GF i přes to, že kreatinin je také vylučován tubulární sekrecí. Rovnici dle CG později v klinické praxi nahradila formule dle studie MDRD. Na rozdíl od CG byla odvozena od studie na pacientech s CKD a jako proměnná v ní nefiguruje hmotnost a je vztažena na standardní povrch těla 1,73 m². V odhadu GF v rozmezí hodnot < 60 ml/min/1,73 m² je přesnější než CG. Protože pro hodnoty > 60 ml/min/1,73 m² vzorec MDRD podhodnocuje GF, byla v nedávné době vyvinuta nová formule CKD-EPI (16). Pro odhad glomerulární filtrace ze sérového cystatinu C u dospělých lze využít rovnici CKD – EPI

Tabulka 1. Charakteristika CKD podle hodnoty GF (22)

Kategorie	Charakteristika	Hodnota GF (ml/min/1,73 m ²)
G1	Normální nebo i zvýšená GF – důvodem pro stanovení diagnózy CKD je např. abnormalita struktury nebo patologický nález v moči trvající déle než 3 měsíce	> 90
G2	Mírně snížená GF – důvody pro stanovení CKD viz kategorie G1	60–89
G3a	Mírně až středně snížená GF	45–59
G3b	Středně až výrazně snížená GF	30–44
G4	Závažně snížená GF	15–29
G5	Terminální selhání ledvin, nutnost náhrady funkce ledvin	< 15

Tabulka 2. Srovnání jednotlivých vzorců pro odhad GF. Upraveno dle (23)

	Cockcroft Gault	MDRD	CKD - EPI
Rok publikace	1973	1999	2009
Standard pro měření GF	Močová clearance kreatininu	Močová clearance ¹²⁵ I-iothalamátu	Močová clearance ¹²⁵ I-iothalamátu
Použité proměnné	Scr, věk, pohlaví, hmotnost	Scr, věk, pohlaví, rasa	Scr, věk, pohlaví, rasa
Bias	Nadhodnocení GF	Přesnější než CG, podhodnocení GF pro hodnoty > 60 ml/min/1,73 m ²	Podhodnocení GF u vyšších hodnot, ale méně než MDRD
Použitelnost pro odhad GFR	Omezené	Běžné, použitelné pro GF < 60 ml/min/1,73 m ²	Běžné, použitelné v celém rozsahu GF
Charakteristika studovaného souboru	249 zdravých mužů bělochů	1 628 osob (mužů i žen, bělochů i černochů) s CKD	5 054 osob (mužů i žen všech ras), zdravých i s CKD

Tabulka 3. Příklady informačních zdrojů s návrhy úpravy dávkování pro pacienty s CKD

Název	Popis
AISLP	Elektronická databáze léčivých přípravků registrovaných v ČR
SUKL	Internetová volně dostupná databáze SPC léčivých přípravků
The renal drug handbook (Ashley C., Currie A., CRC Press)	Monografie obsahující základní FK data a úpravy dávkování léčiv
Drug prescribing in renal failure (Aronoff G. R., American College of Physicians)	Monografie obsahující základní FK data a úpravy dávkování léčiv
Seyffart's Directory of Drug Dosage in Kidney Disease (Seyffart G., Dustri-Verlag Feistle)	Monografie popisující FK a úpravy dávkování léčiv
Micromedex	Elektronická léková a klinická databáze
Uptodate	Elektronická léková a klinická databáze
Lexicomp	Elektronická léková a klinická databáze
Dynamed	Elektronická léková a klinická databáze Volný vstup pro členy Národní lékařské knihovny
University of Louisville	Internetová volně dostupná léková databáze. https://kdpnet.kdp.louisville.edu/
Dosing.de	Internetová volně dostupná databáze

(1). Srovnání jednotlivých vzorců je uvedeno v tabulce 2.

Jaký ze vzorců pro odhad GF by měl být zvolen pro úpravu dávkovacího režimu? Do nedávné doby byl výběr vzorce ovlivněn faktem, že většina doporučení dávkování je založena na farmakokinetických studiích, které využívaly formuli CG. Protože naprostá většina laboratoří vydává výsledky výpočtu GF za pomoci MDRD či CKD – EPI, bylo by praktičtější využít je zároveň pro výpočet dávky renálně eliminovaných léčiv. I když proběhlo mnoho studií porovnávajících rozdíly jednotlivých vzorců s cílem doporučit ten nejvhodnější, žádná z nich nehodnotila klinický dopad. The National Kidney Disease Education Program (NKDEP) vydala v roce 2010 doporučení, že pro dávkování léčiv mohou být zvoleny jak odhad GF dle MDRD, tak odhad clearance kreatininu dle CG (či dle Schwartze pro děti). Protože výsledek formule MDRD je přepočítán na standardní povrch těla, je vhodné jej u osob s velkými odchylkami převést na konkrétní povrch těla (vynásobením výsledku hodnotou povrchu těla pacienta a vydělením $1,73 \text{ m}^2$) a výsledky v ml/min/m^2 . I když pro použití formule CKD – EPI máme nejméně podkladů, je velmi pravděpodobné, že výsledky budou podobné jako u MDRD (16, 18).

Ovlivnění farmakodynamiky léčiv

Chronické renální selhání ovlivňuje řadu orgánů, což může následně vyvolat změnu v odpovědi na léčivo, i když jeho farmakokinetika zůstala stejná. Příkladem může být vyšší riziko krvácení gastrointestinálního traktu po podání nesteroidních antiflogistik nebo vyšší riziko hyperkalemie s léčivy, jako jsou kalium šetřící diuretika nebo sartany. Stejně tak i vyšší tendence ke krvácení staví často kliniky před složitou otázkou, zda a v jaké dávce přináší antikoagulační

pacientovi s ESRD benefit a kdy již převažuje riziko krvácení (8, 19).

Při podávání léčiv pacientům s CKD není tedy zásadní pouze rozvaha o volbě dávky, ale i prospěšnosti samotné terapie a volbě cílů terapie, které se mohou od zdravé populace lišit. Dobrá kompenzace diabetu je naprosto stěžejní pro zpomalení progresu CKD. Jak již bylo zmíněno výše, pacienti s CKD častěji zažívají epizody hypoglykemie, které jsou spojeny s vyšší mortalitou. Proto mohou být cílové hodnoty glykovaného hemoglobinu A1c (HbA1c) upraveny nad 5,3 % u pacientů s CKD komplikacemi a významným rizikem hypoglykemie. Naopak těsnější kontrola krevního tlaku ($< 130/80 \text{ mmHg}$) je důležitá pro zpomalení progresu CKD u pacientů s albuminurií. Těchto cílů se však často dosahuje pouze kombinací tří i čtyř antihypertenziv (2).

Nefrotoxicita léčiv

CKD je jedním z rizikových faktorů pro rozvoj nefrotoxicity léčiv. Ne vždy je však možné se podání nefrotoxicích léčiv vyhnout. V tomto případě se však musíme snažit minimalizovat riziko monitorováním plazmatických koncentrací léčiva v relevantních případech a sledováním funkce ledvin. Důležitá jsou také preventivní opatření, jako je hydratace (při podávání kontrastní látky, cisplatin), předcházení hypokalcémii, hypokalcémii nebo hypomagnezémii (při podávání aminoglykosidů) či zvyšování pH moči (při podávání metotrexátu) (20). Účinným nástrojem, jak snížit riziko nefrotoxicity aminoglykosidů, je i tzv. pulzní podávání. Vyšší dávka antibiotika podávaná v prodlouženém intervalu, obvykle jedenkrát denně, zajistí dostatečný vzestup koncentrací pro baktericidní účinek, koncentrace před následující dávkou naopak klesají k nulovým hodnotám. Prodloužený in-

terval při pulzním podávání tak zkrátí expozici tkání antibiotiky (21).

Úprava dávkování

Podle doporučených postupů Evropské lékové agentury a amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv by u všech léčiv, které se pravděpodobně budou používat u osob s CKD a nebo bude farmakokinetika léčiv u těchto osob pravděpodobně ovlivněna, měla být provedena farmakokinetická studie. Před publikováním těchto doporučení (v roce 2004 v Evropě a 1998 v USA) neměli výrobci léčiv k dispozici žádné pokyny pro design studií, analýzu dat a interpretaci výsledků studií (8,16). Z tohoto důvodu SPC starších léčiv často neobsahují informace o způsobu dávkování osobám s CKD nebo jsou příliš vágní. Na každém pracovišti klinické farmacie by proto měl být dostupný kvalitní sekundární zdroj informací o úpravě dávkování léčiv při CKD. Nutno zdůraznit, že doporučení se bohužel mohou v různých zdrojích lišit. Každou informaci bychom proto měli interpretovat vzhledem k individuálním charakteristikám pacienta (věk, klinický stav, komorbidita), cílům terapie (nižší dávky antihypertenziv a pomalá titrace dávky mohou být výhodné, na rozdíl od rizika podávání antibiotika při léčbě těžké infekce) a vlastnostem léčiva (nežádoucí účinky, toxicita). U léčiv s úzkým terapeutickým rozmezím je výhodné provádět terapeutické monitorování.

Závěr

Úprava dávkového režimu pacientů s CKD není snadná. Neměla by se zúžit na pouhou kontrolu čísel dle SPC či jiného dostupného zdroje. Vyžaduje dobrou znalost farmakokinetiky, farmakodynamiky léčiv, porozumění jak samotnému CKD, tak i orgánovým změnám vyvolaným onemocněním ledvin.

Literatura

1. Zima T, Racek J, Tesař V, Víklícký O, Teplan V, Schück O, et al. Doporučení k diagnostice chronického onemocnění ledvin. Česká nefrologická společnost ČLS JEP, Česká společnost klinické biochemie ČLS JEP; 2014.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International Supplements. 2013; 3(1): 1–150.
3. Yap C, Dunham D, Thompson J, Baker D. Medication dosing errors for patients with renal insufficiency in ambulatory care. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2005; 31(9): 514–521.
4. Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, van der Pijl EV, Slingerland RJ, Slaets JPI, et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary healthcare by low eGFR alerts. BMJ Open. 2013; 3(1): e002068–e002068.
5. Pillans PI, Landsberg PG, Fleming AM, Fanning M, Sturtevant JM. Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. Intern Med J. 2003; 33(1-2): 10–13.
6. Mason NA, Bakus JL. Strategies for Reducing Polypharmacy and Other Medication-Related Problems in Chronic Kidney Disease. Seminars in Dialysis. 2010; 23(1): 55–61.
7. Lam YW, Banerji S, Hatfield C, Talbert RL. Principles of drug administration in renal insufficiency. Clin Pharmacokinet. 1997; 32(1): 30–57.
8. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. European Journal of Clinical Pharmacology. 2009; 65(8): 757–773.
9. Hassan Y, Al-Ramahi R, Abd Aziz N, Ghazali R. Drug use and dosing in chronic kidney disease. Ann Acad Med Singap. 2009; 38(12): 1095–1103.
10. Kishino S, Nomura A, Di ZS, Sugawara M, Iseki K, Kakino S, et al. Changes in the binding capacity of alpha-1-acid glycoprotein in patients with renal insufficiency. Ther Drug Monit. 1995; 17(5): 449–453.
11. Burton ME. Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
12. Zhang Y, Zhang L, Abraham S, Apparaju S, Wu T-C, Strong J, et al. Assessment of the Impact of Renal Impairment on Systemic Exposure of New Molecular Entities: Evaluation of Recent New Drug Applications. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2009; 85(3): 305–311.
13. Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. Kidney International. 2014; 85(3): 522–528.
14. Dreisbach AW, Lertora JJ. The effect of chronic renal failure on drug metabolism and transport. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2008; 4(8): 1065–1074.
15. Brater DC. Drug dosing in patients with impaired renal function. Clin Pharmacol Ther. 2009; 86(5): 483–489.
16. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Bennett WM, Decker BS, Eckardt K-U, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2011; 80(11): 1122–1137.
17. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem. 1992; 38(10): 1933–1953.
18. Hudson JQ, Nyman HA. Use of estimated glomerular filtration rate for drug dosing in the chronic kidney disease patient: Current Opinion in Nephrology and Hypertension. 2011; 20(5): 482–491.
19. Allon M. Evidence-Based Cardiology in Hemodialysis Patients. Journal of the American Society of Nephrology. 2013; 24(12): 1934–1943.
20. Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2009; 4(7): 1275–83.
21. Anaizi N. Once-daily dosing of aminoglycosides. A consensus document. Int J Clin Pharmacol Ther. 1997; 35(6): 223–226.
22. Vachek J, Zakiyanov O, Tesař V. Chronické onemocnění ledvin – aktuální situace. Medicína po promoci : =Postgraduate medicine Czech : časopis postgraduálního vzdělávání lékařů. 2014; 15(4): 65–68.
23. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR Using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Creatinine Equation: More Accurate GFR Estimates, Lower CKD Prevalence Estimates, and Better Risk Predictions. American Journal of Kidney Diseases. 2010; 55(4): 622–627.

Článek přijat redakcí: 13. 6. 2015

Článek přijat k publikaci: 6. 9. 2015

Mgr. Drahomíra Stará

Institut klinické a experimentální medicíny
Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4
drahomira.stara@ikem.cz
