

POUŽITÍ INHIBITORŮ DESTIČKOVÝCH GLYKOPROTEINOVÝCH RECEPTORŮ IIB/IIIA V KARDIOLOGII

prof. MUDr. Michael Aschermann, DrSc., doc. MUDr. Aleš Linhart, CSc.,
MUDr. Vít Řezníček, MUDr. Kateřina Nováčková

II. interní klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze.

Intravenózně podávané inhibitory destičkových glykoproteinových receptorů IIB/IIIA jsou v současné době používány u akutních koronárních syndromů (AKS). Abciximab (ReoPro), eptifibatide (Integrilin) a tirofiban (Aggrastat) jsou indikovány u AKS při intervenční léčbě, dále jako součást farmakoterapie bez primární katetrizace a u akutního Q infarktu myokardu v kombinaci s fibrinolytikem. Z provedených velkých randomizovaných studií vyplývá, že podávání inhibitorů IIB/IIIA receptorů vede ke snížení postprocedurálních komplikací v rozmezí 16–56 %, hlavním přínosem je snížení vzestupu enzymů s pozitivním vlivem na časnou i dlouhodobou prognózu. U abciximabu, se kterým je dosud nejvíce zkušeností, je prokázán příznivý vliv i v období jednoho a tří let po provedené intervenci. Při samotné farmakoterapii je na základě výsledku řady studií efekt IIB/IIIA inhibitorů menší, než bylo původně očekáváno. V článku jsou diskutovány faktory, které ovlivňují účinnost inhibice destičkových receptorů, včetně jejich vedlejšího vlivu na hemokoagulaci a agregaci destiček. Výsledky podávání těchto látek u akutního Q-infarktu myokardu v kombinaci s fibrinolytiky jsou zatím slibné. Vzájemné srovnání jednotlivých látek (abciximab vs tirofiban) vyznělo v první studii TARGET příznivěji ve prospěch abciximab. Další studie srovnávající inhibitory IIB/IIIA receptorů jsou ve stadiu příprav a jejich zahájení.

Klíčová slova: akutní koronární syndromy, inhibitory GP IIB/IIIA receptorů, antitrombotická léčba.

INHIBITORS OF PLATELET GLYCOPROTEIN IIB/IIIA RECEPTORS IN CARDIOLOGY

Intravenous platelet glycoprotein IIB/IIIA receptor inhibitors (abciximab, eptifibatide and tirofiban) are indicated in patients with acute coronary syndromes. Most important indications for its use are unstable angina and non-Q wave myocardial infarction with immediate coronary intervention, and Q-wave myocardial infarction where the combination with fibrinolytics is currently under careful investigation. Results of randomized trials showed, that with the use of IIB/IIIA inhibition together with coronary intervention is followed by better clinical outcome in 30 days and 6 months as well. Reduction of death, myocardial infarction is 16–56 %, depending on patients population and the agent used. As a part of conservative treatment, IIB/IIIA inhibitors did not show positive results in GUSTO-IV ACS trial, but other trials had also positive results with their use. In patients with acute Q-wave myocardial infarction, combination of IIB/IIIA inhibitors with fibrinolytics proved to be safe and restoration of TIMI-3 flow was about 75%. Direct comparison of different drugs showed better results with abciximab than with tirofiban, other trials, comparing these drugs are ongoing.

Key words: acute coronary syndromes, glycoprotein IIB/IIIA inhibitors, antithrombotic therapy.

Prevence a léčba akutních koronárních syndromů (AKS) představují jeden ze závažných problémů současného poskytování léčebně preventivní péče. Mezi AKS zařazujeme nestabilní anginu pectoris, non-Q infarkt myokardu, Q infarkt myokardu (IM) a náhlou smrt. V patofyziologii těchto stavů se uplatňují především ruptura aterosklerotického vulnerabilního plátu, následovaná tvorbou nástěnného nebo uzavírajícího trombu. Tradiční antitrombotická a antikoagulační léčba zahrnuje podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) a standardního heparinu (SH), které doplňují léčbu antiischemickou, u Q-infarktu myokardu pak také podávání fibrinolytika. Přes jednoznačně pozitivní přínos ASA a SH známe i jejich limity, které postupně vedly k rozšíření spektra antitrombotik, která jsou v léčbě AKS používány. Na prvním místě lze uvést nízkomolekulární hepariny (LMWH), dále pak přímé inhibitory trombinu (hirudin, hirulog a další), inhibitory aktivace destiček cestou ADP (ticlopidin, clopidogrel) a inhibitory glykoproteinových destičkových receptorů IIB/IIIA. Toto sdělení je zaměřeno na současné postavení inhibitorů IIB/IIIA receptorů v léčbě AKS, přehled ostatních možností antitrombotické léčby je uveden například v práci Wigginsové a Wittkowské (1).

Jaké intravenózní inhibitory GP IIB/IIIA receptorů jsou v současné době k dispozici: Abciximab je fragment monoklonální protilátky s vysokou vazebnou kapacitou na GP IIB/IIIA receptor (v aktivním i inaktivním stavu receptoru!), váže se také na receptor pro vitronectin ($\alpha\text{v}\beta 3$) a MAC-1. Pokles antitrombotického efektu začíná v období 24–48 hodin po podání. Kromě přímého protideštičkového působení má abciximab také efekt antikoagulační, pravděpodobně útlumem tvorby trombinu. Eptifibatide, tirofiban a lamifiban se váží pouze na receptor IIB/IIIA (vazebná místa KGD, resp. RDG) a působí podstatně kratší dobu – po 4 hodinách má 50 % destiček opět normální funkci (2).

Vývoj látek s vazbou na sekvenci aminokyselin RGD v molekule receptoru IIB/IIIA vedl ke vzniku látek k perorální aplikaci – xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, roxifiban a dalších. Je nutné konstatovat, že až na roxifiban byly zmíněné preparáty staženy z používání, protože v randomizovaných studiích (EXCITE, OPUS TIMI 16, SYMPHONY) neprokázaly svou účinnost u nemocných jak s akutními koronárními syndromy, tak s plánovanou intervencí.

Negativní výsledek perorálních preparátů (souhrnná analýza u více jak 33 000 nemocných) prokázala ve srovnání s placebem relativní vzestup mortality o 33 % (!) – je

předmětem dalších analýz a s nadějí jsou očekávány výsledky studií s novou generací těchto látek.

Intravenózní inhibitory IIb/IIIa receptorů jsou dnes u AKS používány ve třech specifických indikacích:

1. při intervenční léčbě AKS
2. jako součást farmakoterapie AKS – tedy bez primární katetrizační intervence
3. u akutního Q-infarktu myokardu v kombinaci s fibrinolytikem.

ad 1. Z randomizovaných studií, které hodnotily výsledky podávání i.v. inhibitorů IIb/IIIa receptorů při intervenci u AKS v časně fázi (EPIC, IMPACT II, RESTORE, CAPTURE, EPILOG, EPISTENT, ADMIRAL, CADILLAC) a v každé z nich bylo zařazeno více jak 500 nemocných, vyplynuly následující poznatky. Při podávání inhibitoru GP IIb/IIIa receptorů u nemocných s **provedenou koronární intervencí** (n = 17 393), došlo při použití inhibitoru k poklesu 30denní mortality a vzniku akutního infarktu myokardu (AIM) o 34 %. Pokud jsou hodnoceni **všichni nemocní s AKS** (n = 24 311) – tedy s intervencí i bez intervence – zde byl pokles mortality a vzniku AIM do 30. dne 11 % (12,8 % placebo, 11,4 % aktivní látka). Při rozdělení nemocných s **AKS podle hodnoty troponinu T či I** v časně fázi, byly výsledky zásadně odlišné: troponin pozitivní skupina (n = 1 368) vykazuje relativní pokles mortality 58 % (16,3 % vs 6,9 %), naopak v troponin negativní skupině nemocných (n = 2 901) nebyl nalezen žádný rozdíl (6,2 % vs 6,5 %). Významné bylo i to, zda byla provedena časná koronární intervence: ve skupině s intervencí (n = 2 311) byl pokles časných komplikací 34 % (14,4 % vs 9,6 %), ve skupině s ACS bez časně intervence (n = 12 685) byl relativní pokles pouze 7 % (14,3 % vs 13,3 %) (3).

Jaké tedy můžeme vyslovit závěry z dosavadních studií? Obvyklým primárním cílem těchto studií byla třicetidenní mortalita, výskyt akutního IM nebo nutnost opakované revaskularizace. Výsledek podávání inhibitorů lze obecně charakterizovat jako příznivý, snížení výskytu uvedených komplikací bylo v rozmezí 16–6 %. Je zřejmé, že hlavním přínosem je snížení výskytu vzestupu CK a CK-MB enzymů po intervenci. Ovlivnění periprocedurálního vyplavení enzymů má pak pozitivní vliv i na dlouhodobou prognózu – je nižší výskyt úmrtí, opakování atak nestabilní anginy, vznik akutního IM i nutnost opakované revaskularizace. Při současné implantaci stentu nejsou výsledky jednoznačné: ve studii EPISTENT bylo podávání abciximab při implanataci stentu provázeno lepšími dlouhodobými výsledky, než při samotné implantaci stentu. Naopak ve studii CADILLAC nemělo podávání abciximab při implantaci stentu příznivý vliv – 6měsíční sledování prokázalo výskyt kardiálních komplikací u 10,8 % ve skupině stent + abciximab a 10,9 % ve skupině při samotné implantaci stentu. Studie ISAR-2 a ADMIRAL prokázaly efekt jak při intervenci bez implantace stentu, tak po implantaci koronárního stentu (4).

Ze tří i.v. používaných látek je nejvíce zkušeností s podáváním abciximab – ve velkých studiích bylo zařazeno ví-

ce jak 9 000 nemocných. Pokles výskytu kardiálních komplikací (úmrtí, akutní IM nebo akutní revaskularizace) do 30. dne po intervenci je v průměru kolem 40 %, příznivý efekt přetrvává i v období 1 roku po intervenci a je obdobný u všech typů intervencí i skupin nemocných do studií zařazovaných. Také pokles výskytu restenózy je dosud udáván pouze po abciximab a to ve dvou studiích: ve studii EPIC došlo po 6 měsících k relativnímu poklesu restenózy o 26 %, ve studii EPISTENT byl pak pokles u diabetiků dokonce 51 %. Výskyt restenózy byl ovšem hodnocen podle nutnosti opakované revaskularizace původně intervenované tepny.

ad 2. U nemocných, kteří jsou při **AKS léčeni pouze konzervativně** byl efekt podávání inhibitorů IIb/IIIa receptorů hodnocen u více jak 24 000 nemocných, část z nich také v několika velkých randomizovaných studiích kontrolovaných placebem (PARAGON, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT – tzv. 4P studie). Uvedené studie prokázaly účinnost léčby inhibitory IIb/IIIa receptorů, pokud byly přidány ke standardní konzervativní léčbě, stejně tak ale i v těch případech, kdy následovala léčba intervenční. Například ve studii PURSUIT byl výskyt akutních koronárních komplikací při podávání eptifibatidu nižší jak ve skupině nemocných, která byla léčena pouze konzervativně (5,5 % vs. 7,7 %), tak ve skupině, která byla léčena intervenčně (9,2 % vs. 15,3 %) (při hodnocení do 4 dnů po randomizaci) (5). Obdobné výsledky byly i ve studii PRISM PLUS, proto bylo obecně uznáváno, že podpůrná léčba inhibitory IIb/IIIa receptorů, podávaná buď před plánovanou intervencí, nebo jako součást konzervativního postupu, má jednoznačně příznivý význam (6). Pohled na tuto problematiku zásadním způsobem „zkomplikovaly“ velmi očekávané výsledky studie GUSTO IV-ACS, které byly poprvé prezentovány na sjezdu evropské kardiologické společnosti v Amsterdamu 2000. V této studii bylo zařazeno celkem 7 800 nemocných s AKS (kritéria pro zařazení 5 minut trvající bolest, ST deprese min. 0,5 mm a/nebo pozitivní troponin). Nemocní byli randomizováni do 3 skupin: kromě standardní léčby dostávali 24 hodin, resp. 48 hodin infuze abciximab nebo placebo. Primární cíle bylo úmrtí nebo vznik akutního Q-IM do 30 dnů. Celkem neočekávané bylo ve studii prokázáno, že léčba abciximab nevedla ke zlepšení 30. denních výsledků, dokonce ve skupině léčené abciximab 48 hodin byl trend k horším výsledkům než v ostatních dvou skupinách. Je pochopitelné, že výsledky studie byly dále podrobně analyzovány se snahou o nalezení vysvětlení pro uvedené nepříznivé výsledky. Je velmi pravděpodobné, že jednou z příčin byl již samotný výběr nemocných – ze vstupních kritérií je zřejmé, že šlo především o nemocné s menším stupněm rizika – tedy o skupinu nemocných, kde efekt inhibitoru IIb/IIIa receptorů je obecně nejmenší. Důvodem je rozsah přítomné trombózy: u nemocných s krátkce trvající bolestí a relativně velmi malými EKG změnami je probíhající nástěnná trombóza malého rozsahu a proto i malý efekt podané antitrombotické látky. Další otázkou je doba podávání abciximab – při in-

fuzi trvající 48 hodin byly výsledky nejhorší (7). Zde se dostáváme k oblasti, která je v poslední době předmětem velkého zájmu – objevila se řada nových poznatků, které vysvětlují, alespoň částečně, některé překvapivě nepříznivé výsledky podávání inhibitorů receptorů IIb/IIIa (8).

Které faktory ovlivňují účinnost inhibice destičkových receptorů?

a) na prvním místě je to samotná variabilita celkového počtu receptorů, které jsou dostupné pro agregaci – vzhledem k rozptylu počtu destiček i počtu receptorů na každé z nich existují interindividuálně až čtyřnásobné rozdíly (počet destiček od 150 000 do 400 000, počet receptorů na 1 destičce 70 000 až 90 000). Je zřejmé, že „nabídka“ receptorů tedy může velmi kolísat.

b) druhým faktorem, který je třeba brát v úvahu je variabilita vnitřní sekreторické aktivity destiček, která kolísá s věkem, s pohlavím a je významně vyšší u diabetiků.

c) jako třetí lze uvést faktory genetické – víme, že reakce destiček na signály je ovlivněna polymorfismem PIA genu pro glykoprotein IIIa.

d) rozdílnost v klinickém účinku inhibitorů IIb/IIIa receptorů je také ovlivňován dynamickou reakcí exprese a aktivity receptorů na různé stimuly – například na trombin a fibrinogen. Je známo, že trombin zvyšuje expresi GP IIb/IIIa o 50 %, což se může projevit sklonem k agregaci i přes antagonismus podaného inhibitoru – tento fenomen byl popsán při podávání abciximab u některých nemocných s AKS (9).

e) existuje velká intraindividuální i interindividuální variabilita v reakci na podání inhibitoru. Subterapeutický efekt (inhibice agregace méně než 80 % destiček) je běžný u 10–15 % nemocných, především u AKS.

f) antagonismus vazby fibrinogenu neznamena ovlivnění sekreторické funkce z granul destiček, tedy například zvýšená produkce ADP, trombinu s následnou aktivací koagulace.

g) nově popsaným mechanismem, který by mohl vysvětlit rozdílné výsledky jednotlivých studií s inhibitory GP IIb/IIIa receptorů je možnost indukce apoptózy kardiomyocytů po podání RGD peptidů. Bylo prokázáno, že prekursor hlavního enzymu apoptózy caspase-3 (procaspase-3) obsahuje v molekule také triplet aminokyselin RGD. Po podání látek, které se váží na toto vazebné místo, dochází k aktivaci enzymu caspase-3 s následnou aktivací apoptózy. Tento fenomen byl zatím popsán pouze u perorálních látek typu xemilofibanu a orbofibanu (2).

ad 3. Většina dosud provedených a publikovaných studií prokázala, že současné podání fibrinolytika a inhibitoru IIb/IIIa receptorů výrazně zvyší účinnost lytické léčby. Ve studii TIMI-14 vedla kombinace nižší dávky t-PA (50 mg/ 1 hodinu) spolu s abciximab k dosažení TIMI-3 průtoku u 76 % nemocných, při současné kombinaci s velmi nízkou dávkou heparinu byl TIMI-3 průtok po 60 minutách u 72 % a po 90 minutách u 77 % nemocných (10). Krvácivé komplikace nebyly při uvedených kombinacích

častější. V současné době čekáme na výsledky studie ASSENT III, ve které jsou nemocní léčeni mutantou t-PA – TNK – v kombinacích s nefrakcionovaným heparinem, s abciximab a s enoxaparinem. Studie GUSTO IV-MI pak přímo srovnává léčbu akutního IM plnou dávkou r-PA v kombinaci s nefrakcionovaným heparinem vs. poloviční dávkou r-PA s abciximab (+ malá dávka heparinu). Výsledky obou studií mohou přinést zcela nové léčebné postupy u nemocných s akutním IM – pokud ovšem budou příznivé!

Na závěr se pokusíme odpovědět na několik otázek – odpovědi vycházejí z našich současných poznatků o užívání inhibitorů GP IIb/IIIa receptorů.

1. Kterí nemocní je mají dostat?

Inhibitor GP IIb/IIIa receptorů by měli dostat nemocní s AKS, kteří mají refrakterní symptomy a bude u nich provedena koronární intervence. Pokud bude postup konzervativní, je na základě výsledků studie GUSTO IV-ACS indikováno podání inhibitoru IIb/IIIa receptorů u nemocných s vysokým rizikem, především tehdy, mají-li opakované protrahované projevy ischemie a původně negativní troponiny se staly pozitivními. Riziko je vyšší také u nemocných ve vyšším věku a u diabetiků.

2. Který inhibitor má být podán?

Na tuto otázku neznáme ještě přesnou odpověď. Je pravděpodobné, že dosud je neúčinnější alternativou podání abciximab, ale například u nemocných, kteří budou v následné době brzy operováni, bude zřejmě výhodnější podat některý z krátce působících inhibitorů. Výsledky přímého srovnání dvou inhibitorů přinesla jako první studie TARGET, kde u nemocných s AKS byl abciximab statisticky významně účinnější než tirofiban.

3. Kde má být léčba zahájena?

Pokud přichází nemocný přímo do katetrizační laboratoře k intervenci, měl by být inhibitor IIb/IIIa receptorů podán vždy. V rozvaze, zda zahájit léčbu již při příjmu nemocného nebo na koronární jednotce, bude vždy rozhodující jednak jistota diagnózy AKS (anamnéza, EKG, enzymy), jednak navazující přímá intervence. Jako součást samotné konzervativní léčby pro všechny nemocné není v současné době ještě jednoznačné, že bychom měli inhibitor IIb/IIIa receptorů použít.

4. Kdy má být léčba podána?

U nemocných s vysokým rizikem, s pravděpodobností, že probíhá aktivní trombóza ve věnčitých tepnách bychom měli podat inhibitor IIb/IIIa receptorů co nejdříve, před zahájením intervence. U nemocných s nízkým rizikem je výhodnější s podáním vyčkat a využít inhibitor IIb/IIIa receptorů pouze tehdy, bude-li indikována koronární intervence.

5. Proč má být vůbec podán inhibitor IIb/IIIa?

Hlavním důvodem je prokázán význam nástěnné či obturující trombózy v patofyziologii AKS. Inhibitory GP IIb/IIIa receptorů významně zlepšily naše léčebné možnosti těchto stavů. Pravdou však dnes je, že při zna-

losti výsledků studie GUSTO IV-ACS a CADILLAC musíme tyto látky používat v jasných indikacích, tedy především u nemocných s AKS s vysokým rizikem a časnou intervencí. U ostatních indikací je třeba velmi pečlivě zvážit pro i proti, včetně ekonomické nákladnosti podávání těchto preparátů.

Závěrem lze tedy konstatovat, že intravenózní inhibitory destičkových GP IIb/IIIa receptorů mají významné místo v léčbě nemocných s akutními koronárními syndromy se současnou koronární intervencí. Největším přínosem

jsou pak u nemocných s prokázaným vzestupem troponinů T nebo I (11). Předmětem zájmu dalších studií je kombinace inhibitorů IIb/IIIa receptorů s antikoagulační léčbou (heparin, nízkomolekulární hepariny), s fibrinolytiky, s antitrombiny, dále pak vzájemné srovnání jednotlivých preparátů vůči sobě (například studie TARGET srovnává abcximab s tirofibanem). V České republice máme dosud nejvíce zkušeností s podáváním abcximab (ReoPro), teprve v posledním roce byly registrovány také tirofiban (Aggrastat) a eptifibatide (Integrilin).

Literatura

1. Wiggins BS, Wittkowsky AK. Clinical use of new antithrombotic therapy for medical management of acute coronary syndromes. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 320–327.
2. Chew DP, Moliterno DJ. A critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2028–2035.
3. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *JAMA* 2000; 284: 1549–1558.
4. Montalescot G, Choussat R, Collet JP. Glycoprotein IIb/IIIa receptors and primary stenting in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 3: Suppl A, A3–A7.
5. Lincoff AM, Harrington RA, Califf RM. Management of patients with acute coronary syndromes in the United States. The platelet glycoprotein inhibition: Insights from the PURSUIT trial. *Circulation* 2000; 102: 1093–1096.
6. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045–2048.
7. Simoons M. Oral presentation; European Society of Cardiology, Amsterdam, Netherlands, August 2000.
8. Neumann F-J. Optimization of microcirculatory reperfusion in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001; 3: Suppl A, A21–A25.
9. Cox D, Smith R, Quinn M, et al. Evidence of platelet activation during treatment with a IIb/IIIa antagonist in patients presenting with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1514–1519.
10. Antman EM, Giugliano RP, Gibson CM et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999; 99: 2720–2732.
11. Hamm CW. GP IIb/IIIa antagonists in unstable angina: troponin level-based patient selection. *Eur Heart J* 2001; 3: Suppl A, A14–A20.

NOVÉ KNIHY

Hypoglykemický syndrom

Jan Škrha

ISBN 80-7169-992-6, 116 stran, cena 138 Kč

„Hypoglykemická reakce patří k jedné z nejčastějších komplikací inzulínové terapie. Je projevem uměle navozené dočasné nerovnováhy mezi aktuální hladinou inzulínu v krvi a dostupností glukózy pro buňky. V současnosti se významně zvyšuje zájem o studium hypoglykemie jako poruchy CNS. Důsledky akutní a chronické neuroglykopenie mohou pacienty vážně poškozovat. Zatím je stále ještě neuskutečněným ideálem fyziologický stav, kdy je glykemie regulována změnou sekrece endogenního inzulínu. V současnosti považujeme hypoglykemii za nejběžnější a nejzávažnější komplikaci inzulínové terapie.

Moderní studie dokládají nepříznivé důsledky opakované hypoglykemie. Především v souvislosti s hypoglykemií může dojít ke změnám mozkových dysfunkcí od mírné změny kognitivních funkcí, změn chování, poruch osobnosti až k rozsáhlému poškození mozku a dokonce i k smrti. Je proto vždy nutné přistupovat ke každému diabetikovi individuálně, protože není výjimkou, že pro mnohé diabetiky i jejich rodiny se někdy hypoglykemie stává nejobávanějším průvodním projevem terapie...

...Jedná se o výbornou monografii, která splňuje cíl, který si vytkla - poskytnout podrobné up-to-date informace o tak závažném problému, jakým hypoglykemie bezesporu je. I přes vysokou odbornou úroveň textu je psaná srozumitelně a její studium nevyžaduje žádnou jinou než postgraduální úroveň čtenáře. Jednotlivé kapitoly na sebe logicky navazují bez zbytečného opakování informací. Kniha je doplněna názornými tabulkami a grafy. Aktuální a složitou problematiku hypoglykemického syndromu zvládl autor na vysoké teoretické i prakticko-medicínské úrovni.“

Z recenzního posudku prof. MUDr. Jaroslava Rybky, DrSc.

Objednávky: Grada publishing, tel. 02/2038 6511, 6512, fax 02/2038 6400, e-mail: obchod@gradapublishing.cz