

DLOUHODOBÉ PODÁVÁNÍ KOGNITIV U ALZHEIMEROVY NEMOCI

MUDr. Vanda Franková

Psychiatrická léčebna Dobřany

Již v roce 1997 se na našem trhu objevil první zástupce skupiny inhibitorů cholinesteráz, léků, které jsou považovány za standard v léčbě Alzheimerovy nemoci. Přesto je počet léčených stále ještě nedostačující ve srovnání s ostatními vyspělými státy. Článek shrnuje základní pravidla podávání inhibitorů cholinesteráz a memantinu na základě zpracování literárních údajů i doporučení a s ohledem na zkušenosti autorky.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, inhibitory cholinesteráz, memantin, pravidla podávání.

LONG-TERM USE OF COGNITIVE DRUGS IN ALZHEIMER DISEASE

The first representative from a group of cholinesterase inhibitors, which are considered standard therapy of Alzheimer disease, came on our market already in 1997. But still, there are insufficient numbers of treated patients in comparison with other advanced countries. Article summarises basic rules of cholinesterase inhibitors administration based on a review of the literature and recommendations and with regards to the experiences of author.

Key words: Alzheimer disease, cholinesterase inhibitors, memantine, rules of administration.

Úvod

Alzheimerova nemoc je neurodegenerativní onemocnění progresivního charakteru, které ve svých pokročilých stádiích vede k naprosté ztrátě soběstačnosti nemocného a plné závislosti na ošetrovatelské péči. Od roku 1997 jsou na našem trhu léky, inhibitory cholinesteráz (ICH) (donepezil od roku 1997, rivastigmin od roku 1998, galantamin od roku 2002), určené pro léčbu mírného až středně těžkého stupně postižení, které mohou zpomalit rychlost progresu a oddálit tak nejtěžší stadia nemoci se všemi důsledky. Od letošního roku se k této skupině léků přiřadil ještě memantin, lék určený pro léčbu středně těžkých a těžkých stadií Alzheimerovy nemoci (tabulka 1). Odhaduje se, že Alzheimerova nemoc postihuje asi 50–70 000 obyvatel naší republiky starších 65 let (incidence Alzheimerovy nemoci u populace starší 65 let se v Evropské unii uvádí 5,6–7,2 %) (15). Těmito léky je však léčen pouze zlomek postižených (cca 3%; pro srovnání – např. v Belgii je to asi 19%). Část z tohoto zlomku je navíc léčena nedostatečnou dávkou (viz minimální terapeutické dávky v tabulce 1) nebo nedostatečně

dlouho. Přes pouze střední, symptomatický efekt jsou podle výsledků rozsáhlých studií ICH to nejlepší, co ve farmakoterapii Alzheimerovy nemoci máme aktuálně k dispozici, a jsou jedinou skupinou léků, které lze považovat za standard v léčbě Alzheimerovy nemoci (6, 9, 26). Lékaři jsou někdy v nasazování omezováni finančními možnostmi danými paušály zdravotní pojišťovny, nezájmem léčit tento typ pacientů či nedůvěrou k výsledkům terapie. Podle dostupných studií je přitom efekt léčby větší než u léčby většiny chronických onemocnění (40 % odpověď na léčbu) a „počet potřebný léčit“ („number needed to treat“ = „NNT“ = potřebný počet léčených pacientů k získání jednoho úspěšně léčeného) je nízký: 3–8. To přibližně odpovídá NNT např. při léčbě epilepsie (9 pro antikonvulziva lamotrigine a gabapentin) (1, 17, 32). Velká část nemocných zůstává nediagnostikovaná (vůbec se nedostanou k lékaři nebo se na diagnózu nemyslí). Aktuálně se cena kognitiv pohybuje kolem 3000 Kč za 28denní dávku léku, pacient doplácí ve většině lékáren kolem 200 Kč (ostatní hradí pojišťovna), což je srovnatelné s ostatními vyspělými státy. V článku se za-

myslíme nad následujícími kroky dlouhodobé léčby Alzheimerovy nemoci:

1. Kdy, jak a komu nasadit kognitiva?
2. Jaký preparát vybrat?
3. Jak hodnotit efekt léčby?
4. Co udělat při zhoršení?
5. Kdy kognitiva vysadit?

Nasazení kognitiv

Kognitiva jsou registrována pro léčbu Alzheimerovy nemoci (ICH pro mírné až středně těžké stadium, memantin pro středně těžké až těžké stadium). Vyhláška Ministerstva zdravotnictví ČR (MZdr) stanovuje navíc pravidla pro jejich preskribci a úhradu (platnost od února 2004). Jsou daná nejen diagnózou Alzheimerovy nemoci, specializací lékaře (psychiatr, neurolog, geriatr), ale navíc ještě výsledkem v testu kognitivních funkcí MMSE (Mini mental state examination) (13) (skóre 13–20 bodů pro ICH a 6–17 bodů pro memantin). MMSE je světově známý test, široce používaný k orientačnímu hodnocení kognitivních funkcí a doporučovaný spolu s dalšími vyšetřeními především v rámci screeningu demence. Bohužel není schopen pojmut další důležité

Tabulka 1. Dávkování aktuálně dostupných ICH a memantinu

Preparát	Mechanismus účinku	Dávkování	Terapeutická dávka
donepezil (Aricept)	inhibice AChE	5 mg večer, po 6 týdnech zvýšit na 10 mg večer	5–10 mg 1× denně
rivastigmin (Exelon)	inhibice AChE a BuChE	2×1,5 mg s jídlem, v 4týdenních intervalech zvyšovat každou dávku o 1,5 mg až do dávky 2×6 mg (je-li tolerováno)	3–6 mg 2× denně
galantamin (Reminyl)	inhibice AChE a alosterická modulace N receptorů	4 mg 2×denně s jídlem, ve 4týdenních intervalech zvyšovat na 2×8 a na 2×12 mg (je-li tolerováno)	8–12 mg 2× denně
memantin (Ebixa)	antagonista NMDA receptorů	5 mg denně, v týdenních intervalech zvyšovat dávku o 5 mg až do dosažení udržovací dávky 2×10 mg	10 mg 2× denně

Vysvětlivky: AChE = acetylcholinesteráza (enzym, který odbourává acetylcholin), BuChE = butyrylcholinesteráza (enzym, který se u nemocných s Alzheimerovou chorobou uplatňuje při odbourávání acetylcholinu vedle acetylcholinesterázy), N receptory = nikotinové receptory (receptory pro acetylcholin), NMDA receptory = N-metyl-D-aspartátový subtyp glutamátových receptorů (inhibice blokuje účinek glutamátu).

Tabulka 2. Orientační hodnoty hodnocení celkového postižení (GDS) a kognitivních funkcí (MMSE) v jednotlivých stupních Alzheimerovy nemoci (14)

Stupeň demence	Trvání (roky)	GDS skóre	MMSE	soběstačnost
Mírná	2–3	3–4	26–18	Schopnost samostatného života s určitým omezením či dohledem
Středně těžká	2	5	17–10	Potřebný dohled či dopomoc i v běžných aktivitách
Těžká	2–3	6–7	9–0	Plná závislost na pečujícím

součástí Alzheimerovy nemoci, jako jsou např. denní aktivity nemocného. V klinické praxi se tak běžně setkáváme s nemocnými s premorbidně nadprůměrným intelektem a dobrým sociálním zázemím, u nichž jde diagnosticky již prokazatelně o demenci se selháváním v každodenních aktivitách i při skóre v MMSE nad 20 bodů (např. 24 bodů). Co dělat v takovém případě? Nechat zaplatit rodinu plnou cenu preparátu? Požádat revizního lékaře o individuální zhodnocení případu? Počkat, až se pacient dostatečně zhorší? Opačným problémem jsou pak pacienti s afázií, kteří selhávají v MMSE právě kvůli poruše řeči, ale dle ostatních parametrů splňují „lehký až středně těžký stupeň demence“. Tito pacienti též nemají nárok na úhradu IChE pojišťovnou. Možností by snad bylo vypustit část statí o pravidlech úhrady a nechat určení stupně demence na specialistovi. Vhodným komplexním hodnotitelem stupně postižení by mohla být např. Škála celkové deteriorace podle Reisberga (Global deterioration scale of dementia) (23, 31, tabulka 2). Dalším omezením pro nasazení kognitiv jsou samozřejmě kontraindikace a rizika léčby (např. astma bronchiale, gastroduodenální vřed, poruchy srdečního rytmu), nutná je dobrá compliance.

Ve Velké Británii bylo v lednu 2001 přijato doporučení pro užívání IChE (19), které doporučuje podávání IChE u mírné až středně těžké Alzheimerovy nemoci (mírná odpovídá skóre MMSE 21–26 bodů, středně těžká 10–20 bodů) s MMSE nad 12, resp. 10 bodů, s diagnózou pravděpodobné Alzheimerovy nemoci stanovenou na specializovaném pracovišti (s hodnocením kognitivních, behaviorálních, globálních funkcí a denních aktivit) při zajiště-

né compliance s léčbou (kontakt s pečujícím). Léčbu nasazuje neurolog, gerontopsychiatr nebo geriatr (přeloženo z: old age psychiatrist, care of the elderly physicians). NICE doporučuje hodnocení efektu léčby mezi 2. a 4. měsícem po dosažení udržovací dávky léku a pokračování v preskripci v případě, že nedošlo ke zhoršení oproti výchozím hodnotám testů. Další hodnocení stavu se má provádět každých 6 měsíců a v terapii je doporučováno pokračovat při MMSE nad 12 bodů a při celkovém benefitu léčby (38, tabulka 3).

Výběr preparátu

V současné době jsou na našem trhu tři IChE (viz tabulka 1). Rozsáhlé studie prokazují statisticky významný efekt oproti placebo u všech tří preparátů (2, 18, 20, 28, 30, 34, 37). Aktuálně byly publikovány 3 přímé srovnávací studie. Jejich výsledky je však nutné interpretovat s určitou opatrností. Dvě studie byly krátkodobé, otevřené (16, 41), pouze jedna byla dlouhodobá a „rater-blind“ (se „zaslepeným“ hodnotitelem) (39). Lékař se při výběru řídí hlavně klinickou zkušeností a důvěrou k preparátu (tolerabilita preparátu, způsob podávání apod.). Svoji roli mohou hrát i výhody poskytované firmou – např. výše doplatku pro pacienta. Ukazuje se, že u pacienta, který nereaguje zlepšením na jeden preparát, může dojít ke zlepšení po preparátu jiném (10, 27). Toto se vysvětluje odchylkami ve způsobu účinku jednotlivých preparátů. Stejně tak jsou preparáty jednotlivými pacienty různě tolerované. V klinické praxi to znamená, že nasadíme-li preparát a pacient má při jeho užívání nepříjemné vedlejší účinky (např. nauzeu), které jsou buď příliš intenziv-

ní nebo trvají déle než 1–2 týdny, je vhodné nasadit preparát jiný (většinou se doporučuje původní preparát postupně vysadit, nasadit nový a dávku titrovat dle doporučení). Lékaři mají někdy problém, kdy hodnotit, zda „preparát zabral“ či nikoliv. Výsledky studií ukazují zlepšení kognice již v prvním měsíci léčby. Za racionální se však považuje hodnocení po minimálně třech měsících léčby od dosažení terapeutické dávky (19, 38). Do té doby je v popředí sledování reakce na lék a výskyt nežádoucích účinků. Pokud se po této době neprokáže efekt léčby, je na místě znovuzhodnocení diagnózy Alzheimerovy nemoci a případná změna preparátu.

Hodnocení efektu léčby

Předpokládáme-li progredující průběh Alzheimerovy nemoci, pak za efekt léčby lze teoreticky považovat i zhoršování pomalejší, než by se očekávalo progresí nemoci (orientačně 4–5 bodů v MMSE za rok a 4–7 bodů v ADAS-cog/11 (Alzheimer's disease assessment scale – cognitive subscale) (19, 29, 35). U téměř poloviny léčených pacientů (cca 40%) (1) ale zaznamenáváme stabilizaci stavu či zlepšení (trvalé či dočasné s následným pozvolnějším zhoršováním). Asi u 30–60% léčených pacientů dochází k oddálení kognitivního poklesu minimálně o 1 rok (hodnoceno 4bodovým zlepšením v ADAS-cog škále oproti placebo větví) (4). Bohužel nejsme schopni dopředu určit tu skupinu pacientů, která bude mít z léčby prospěch. Vyhláška MZdr hodnotí terapeutický účinek léčby pouze zastavením progresu onemocnění či poklesem menším než 2 body dle škály MMSE oproti původnímu stavu (hodnoceno ve 3měsíčních intervalech). Tato kritéria se vztahují i na dlouhodobou léčbu. Je-li zhoršení větší nebo dojde-li k poklesu v MMSE pod 13 bodů pro IChE a 6 bodů pro memantin, přestává být léčba hrazena z prostředků zdravotního pojištění.

Postup při komplikacích

Dlouhodobé klinické studie ukazují zlepšení kognitivních funkcí nemocného (hodnoceno většinou testem kognitivních funkcí

Tabulka 3. Doporučené postupy v léčbě demence u Alzheimerovy nemoci

Organizace	Doporučené léky	Doporučené sledování	Doporučení pro vysazení terapie
NICE 2001 (19)	IChE	MMSE, testy hodnotící chování, globální stav a funkční postižení; hodnocení za 2–4 měsíce po dosažení udržovací dávky, dále v 6měsíčním intervalu	Je-li pokles v testech při hodnocení po 2–4 měsících po dosažení udržovací dávky nebo pokles v MMSE pod 12 bodů nebo lékař usoudí, že léčba má být vysazena
American Academy of Neurology (7)	IChE, vitamin E nebo selegilin	Bez bližšího doporučení	Bez bližšího doporučení
Vyhláška MZdr (2004)	IChE, memantin	MMSE ve 3měsíčních intervalech od zahájení terapie	Je-li pokles v MMSE více než 2 body při 1. hodnocení nebo 2 body a více při dalším hodnocení oproti výchozím hodnotám; klesne-li MMSE skóre pod 13 bodů pro IChE a pod 6 bodů pro memantin

ADAS-cog) oproti stavu před terapií, které je však pouze dočasné. Po 6–12 měsících se hodnoty dostávají opět na výchozí hodnotu a začínají klesat. Dochází ke zhoršování, které je však dále pomalejší oproti stavu bez léčby (placebo větev). Jaké máme možnosti, když se pacient po přechodném zlepšení začne horšit?

- K nasazenému preparátu přidat memantin (jde-li o stadium středně těžké či těžké demence). Toto se jeví jako klinicky nejlepší možnost (kombinace je dobře tolerovaná, efekt prokázán studií) (33), vzhledem k ceně obou preparátů jde však o možnost rutinně nevyužitelnou.
- Převést na jiný IChE. Tato možnost byla dříve doporučována a i nyní k ní směřují některá firemní doporučení. Je však otázkou, zda riskovat převod na preparát, který u daného pacienta nemusí mít efekt (viz ad 1). Nehledě k tomu, že pacienta při dodržení pravidel převádění na jiný inhibitor vystavujeme několikátýdennímu období bez terapeutické dávky preparátu (zrychlená progresse deficitu bez léčby) (3).
- Pokračovat v nasazeném preparátu. To je v současné době asi nejčastější řešení, které má svoje teoretické i praktické opodstatnění dané pozitivními výsledky dlouhodobých studií s IChE (5, 7, 11, 21). Nicméně tato varianta je omezena vyhláškou MZdr (viz výše). Obrázek 1.
- Vysazení IChE a nasazení memantinu. Je-li nemocný ve stadiu středně těžké či těžké demence, je na místě zvážení této změny terapie (24, 25, 42).

Celkově jde o téma, na které jsou mezi odborníky různé názory, a situaci je proto nutno řešit individuálně.

Vysazení kognitiv

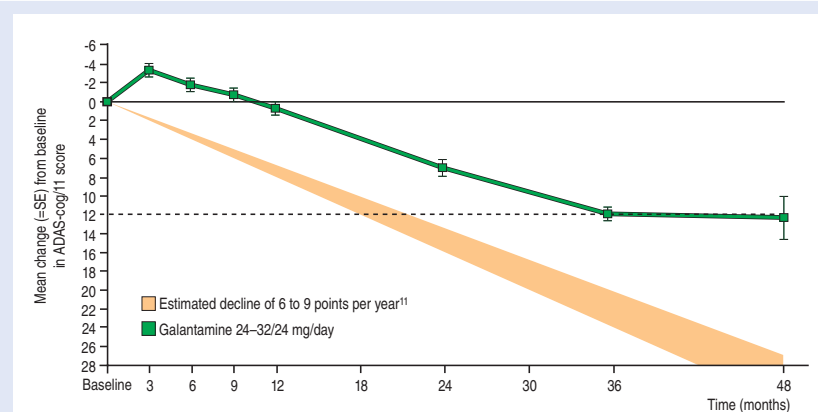
Vyhláška MZdr vymezuje úhradu preparátu do hodnoty výsledku MMSE 13 bodů (pro IChE) a 6 bodů (pro memantin). Vysazení IChE vede většinou ke změně klinického stavu s rychlou progresí deficitu. Dosáhne-li tedy nemocný v MMSE hodnoty 12 bodů, můžeme ho převést na memantin, případně nabídnout další preskripci IChE vzhledem k předpokládanému benefitu i v těžších stádiích demence (12, 40) ovšem bez úhrady pojišťovnou (adekvátně pro memantin při zhoršení pod 6 bodů). Variantu je nutné zvážit s ohledem na celkový stav nemocného, spolupráci s pečujícím a finančně-sociální zázemí rodiny.

Článek se týká pravidel dlouhodobého podávání kognitiv u Alzheimerovy nemoci. Nelze však opomenout důležitost aktivizačních a dalších nefarmakologických metod při práci s nemocnými a intenzivní spolupráce a „péče“ o pečující (36, 44). Samotná farmakoterapie

Tabulka 4. Základní strategie při nasazení a podávání IChE

- Diagnóza mírné až středně těžké Alzheimerovy nemoci dle doporučených diagnostických postupů (zhodnocení deficitu škálami, např. MMSE, GDS)
- Zhodnocení celkového tělesného i psychického stavu (deprese!), dodržování pravidel racionální farmakoterapie vyššího věku (pozor na anticholinergní látky!), zhodnocení rizik podávání IChE
- Práce s rodinou (pečujícími) – edukace (diagnóza, prognóza, možnosti a limity farmakoterapie, možnosti aktivizace nemocného, sociální pomoc), podpora v péči atd.
- Zhodnocení compliance s léčbou
- Nasazení IChE při dodržení obecných doporučení (vyhláška MZdr) a titrace dávky do maximální tolerovatelné dávky (tabulka 1), hodnocení tolerability
- Při netolerování jednoho preparátu změna za jiný
- Průběžné hodnocení efektu terapie, compliance, stálá spolupráce a podpora pečujících

Obrázek 1. Efekt dlouhodobé léčby galantaminem (22)



Vysvětlivky: zelená křivka znázorňuje kognitivní pokles při léčbě galantaminem v průběhu 4leté léčby, oranžová znázorňuje předpokládaný kognitivní pokles u nemocných bez léčby.

by bez těchto významných aspektů výrazně ztrácela na efektu (tabulka 4).

Závěr

Alzheimerova nemoc je rozšířená a závažná onemocnění s mnohdy devastujícími důsledky jak pro nemocného tak pro jeho pečující. Ve své praxi se s ním setkává většina lékařů řady profesí (praktický lékař, geriatr, psychiatr, neurolog, internista atd.). V současné době bohužel neexistuje kauzální léčba nemoci, jsme odkázáni na symptomatickou léčbu, stejně jako u řady chronických somatických onemocnění. Lékem volby u mírné až středně těžké Alzheimerovy nemoci jsou

IChE. Vzhledem k řadě okolností (preskripční omezení, finanční nároky atd.) má však málokterý z lékařů možnost si v současné době dostupnou farmakoterapii dostatečně „osahat“. Při preskripci je pak často ovlivněn jen nedostatečnou klinickou zkušeností vlastní či kolegovou nebo ne vždy zcela kompletní informací získanou od firemního reprezentanta. Řešením by mohla být specializovaná centra zaměřená na diferenciaci jednotlivých typů demence. Tak by se dalo zajistit správné podávání IChE a zároveň zabránit jejich podávání v neindikovaných případech.

Převzato z časopisu Psychiatrie pro praxi 2004; 4: 201–205.

Literatura

1. Bullock R. New drugs for Alzheimer's disease and other dementias. *British journal of psychiatry* 2002; 180: 135–139.
2. Corey-Bloom J, Anand R, Veatch J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacology* 1998; 1: 55–65.
3. Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in clinical practice: evidence-based recommendations. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11 (2): 131–145.
4. Delagarza VW. Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: An update. *Am Fam Physician* 2003; 68: 1365–1372.
5. Doody RS, Dunn JK, Clark CM, et al. Chronic donepezil treatment is associated with slowed cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12 (4): 295–300.
6. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154–1166.
7. Doody RS, Houston TX, Kershaw P. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 24 months: results of a long-term extension trial in Alzheimer's disease. *Neurology*, Apr. 2001; 56 (Suppl. 3): A456.
8. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD. Donepezil Study Group: Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2001; 58 (3): 427–433.
9. Doody RS. Current treatments for Alzheimer's disease: Cholinesterase inhibitors. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 9): 11–17.

10. Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *IJCP* 2002; 127 (Suppl): 64–72.
11. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613–620.
12. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al. Donepezil MSAD Study Investigators Group: Efficacy of donepezil to maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; 51 (6): 737–744.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mimi-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189–198.
14. Gauthier S. Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer's disease. *CMAJ* 2002; 166 (5): 616–623.
15. Jiráček R. Organické duševní poruchy. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J, eds. *Psychiatrie*. Tigris 2002; 455–480.
16. Jones RW, Passmore P, Wetterberg P, Soininen H, Bullock R, Murthy A, et al. First head-to-head study comparing the tolerability and efficacy of donepezil and galantamine in Alzheimer's disease. 7th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer's therapy (AAT); 2002 Apr 3–6; Geneva, Switzerland.
17. Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, LouLou MM, Einarson TR. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169 (6): 557–564.
18. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et al. For the 312 Study group. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57: 481–488.
19. NICE issues guidance on drugs for Alzheimer's disease. National institute for clinical excellence (2001). 4/2004 na: www.nice.org.uk/Docref.asp?d=14412.
20. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W, and the Galantamine USA-1 Study Group: Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000; 54: 2261–2268.
21. Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaaju CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months: a long-term extension trial. *Arch Neurol* 2004; 61(2): 252–256.
22. Raskind MA, Truyen L, Lilienfeld S. Galantamine is safe and effective during long-term therapy in patients with Alzheimer's disease. Poster presented at the 127th Annual meeting of the American neurological association, New York, October 13–16, 2002.
23. Reisberg B, Ferris HM, deLeon J, Crook T. The global deterioration scale for assessment primary degenerative dementia. *Am J Psych* 1982; 139: 1136–1139.
24. Reisberg B, Windschief U, Ferris SH, et al: Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease(AD): Results of a placebo-controlled 6-month trial. *Neurobiol. of Aging*, 2000; 21 (suppl. 1): S275.
25. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine Study Group: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003 Apr 3; 348 (14): 1333–1341.

Zbytek literatury k dispozici u autorky