

Nežádoucí účinky a interakce dlouhodobě podávaných inhibitorů protonové pumpy

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

INFOPHARM, a.s., Praha

Inhibitory protonové pumpy (PPI) mají výborný bezpečnostní profil. Jejich dlouhodobé podávání začíná být běžné u různých typů pacientů. Tento článek poskytuje stručný přehled současných důkazů a názorů na tuto důležitou lékovou skupinu zejména z pohledu potenciálních nežádoucích účinků, které vzbudily určité obavy: deficit vitamínu B₁₂, deficit železa, hypomagnezemie, fraktury kostí a střevní infekce. Dále jsou zmíněny klinicky významné interakce PPI.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, nežádoucí účinky, lékové interakce.

Adverse effects and drug interactions of long-term proton pump inhibitor therapy

Proton pump inhibitors (PPI) have an excellent safety profile. Long-term use is becoming increasingly common at variety of patients. This paper is a brief review of current evidence and view on this important drug group, focusing on potential adverse effects of long-term PPI use that have generated some concern: Vitamin B₁₂ deficiency, iron deficiency, hypomagnesemia, bone fractures and enteric infections. Clinical relevant drug-drug interactions of PPI are also mentioned.

Key words: proton pump inhibitors, adverse drug reactions, drug-drug interactions.

Med. praxi 2014; 11(2): 78–80

Při preskripci PPI jsou důležité následující skutečnosti:

- I když antisekreční účinek PPI nastupuje již během 2–3 hodin, k inhibici sekrece HCl dostatečné ke zvýšení pH nad 4 dochází až po několika dnech podávání.
- Účinnost PPI se zvyšuje při podávání ráno nalačno, tedy v době nejvyšší aktivity parietálních buněk.
- Současná alkalizace žaludečního obsahu snižuje účinek PPI omezením tvorby vlastní účinné látky. Současné podávání antacid nebo antagonistů histaminu na H₂ receptorech je tedy kontraproduktivní.
- Po ukončení podávání PPI je možno očekávat přetrvávání antisekrečního účinku po dobu 48–72 hodin.
- PPI jsou účinné a bezpečné léky, u některých pacientů se však mohou vyskytnout určité nežádoucí účinky a interakce. Proto je vhodné u každého pacienta zvažovat přínosy a rizika léčby, zvláště pokud jsou PPI podávány dlouhodobě.

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou léčiva užívaná přes dvacet let k potlačení sekrece kyseliny v žaludku v prevenci i terapii gastroduodenální vředové choroby, gastroduodenálního refluxu s ezofagitidou a k prevenci a terapii gastropatie, kterou vyvolávají nesteroidní antiflogistika (NSA gastropatie). PPI jsou součástí kombinací léčby užívané k eradikaci *Helicobacter pylori* a užívají se i k potlačení patologicky vysoké sekrece kyseliny, např. u Zollinger-Ellisonova syndromu. Tabulka 1 ukazuje jednotlivé účinné látky dostupné v ČR a nejčastěji předepisované léčivé

přípravky¹ s uvedením orientační ceny za 28 dní léčby a průměrného doplatku pacienta.

PPI jsou proléčiva, která v kanikulárním systému parietálních buněk žaludku v kyselém prostředí tvoří vlastní účinnou látku, která snižuje až zcela potlačuje kyselou žaludeční sekreci. Protonová pumpa je enzymový systém, který vede k produkci vodíkových iontů v parietální buňce, čímž vzniká kyselina chlorovodíková. Inhibicí PPI dochází k potlačení sekrece kyseliny chlorovodíkové bez ohledu na druh sekrečního podnětu. PPI působí na enzymový systém ireverzibilně, k obnovení žaludeční sekrece dochází až po syntéze nového enzymu, ne dříve než za 24 hodin. PPI neovlivňují sekreci pepsinogenu. V důsledku inhibice žaludeční sekrece kyseliny chlorovodíkové dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace gastrinu.

PPI patří mezi velmi účinné a současně velmi bezpečné léky. Jejich spotřeba v ČR činí 56 DDD/1000 obyvatel/den (rok 2012), což znamená, že denně užívá tyto léky přes 5 % všech obyvatel ČR, čímž se nijak nelišíme od jiných vyspělých zemí. Tak vysoká expozice vyvolává obavy, zda podávání PPI nemůže způsobit určité škody zvláště u pacientů, kteří je užívají řadu let a kteří současně berou další léky. V tomto článku nejprve zmíníme možné nežádoucí účinky vyplývající z dlouhodobé suprese vzniku kyseliny v žaludku, které jsou všem PPI společné, a poté upozorníme na potenciální lékové interakce, které jsou

u jednotlivých PPI odlišné. PPI se metabolizují především na isoenzymu CYP2C19, na CYP1A2 a na CYP3A4. Asi 3 % naší populace nemají funkční CYP2C19, u těchto pacientů jsou plazmatické koncentrace PPI vyšší. Díky širokému terapeutickému oknu PPI však není třeba snižovat dávky PPI u takových pacientů. Všechny PPI jsou substráty glykoproteinu P.

Nežádoucí účinky způsobené dlouhodobou supresí sekrece kyseliny v žaludku Deficit vitamínu B₁₂

Přítomnost kyseliny v žaludku je nezbytná pro rané fáze absorpce vitamínu B₁₂, proto byla provedena řada studií, která měla prokázat nebo vyvrátit negativní vliv PPI na krevní hladiny vitamínu B₁₂. Bylo zjištěno, že u běžné, víceméně zdravé a zdravě se stravující populace pacientů při běžné užívaných dávkách PPI k deficitu B₁₂ nedochází, proto není třeba provádět zvláštní vyšetřování nebo substituci tímto vitamínem. Deficitem B₁₂ jsou ohroženi senioři a dlouhodobě nemocní pacienti s poruchami výživy, proto je u těchto pacientů vhodné na deficit vitamínu B₁₂ pomyšlet a pátrat po jeho příznacích. Deficit vitamínu B₁₂ vyvolaný dlouhodobým podáváním PPI je možno léčit perorálními přípravky obsahujícími vitamin B₁₂, protože sekrece intrinsic faktoru není hypoaciditou žaludeční šťávy nijak postižena (1).

Deficit železa

Je všeobecně známo, že kyselá žaludeční šťáva usnadňuje vstřebávání solí železa obsa-

1. Přípravky se spotřebou nejméně 200 tisíc balení v roce 2012 nebo s nejvyšší spotřebou v rámci jedné léčivé látky (zdroj: AISLP)

Tabulka 1. Inhibitory protonové pumpy v ČR – nejčastěji předepisované přípravky

ATC	léčivá látka a referenční síla	léčivý přípravek	úhrada pojišťovnou	průměrný doplatek pacienta*	které balení je balení bez doplatku
			za 28 dní léčby		
A02BC01	omeprazol 20 mg	APO-OME	97,97	1,37	-
		HELICID 20 ZENTIVA	97,97	0,91	90×20 mg
		LOSEPRAZOL	97,97	21,52	98×20 mg
		ORTANOL	97,97	1,63	28×40 mg
A02BC02	pantoprazol 40 mg	CONTROLOC	97,97	47,97	-
		NOLPAZA	97,97	50,52	100×20 mg
A02BC03	lansoprazol 30 mg	LANZUL	97,97	50,58	28×15 mg
A02BC04	rabeprazol 20 mg	APO-RABEPRAZOL	97,97	79,16	100×20 mg
A02BC05	esomeprazol 20 mg	EMANERA	97,97	0	28×20 mg a řada dalších

*průměrný aktuální doplatek pacienta v Kč za balení léku obsahující 28 tablet s příslušnou silou zveřejněný na <http://www.mzcr.cz/Leky.aspx> (vstup 20. 1. 2014)

*průměrný aktuální doplatek pacienta v Kč za balení léku obsahující 28 tablet s příslušnou silou zveřejněný na <http://www.mzcr.cz/Leky.aspx> (vstup 20. 1. 2014)

žených v potravě nebo v běžných „antianemických“ léčích obsahujících železo, ale dlouho chyběly důkazy o možném škodlivém vlivu PPI na vstřebávání železa z uvedených zdrojů. Teprve Sarzynski et al., 2011 (2) ve studii u 98 pacientů průměrného věku 56 let zjistili, že jeden rok podávání PPI u zmíněných pacientů vedlo k signifikantnímu snížení hemoglobinu v krvi i hematokritu ($p < 0,01$) oproti kontrolní skupině pacientů. Riziko poklesu hemoglobinu o 1 g/dl a více bylo pětkrát vyšší u pacientů s PPI (95 % CI: 1,71 až 14,78). V retrospektivní studii u 50 pacientů s hypochromní anémií průměrného věku 50 let autorů Ajmera et al. 2012 (3), u kterých byla zjištěna anémie z nedostatkem železa a kteří byli současně léčeni omeprazolem 40 mg denně, byla nedostatečná odpověď na perorální léčbu síranem železnatým pozorována u 84 % z nich, a to častěji u seniorů. Z toho je zřejmé, že při dlouhodobém podávání PPI je třeba pomýšlet na možnost snížení vstřebávání železa a že rizikovou skupinou jsou senioři.

Deficit magnezia

Bylo publikováno téměř 30 kasuistik pacientů, u nichž podávání PPI vyvolalo závažnou hypomagnezémii 0,05 až 0,35 mmol/l (normální koncentrace je 0,75 až 1,05 mmol/l). K poklesu magnezemie došlo postupně, zpravidla při nepřetržitém podávání PPI po dobu jednoho roku. Stav byl často komplikován sekundární hypokalcémií a hypokalcémií. Důvodem hospitalizace byly následující příznaky: Únava, ataxie, paresy, tetanie, křeče a zmatenost, pozorovány byly i komorové arytmie. Po vysazení PPI došlo k normalizaci koncentrací magnezia v plazmě během jednoho až dvou týdnů, po znovuna-

sazení PPI docházelo k relapsu hypomagnezemie již po několika dnech. Není známo, proč u některých pacientů k deficitu magnezia dochází, jedná se o velmi vzácný, ale potenciálně nebezpečný nežádoucí účinek PPI. U pacientů, kteří mají užívat PPI dlouhodobě s digoxinem nebo s jinými látkami, které mohou způsobit hypomagnezémii (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnezia před zahájením léčby PPI a opakovaně v jejím průběhu (8).

Riziko fraktur kostí

Důkazy o škodlivosti PPI na mineralizaci kostí a na zlomeniny kostí dosud nejsou konzistentní. U žen bylo během podávání omeprazolu po dobu 2 týdnů prokázáno 41 % snížení vstřebávání vápníku podaného ve formě uhličitanu vápenatého, nikoliv však vstřebávání vápníku z potravy. V jiné studii PPI snížily kostní densitu u mužů, nikoliv však u žen. Yang et al., 2006 prokázali zvýšené riziko pouze u pacientů nad 65 let (4), čím déle byly PPI podávány, tím vyšší bylo riziko fraktury. Vestergaard (5) et al. tyto výsledky potvrdili, Targownik et al. (6) našli pouze riziko při více než šestiletém podávání PPI. Corley et al. (7) u běžné populace nenalezli žádné statisticky významné riziko, PPI zvyšovaly riziko fraktur pouze u pacientů, kteří již osteoporózu měli nebo kteří současně užívali glukokortikoidy. Od roku 2010 FDA (USA) vyžaduje, aby souhrn údajů o přípravku (SPC) u všech PPI vždy obsahoval varování, že riziko zlomenin proximálního konce femuru, distálního konce předloktí a obratlů může být zvýšeno. Podle současných poznatků observačních studií mohou PPI zvyšovat celkové riziko fraktur o 10–40 % s tím, že ostatní rizikové faktory mohou toto číslo pozměnit. Pacienti

s rizikem osteoporózy mají být adekvátně léčeni a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia (8).

Střevní infekce

Průjem patří mezi nejčastější nežádoucí účinky PPI, vyskytuje se u 3,7 % až 4,1 % pacientů. Tam, kde byla etiologie zjišťována, byly nejčastějšími původci bakterie rodu *Campylobacter* a *Salmonella*, které jsou senzitivní na přítomnost kyselého žaludečního šťávy (na rozdíl např. od bakterií rodu *Shigella*). Virová etiologie průjmů nebyla bohužel zkoumána. S hypochlorhydrií je spojován častější výskyt střevní infekce parazity, a to *Giardiasis* a *Strongyloidiasis*. U pacientů s PPI bylo prokázáno vyšší riziko průjmu způsobeného *Clostridium difficile* o 74 % až o 136 % (1). Vyšší riziko bylo prokázáno u seniorů, u pacientů léčených ATB a při zanedbání hygieny.

Žaludeční polypy

Potlačení kyselého žaludečního sekrece vyvolává zvýšení plazmatické koncentrace gastrinu, což by teoreticky mohlo přispívat ke vzniku a růstu benigních žaludečních polypů. Důkazy na úrovni EBM (evidence based medicine) pro takové působení však neexistují, přestože byl tento vztah podrobně zkoumán.

Lékové interakce inhibitorů protonové pumpy

PPI se metabolizují především na isoenzymu CYP2C19, na CYP1A2 a na CYP3A4, protože však PPI mají široké terapeutické okno, interakce s léky inhibujícími zmíněné isoenzymy nebývají klinicky významné. Protože omeprazol, lansoprazol a esomeprazol jsou inhibitory CYP2C19, mohou zvyšovat plazmatické koncentrace současně podávaných léků, které jsou na CYP2C19 metabolizovány. U proléčiv, které se na CYP2C19 mění na účinnou látku (jako je např. klopidoogrel), inhibice CYP2C19 vede ke snížení plazmatické koncentrace účinné látky. Omeprazol je navíc inhibitorem glykoproteinu P, proto může zvyšovat plazmatické koncentrace léků, které jsou substrátem glykoproteinu P.

Společné interakce PPI

Potlačením sekrece kyseliny v žaludku PPI snižují plazmatické koncentrace perorálně podávaných léků, jejichž vstřebávání závisí na kyselém prostředí v žaludku. Proto jsou kontraindikované následující léky: Z antimykotik posakonazol, z anti-HIV léků atazanavir, nelfinavir a rilpivirin, z onkologik dasatinib. Výrazné snížení účinnosti lze očekávat i u ketokonazolu a itraconazolu po-

dávaného v pevných lékových formách (vstřebávání tekutých lékových forem itrakonazolu PPI neovlivňují). Někteří výrobci léčiv pacientům s PPI radí, aby pili nápoj typu Coca-Cola v případě, že současně užívají i azolová antimykotika, neboť to usnadní vstřebávání těchto antimykotik. V tomto případě je třeba se ptát, proč nejprve kyselou sekreci potlačujeme a poté ji nahrazujeme.

Takrolimus

Lékové interakce jsou u různých PPI různé a proto není vždy jedno, jakým PPI jsou pacienti léčeni. Dokládá to kazuistika autorů Maguire et al., 2012 (9). Popsán je případ 18leté dívky, která po transplantaci ledviny užívala **takrolimus** 6 mg denně, dále mykofenolovou kyselinu, prednison a **lansoprazol** 30 mg denně. Plazmatické koncentrace takrolimu byly zmíněnou dávkou udržovány v rozmezí 5–7 ng/ml. Osm měsíců po transplantaci byl lansoprazol zaměněn za **esomeprazol** 40 mg denně z důvodů změny pozitivního listu zdravotní pojišťovny, což vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací takrolimu na 27,4 ng/ml. Podávání takrolimu bylo na 24 hodin přerušeno a poté bylo pokračováno ve výši 4 mg takrolimu denně, záhy však došlo k elevaci plazmatických koncentrací takrolimu z 9,6 na 13,7 ng/l., což bylo provázeno nauzeou a zvracením, pacientka musela být rehospitalizována. Podávání obou léků bylo přerušeno, po několika dnech bylo podávání takrolimu obnoveno a následně byl místo esomeprazolu podáván **omeprazol** 40 mg denně. To mělo za následek opětovné zvýšení plazmatických koncentrací takrolimu na 20,1 ng/l., podávání takrolimu muselo být znovu přerušeno. Poté byl s takrolimem 4 mg denně podáván **lansoprazol** 30 mg denně. Nauzea a zvracení odezněly, během týdne byla dávka takrolimu vytitrována k původní dávce 6 mg denně, při které byly plazmatické koncentrace takrolimu nadále udržovány v rozmezí 5 až 8 ng/ml. Z toho kromě jiného vyplývá, že není vhodné, aby bylo vyžadováno 100% dodržování pozitivních listů zdravotních pojišťoven.

Klopidogrel

Klopidogrel je proléčivo, které se v organizmu působením CYP2C19 mění na aktivní účinnou látku, která snižuje aktivaci trombocytů, a tedy do jisté míry brání vzniku kardiovaskulárních příhod. Inhibitory CYP2C19 (omeprazol, lansoprazol a esomeprazol) brání aktivaci klopidogrelu a snižují tak jeho účinnost. Otázkou však zůstává, zda se při dlouhodobém podávání zmíněných inhibitorů CYP2C19 a klopidogrelu skutečně zvyšuje

Tabulka 2. Další důležité lékové interakce inhibitorů protonové pumpy

PPI	interagující látka	účinek	doporučení
omeprazol	flukonazol	několikanásobné zvýšení plazmatických koncentrací omeprazolu	je třeba opatrnosti; neměly by být podávány maximální dávky omeprazolu, zvážit podání jiných léčiv
omeprazol, lansoprazol	methotrexát	zvýšení plazmatických koncentrací MTX	při vysokých dávkách MTX tuto kombinaci raději nepodávat
omeprazol	karbamazepin	zvýšení plazmatických koncentrací karbamazepinu	sledovat toxicitu a případně plazmatické koncentrace karbamazepinu
omeprazol	klozapin	možnost snížení, u jiných pacientů však též zvýšení plazmatických koncentrací klozapinu	monitorovat nežádoucí účinky a plazmatické koncentrace klozapinu
omeprazol, esomeprazol	diazepam	prodloužení biologického poločasu diazepam	u seniorů raději nepodávat
omeprazol, lansoprazol, rabeprazol	fluvoxamin*	několikanásobné zvýšení plazmatických koncentrací zmíněných PPI	je třeba opatrnosti; neměly by být podávány maximální dávky zmíněných PPI
omeprazol	moklobemid	zvýšení plazmatických koncentrací moklobemidu	raději tuto kombinaci nepodávat
omeprazol (a zřejmě i ostatní PPI)	třezalka, česnek nebo ginkgo biloba	snížení plazmatických koncentrací PPI o třetinu až polovinu	raději tuto kombinaci nepodávat

* podobně jako fluvoxamin interagují s omeprazolem a zřejmě i s jinými PPI i jiné SSRI, např. citalopram nebo escitalopram, ale plazmatické koncentrace omeprazolu se zvyšují pouze o 50% až 100%, což je klinicky nevýznamné

počet kardiovaskulárních příhod. Některé studie výrazné zvýšení rizika takových příhod zjistily, např. Bhurke et al., 2012 (10), jiné nikoliv, nebo byly výsledky nejasné. Poslední dostupné hodnocení autorů D'Ugo et al., 2014 (11) doporučuje s klopidogrelem podávat jen takové PPI, které CYP2C19 neovlivňují (což je pantoprazol a zřejmě i rabeprazol). Preventivní podávání příslušných PPI by mělo být prováděno jen u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení do GIT: Pacienti s anamnézou krvácení do horních úseků GIT, senioři, pacienti současně užívající warfarin nebo NSA nebo pacienti s infekcí *Helicobacter pylori*.

Další klinicky významné interakce PPI jsou uvedeny v tabulce 2. S omeprazolem interaguje také klarithromycin, který zvyšuje plazmatické koncentrace omeprazolu zhruba na dvojnásobek a naopak omeprazol (nevelkým způsobem) zvyšuje plazmatické koncentrace klarithromycinu. Tato je interakce se s výhodou používá při léčbě infekce *Helicobacter pylori*, současně podávání obou léků (spolu s lékem třetím v rámci trojkombinace) je v tomto případě doporučeno. Omeprazol zřejmě může zvýšit účinnost warfarinu. Protože takové případy jsou klinicky významné jen výjimečně, nebyla tato interakce do tabulky 2 zařazena.

Závěr

Ačkoliv PPI jsou velmi účinné a velmi bezpečné léky, je třeba zdůraznit, že žádná terapie není zcela bez rizika. To se týká jak léků, tak i chirurgických, balneologických či jiných zákroků. Proto je třeba dbát, aby léky i jiné terapeutické

intervence byly vždy správně indikovány a aby byly vždy uvažovány nejen přínosy, ale také možné nežádoucí účinky. Pokud je indikace PPI nejasná, i malé riziko může převážit nad nezřetelným přínosem a pak je třeba zvážet ukončení terapie PPI. To se týká zejména dlouhodobě nemocných pacientů léčených dalšími léky, kde by lékař měl pravidelně zvažovat, zda je stále ještě nezbytné všechny medikamenty podávat. Je třeba se ptát (12), zda nebyly PPI nasazeny během hospitalizace a poté rutinně podávány bez řádného vyhodnocení a zda není možné dávky PPI snížit (např. po stabilizaci chronického onemocnění). Na druhou stranu u pacientů, kde dlouhodobé podávání PPI je indikováno, je vhodné rozptýlit mnohdy bizarní obavy pacientů nebo jejich rodinných příslušníků z dlouhodobého podávání „tělu cizorodých chemických látek“ a zlepšit tak compliance pacientů s terapií, která jim jednoznačně prospívá.

Na úplný závěr je třeba upozornit, že pacienti léčení PPI je třeba sledovat a pátrat po varovných známkách dosud skrytého maligního procesu, jehož příznaky by mohly být podáváním PPI zakryty. To se týká především pacientů s žaludečním vředem. Jako varovné známky se většinou uvádí úbytek tělesné hmotnosti, opakované zvracení, porucha polykání, zvracení krve nebo krev ve stolici (8). Tyto příznaky však bývají pozdní, kdy maligní onemocnění (delší dobu považované za „nespecifickou dyspepsii“) je léčitelné pouze paliativně. Jak praxe ukazuje, bdělosti a ostražitosti v medicíně není nikdy dost.

Literatura

1. Sheen E, Triadofilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 931–950.
2. Sarzynski E, Puttarajappa C, Xie Y, et al. Association between proton pump inhibitor use and anemia: A retrospective cohort study. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2349–2353.
3. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patient taking omeprazole. *Am J Ther* 2012; 19: 185–189.
4. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–2953.
5. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76–83.
6. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008; 179: 319–326.
7. Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 93–101.
8. Souhrn údajů o přípravku EMANERA® (esomeprazol). Krka, dd. 2013 (AISP 2014.1).
9. Maguire M, Franz T, Hains DS. A clinically significant interaction between tacrolimus and multiple proton pump inhibitors in a kidney transplant recipient. *Pediatr Transplantation* 2012; 16: E217–E220.
10. Bhurke SM, Martin BC, Li C, et al. Effect of the clopidogrel-proton pump inhibitor drug interaction on adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Pharmacotherapy* 2012; 32 (9): 809–818.
11. D'Ugo E, Rossi S, De Caterina R. Proton pump inhibitors and clopidogrel: an association to avoid? *Intern Emerg Med* 2014 Feb; 9 (1): 1–22, doi: 10.1007/s11739-013-1000-4. Epub 2013 Sep 13.
12. Madanick RD. Proton pump inhibitor side effects and drug interactions: Much ado about nothing? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2011; 78(1): 39–49.

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2014
Článek přijat k publikaci: 7. 3. 2014

MUDr. Michal Prokeš

Infopharm a. s.

Hvoždanská 2 053/3, 148 01 Praha 4

prokes@drugagency.cz
