

Akútna cholestáza po užívaní nimesulidu a kontraceptív: kazuistika a prehľad literatúry

T. Koller¹, A. Baňárová¹, F. Ondriaš², J. Kollerová¹, J. Payer¹

¹ V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a FNsP Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

² Patológia Ružinov, Alpha medical patológia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika, prednosta prim. doc. MUDr. František Ondriaš, CSc.

Súhrn: Prezentovaná je kazuistika akútneho cholestatického poškodenia pečene, ktorá poukazuje na hepatotoxicitu nimesulidu v kombinácii s perorálnou kombinovanou antikoncepciou. Popisovaný je u žien zriedkavo sa vyskytujúci histologický obraz akútnej tzv. „čistej“ cholestázy bez zápalových a nekrotických zmien s priaznivým priebehom po užívaní kyseliny ursodeoxycholovej. Na základe dostupných údajov nebolo možné exaktne rozlíšiť podiel jednotlivých liekov na poškodení pečene. Vzhľadom na podobný profil hepatálneho poškodenia aj napriek chýbaniu presných mechanizmov hepatotoxicity je možné predpokladať, že interakcia pri podávaní nimesulidu a kontraceptív môže znamenať zvýšené riziko poškodenia pečene. Toxicita nimesulidu býva často udávaná pri súčasnom podávaní viacerých potenciálne hepatotoxických liekov. Správna liečba preparátom nimesulid by z týchto dôvodov mala zahŕňať zváženie podávania akéhokoľvek sprievodného lieku, ako aj pravidelné monitorovanie hepatálnych testov.

Kľúčové slová: nimesulid – kontraceptíva – cholestáza – hepatotoxicita

Acute cholestasis following treatment with nimesulide and oral contraception: case report and review

Summary: Our case report of acute cholestatic liver injury highlights the potential hepatotoxicity of nimesulide treatment in combination with oral contraception. Rarely occurring histological findings of “pure” cholestasis without any inflammatory or necrotic changes with favourable outcome following ursodeoxycholic acid administration are described. It was not possible to distinguish the separate role of any of these two drugs on hepatotoxicity according to the available information. Based on the known similarities in hepatotoxic profile of nimesulide and oral contraceptives, it can be assumed that their interaction could increase the risk of liver damage, although the precise mechanisms are not elucidated yet. Nimesulide toxicity however is often reported in cases taking several potentially hepatotoxic drugs. It is therefore prudent to reconsider any concomitant treatment and closely monitor liver function tests in patients requiring nimesulide treatment.

Key words: nimesulide – oral contraception – cholestasis – hepatotoxicity

Úvod

V súčasnosti sme svedkami globálne sa zvyšujúcej spotreby liekov. Pacienti často užívajú niekoľko liekov súčasne, pričom zvyčajne sú lieky ordinované rôznymi lekármi, bez presnej vedomosti o predchádzajúcich či už krátkodobých alebo dlhodobých preskripciách. Je známe, že bezpečnosť všetkých oficiálne užívaných je spoľahlivo overená. Ani v súčasnosti sa však nie je možné vyhnúť nepredvídateľným tzv. idiosynkratickým reakciám. Okrem spoľahlivo dokumentovaných a dobre známych interakcií niektorých liečiv je však málo známe, ktoré sú rizikové faktory idiosynkratických reakcií. Medzi

najčastejšie predpisované lieky v celej populácii môžeme zaradiť antibiotiká, nesteroidné antiflogistiká ako aj hormonálnu antikoncepciu. Vzhľadom na vysokú expozíciu populácie týmito skupinami liekov predstavujú aj skupinu najčastejšie hlásených nežiadúcich účinkov liekov. Najčastejšou príčinou akútneho zlyhania pečene je v súčasnosti vo vyspelých krajinách práve liekové poškodenie pečene [1].

Kazuistika

V našej práci je popisovaný prípad 42-ročnej pacientky, ktorá bola odoslaná na hepatologickú ambulanciu pre ikterus a svrbenie kože. Ťažkosti

pacientky sa začali približne 6 týždňov pred vyšetrením, kedy začala pociťovať bolesti v šľache na ľavej ruke. Asi mesiac pred vyšetrením začala pacientka pociťovať nevoľnosť, bolesti v oblasti epigastria a poruchy trávenia. Po týždni sa objavili pocity svrbenia kože, svetlejšia stolica, tmavší moč. Neskôr, 14 dní pred vyšetrením, aj tzv. chrípkové príznaky, ľahko zvýšená teplota, únava a nádcha. Subjektívne sa počas vstupného vyšetrenia sťažovala na difúzne svrbenie kože, neudávala však ani zvýšenú teplotu ani zimnicu s triaskou. Osobná anamnéza, rodinná anamnéza ako aj alergická anamnéza boli bez pozoruhodností.

Tab. 1. Prehľad základných laboratórnych parametrov pri prijatí.

Laboratórny parameter	Hodnota (pacient)	Hodnota (norma)
krvný obraz	v medziach normy	
INR	1,0	0,8–1,2
bilirubín celkový (μmol/l)	188,6	5–20
bilirubín konjugovaný (μmol/l)	126,18	1–5
AST (μkat/l)	1,13	0,1–0,6
ALT (μkat/l)	2,9	0,1–0,6
GMT (μkat/l)	0,51	0,1–0,6
ALP (μkat/l)	2,97	0,54–1,7
triacylglyceroly (mmol/l)	2,81	0,45–2
cholesterol (mmol/l)	7,17	3,5–5,0
Fe (μmol/l)	34,85	8,8–27
saturácia transferínu (%)	39,25	
α-1-antitrypsín (g/l)	1,85	0,9–2
ceruloplazmín (g/l)	0,48	0,2–0,7
Cu (μmol/l)	41,1	13,4–24
albumín (g/l)	44	35–50
IgA (g/l)	2,54	0,5–3,5
IgM (g/l)	2,22	0,5–3
IgG (g/l)	13,56	7–16
autoprotilátky ANA, AMA, ASMA, pANCA	negatívne	

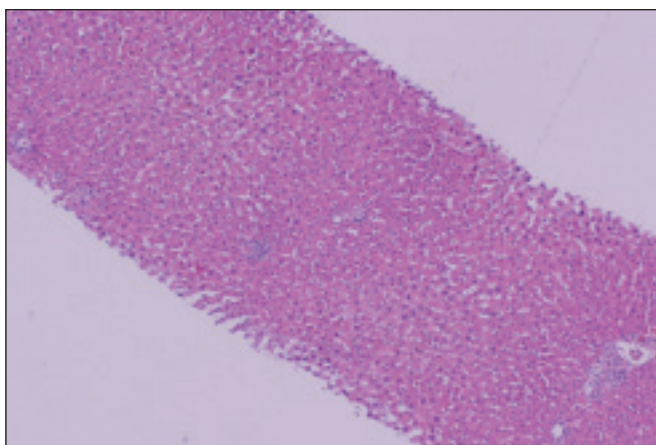
ANA – antinukleárne, AMA – antimitochondriálne, ASMA – proti hladkému svalu, pANCA – perinukleárne lokalizované protilátky proti cytoplazme neutrofilov

Pacientka nemala doposiaľ známe žiadne hepatálne ochorenie. V liekovej anamnéze bolo zaznamenané asi 8-ročné užívanie hormonálnej antikoncepcie v kombinácii norgestimát 0,25 mg a ethinylestradiol 0,035 mg v štandardnom dávkovacom režime. Podľa údajov pacientky boli hepatálne testy a cholesterol pravidelne sledované gynekológom počas celého obdobia užívania hormonálnej antikoncepcie. Šesť týždňov pred vyšetrením

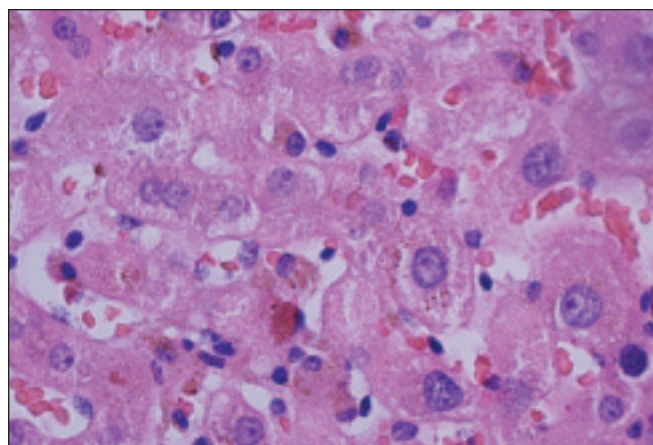
pacientka užívala preparát nimesulid v dávke 100 mg denne počas 10 dní. Po objavení sa chrípkových príznakov 14 dní pred vyšetrením užívala aj cefuroxim 500 mg 2krát denne počas 5 dní. Pacientka neudávala žiadnu konzumáciu alkoholu a bola nefajčiarka. V sociálnej a pracovnej anamnéze nemala kontakt s toxickými látkami, pracuje ako knihovníčka, je vydatá a má dve zdravé deti. V klinickom obraze pri prijatí mala pacientka

výšku 158 cm, hmotnosť 44 kg, krvný tlak bol 110/80 mm Hg a pulz 80 úderov za minútu. Pacientka nemala známky chronického ochorenia pečene, v klinickom obraze dominoval ikterus kože a sklér, nález na kardiovaskulárnom systéme, ako aj ostatný fyzikálny nález boli bez pozoruhodností. Laboratórne parametre pri prijatí sú uvedené v tab. 1.

Z pomocných vyšetrení bolo vykonané ultrazvukové vyšetrenie pečene s obrazom normálnej veľkosti pečene, bez známkov obštrukcie žľčových ciest, bez známkov cholelitiázy. Markery vírusových hepatitíd A, B aj C boli negatívne, podobne aj markery akútnej infekcie cytomegalovírusu (CMV), Ebstein-Barrovej vírusu (EBV), vírusu Herpes simplex 1 a 2 (HSV) boli negatívne. Magnetická rezonančná cholangiografia (MRCP) zameraná na väčšie intrahepatálne ako aj extrahepatálne žľčové cesty ukázala normálny obraz na žľčových cestách. Vzhľadom na uvedené bola preto vykonaná pod USG kontrolou necielená biopsia pečene. V patologicko-anatomickom obraze bola pozorovaná neporušená architektúra pečene bez známkov nekrózy alebo výraznej zápalovej infiltrácie. Obraz žľčových kanálikov v portobiliárných priestoroch nebol narušený (obr. 1). Jediným patologickým nálezom bola intrahepatocytárna cholestáza s nálezom retencie žľčového pigmentu (obr. 2). V čase vyšetrenia



Obr. 1. Histologický obraz pečene – prehľadný snímok.

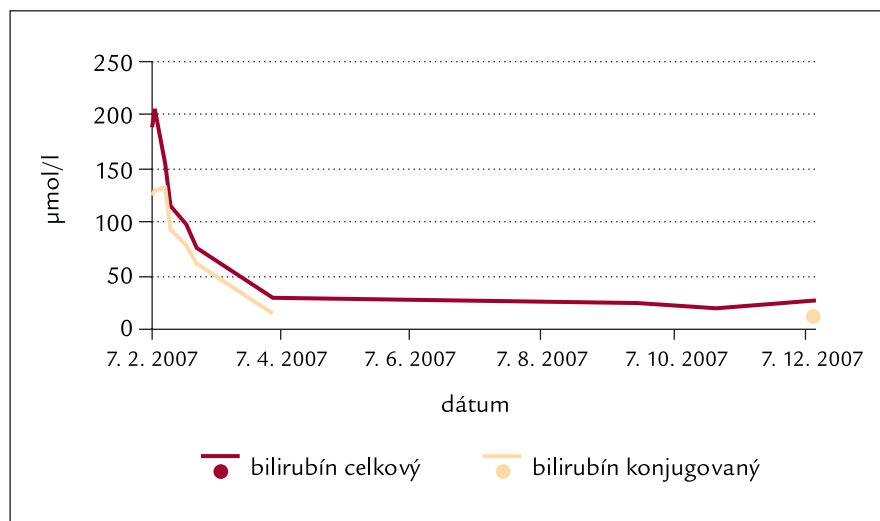


Obr. 2. Histologický obraz pečene – obraz intrahepatocytárnej cholestázy.

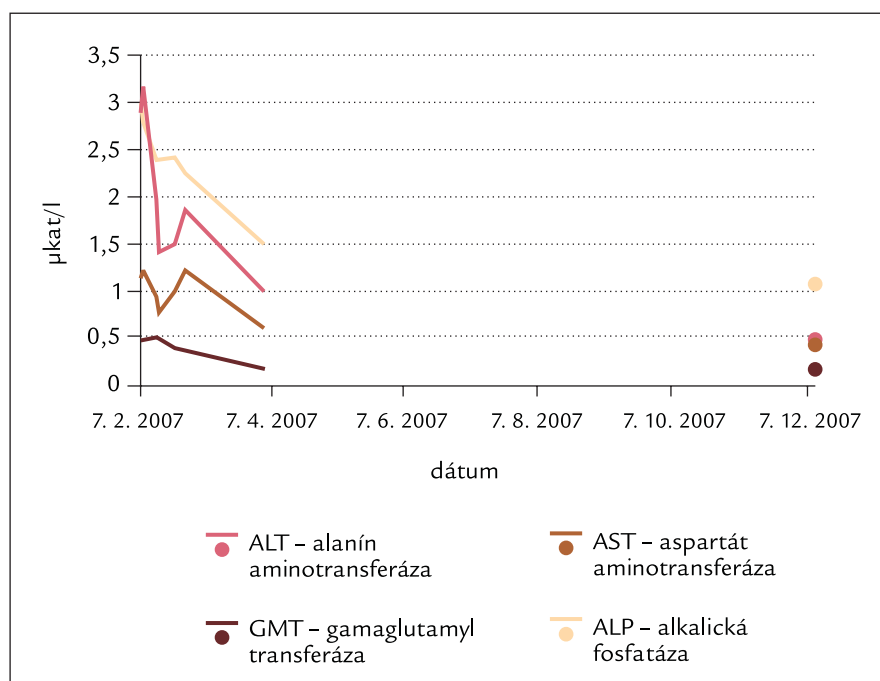
pacientka už kontraceptíva ani nimesulid neužívala. Vzhľadom na klinický obraz symptomatickej cholestázy ako aj histologický obraz bola pacientke podávaná kyselina ursodeoxycholová v dávke 750 mg denne. Počas nasledujúcich týždňov bol pozorovaný pozvoľný pokles hladiny bilirubínu a postupné zmierňovanie subjektívnych ťažkostí pacientky. Po dvoch mesiacoch od prvého vyšetrenia bolo zaznamenané úplné vymiznutie pruritu a postupná normalizácia hladiny bilirubínu a aminotransferáz ako aj GMT a ALP v sére (graf 1 a 2). Pacientke bolo odporúčané natrvalo vynechať z liečby nimesulid, pretože v literatúre bol popisovaný fulminantný priebeh hepatitídy po opakovanej expozícii [7]. Fulminantný priebeh hepatitídy po opakovanom podaní estrogénov nebol doposiaľ popísaný. Aj vzhľadom na histologický obraz len tzv. „čistej cholestázy“ by bolo akceptovateľné v prípade želania pacientky vykonať expozičný test kombinovanými kontraceptívami pri úzkom sledovaní hepatálnych testov.

Diskusia

Akútne poškodenie pečene je závažná porucha zdravia, ktorá vyžaduje rýchlu diagnostiku a podľa možnosti aj kauzálnu liečbu. V našej kazuistike je prezentovaný obraz akútneho cholestatického syndrómu, ktorý vyžaduje v prvom rade vylúčenie obštrukčných príčin. V rámci pátrania po ďalších príčinách je možné uvažovať aj o autoimúnnom poškodení pečene alebo o liekovom poškodení. Z autoimúnnych ochorení by prichádzala do úvahy primárna biliárna cirhóza, resp. sklerotizujúca cholangitída. Mohlo by sa však jednať aj o autoimúnnu hepatitídu, resp. „overlap“ syndróm už v štádiu spontánneho poklesu aminotransferáz. Na základe histologického vyšetrenia bolo možné v rámci diferenciálnej diagnózy pri obraze tzv. „čistej“ cholestázy vylúčiť biliárne poškodenie v zmysle primárnej biliárnej cirhózy alebo primárnej sklerotizujú-



Graf 1. Dynamika hladiny celkového a konjugovaného bilirubínu v sére.



Graf 2. Dynamika AST, ALT, ALP, GMT v čase.

cej cholangitídy, ako aj autoimúnnu hepatitídu.

Metabolické príčiny poškodenia pečene ako Wilsonova choroba alebo hemochromatóza na základe laboratórneho nálezu a histologického obrazu neboli považované za pravdepodobné. Vysoká hladina medi bola vysvetlená cholestázou.

Z liekov schopných vyvolať cholestatické poškodenie pečene pacientka užívala hormonálnu antikoncepciu a cefuroxim. Cefuroxim pacientka uží-

vala až po objavení sa pruritu a acholickej stolice, preto o ňom ďalej nebolo uvažované. Z ďalších liekov si pacientka až dodatočne spomenula na užívanie nimesulidu. Laboratórny nálezu ako aj histologický obraz intrahepatocytárnej cholestázy však v tomto kontexte jednoznačne poukazovali na liekové poškodenie pečene. Z týchto dôvodov bola stanovená diagnóza akútnej intrahepatocytárnej cholestázy. Vyvolávajúcimi liekmi sa zdali byť najpravdepodobnejšie nimesulid a kontraceptíva v kombinácii estro-

Tab. 2. Zhrnutie literárnych údajov o nežiadúcich hepatálnych účinkoch kontraceptív – estrogén/gestagén [3].

Typ poškodenia pečene	Počet prípadov
poškodenie pečene bez klinických symptómov	5
akútna cholestatická hepatitída	32
akútna cytolytická hepatitída	3
masívna hepatitída	1
cirhóza	1
vaskulárne poškodenie	25
malígne tumory	40
benígne tumory	108

gén/gestagén. Aplikáciou skórovacieho systému (podľa Danana), ktorý je validovaný na potvrdenie kauzálneho vzťahu medzi užívaním lieku a poškodením pečene [2], kauzálny vzťah každého z týchto liekov vychádzal len ako pravdepodobný a nebolo možné exaktne určiť podiel každého z nich. Bolo to preto, že pacientka súčasne užívala dva podozrivé lieky (nimesulid, kombinované kontraceptíva), ktoré v skórovacom systéme jeden druhému navzájom neumožňujú dosiahnuť maximálnu mieru pravdepodobnosti. Nepochybne však minimálne jeden z nich bol za prítomnú hepatálnu léziu zodpovedný. Aj keď neboli známe pacientkine hodnoty hepatálnych testov pred vznikom ikteru, boli riadne pravidelne monitorované a nie je dôvod sa domnievať, že neboli v medziach normy.

Kontraceptíva a akútne poškodenie pečene

Do dnešného dňa bolo publikovaných viac ako 200 prác o možných nežiadúcich účinkoch kontraceptív s obsahom estrogénov a gestagénov [3]. Prehľad možnej hepatálnej manifestácie je uvedený v tab. 2.

Časový interval od nasadenia liečby po objavenie sa príznakov je udávaný od 11 dní do 18 rokov. Práve v prípade kontraceptív sa jedná o tzv. čistú cholestázu, t.j. bez prítomnosti zápalovej infiltrácie. Ide pravdepodobne o vystupňovanú fyziologickú hormonálnu reakciu, pri ktorej sa predpokladá genetická predispozícia. Keďže sa ne-

v gravidite, hladina GMT môže byť tak ako u našej pacientky v norme [4]. Estrogény majú pravdepodobne za následok zníženie syntézy a znižovanie aktivity transportných proteínov na žlčovom póle hepatocytu. Porucha týchto transportérov môže byť čiastočne napravená podávaním kyseliny ursodeoxycholovej (UDCA), ktorá pravdepodobne aktiváciou jadrových receptorov (FXR, PXR) zvyšuje aktivitu transportérov. Pacientka bola preto liečená UDCA v dávke 750 mg denne.

Nimesulid a akútne poškodenie pečene

V prípade nimesulidu, ktorého užívanie pacientka objasnila až dodatočne, sa časový interval od začiatku podávania až do objavenia sa príznakov ukázal ako veľmi pravdepodobný pre akútne poškodenie pečene, pretože po 10-dňovom užívaní nimesulidu bez monitorovania hepatálnych testov došlo ku objaveniu sa prvých príznakov. Nimesulid je nesteroidné antiflogistikum sulfonanilidového typu s obsahom nitroskupiny. Predpokladá sa, že práve táto je zodpovedná za hepatotoxicitu, pretože pri metabolizme z nej vznikajú dusíkaté intermediáty, ktoré môžu byť cieľom imunitných reakcií [5]. V histologickom obraze vyvoláva idiosynkratická reakcia na nimesulid veľmi často masívnu nekrózu hepatocytov, ktorá sa klinicky prejavuje ako akútna hepatitída, v niektorých prípadoch ako hepatitída ťažkého stupňa alebo až akútne zlyhanie pečene s fatálnym vyústením, resp. s nut-

Tab. 3. Zhrnutie literárnych údajov o nežiadúcich hepatálnych účinkoch nimesulidu [3].

Typ poškodenia pečene	Počet prípadov
poškodenie pečene bez klinických symptómov	8
akútna cytolytická hepatitída	18
akútna cholestatická hepatitída	3
masívna hepatitída	11

jedná o poškodenie žlčových kanálikov, podobne ako pri cholestáze

nosťou transplantácie pečene [6,7]. Nedávna práca autorov z transplantáčného centra popisuje 57 prípadov transplantácie pečene pre akútne zlyhanie, z ktorých 5 bolo pripísaných užívaniu nesteroidných antiflogistík, a 3 prípady sa týkali priamo užívania nimesulidu [1]. Práve tento potenciál vyvolávať závažné hepatálne poškodenie spolu s pomerne často pozorovaným asymtomatickým hepatálnym poškodením viedol ku stiahnutiu registrácie tohto lieku v niektorých krajinách (Fínsko, Španielsko) alebo liek ani nebol prvotne registrovaný (USA, Veľká Británia) [8]. V klinickom obraze sa idiosynkratická reakcia prejavuje nešpecifickými príznakmi ako celková slabosť, bolesti pod pravým rebrovým oblúkom, nauzea a nechutenstvo. Medzi charakteristické vlastnosti obrazu závažnejšieho poškodenia pečene nimesulidom patrí ženské pohlavie (84 % popísaných prípadov), vyšší vek, ikterus ako prvá manifestácia (90 %), a chýba typický obraz generalizovanej alergickej reakcie s obrazom kožných lézií a periférnej eozinofílie [9]. V prípade závažnejších stupňov poškodenia pečene sa často zistí už preexistujúce ochorenie pečene [8]. V literatúre boli popisované početné prípady poškodenia pečene po nimesulide. Údaje sú zhrnuté v tab. 3. Časový interval od nasadenia lieku po objavenie príznakov sa udáva od niekoľkých dní [10] až po niekoľko mesiacov [3].

Histologický obraz poškodenia pečene pri užívaní nimesulidu bol opakovane popísaný. Ak sa jednalo o klinicky závažné stavy s obrazom zlyhávania pečene, tak histologicky prevládala obraz masívnej nekrózy hepatocytov.

Menej často popisovaným obrazom je čistá cholestáza, resp. cholestatické postihnutie pečene v zmysle biliárnych lézií a duktopénie [8,11]. Van Steenberg [11] popisuje 6 prípadov poškodenia pečene po užívaní nimesulidu. Jednalo sa o 4 ženy a 2 mužov. Zaujímavým zistením tejto štúdie je, že u žien sa zistila v histologickom obraze výlučne spomínaná nekróza hepatocytov. U mužskej populácii sa u oboch prípadov popisovala intrahepatocytárna cholestáza. Množstvo prác však histologický nález pečene neudáva, pretože biopsia pečene nie je zvyčajne indikovaná [12]. Z týchto dôvodov aj rozdielny histologický obraz poškodenia pečene v závislosti od pohlavia nebol doposiaľ študovaný ani overený. Histologický nález poškodenia pečene po nimesulide s obrazom čistej cholestázy u žien bol okrem nášho prípadu popísaný zatiaľ len raz [13], kedy spolu s nimesulidom pacientka užívala claritromycín, teda ďalší liek s potenciálom vyvolávať cholestatické poškodenie pečene.

Dôležitým bodom, ktorého je tiež nutné sa dotknúť, je aj možnosť vzájomnej potenciácie hepatotoxicity pri súčasnom užívaní nimesulidu a kontraceptív. Už v spomínanej kazuistike [7] bolo pri fatálnom zlyhaní pečene zaznamenané súčasné užívanie kontraceptív. Každý z týchto liekov podlieha metabolizmu CYP450, nimesulid izoenzýmom 2C9 a estrogény izoenzýmom 3A4. Ani jeden liek nie je pre druhý enzymatickým inhibítorom, preto sa interakcia na tejto úrovni zdá málo pravdepodobná. Z výskumov v onkológii je však známe, že nimesulid má antiestrogénové účinky, ktoré sú vysvetľované kompetitívnou inhibíciou sulfotransferázy (SULT1), dôležitej pri metabolizme estrogénov [14,15]. Je teda možné tiež predpokladať, že inhibíciou tohto enzýmu došlo k poruche metabolizmu estrogénov v pečeni, ktorá mohla prispieť k toxicite estrogénov. Naviac, v literatúre ako aj v našom prípade, je toxicita nimesulidu často popisovaná v kon-

texte súčasného podávania iných potenciálne hepatotoxických liekov, napr. claritromycín [13], diklofenak [8] alebo estrogény [7]. Napriek tomu, že na objasnenie týchto súvislostí zatiaľ nemáme dostatočné množstvo údajov, je namieste prinajmenšom opatrnosť pri súčasnom podávaní nimesulidu a akýchkoľvek liekov so známou potenciálnou hepatotoxicitou.

Záver

Naša kazuistika poukazuje na hepatotoxicitu nimesulidu v kombinácii s perorálnou kombinovanou antikoncepciou. Popisovaný je u žien zriedkavo prítomný histologický obraz akútnej tzv. „čistej“ cholestázy bez zápalových a nekrotických zmien s priaznivým priebehom po užívaní kyseliny ursodeoxycholovej. Na základe dostupných údajov nebolo možné rozlíšiť podiel jednotlivých liekov na poškodení pečene. Vzhľadom na podobný typ hepatálneho poškodenia aj napriek chýbaniu presných mechanizmov hepatotoxicity môžeme predpokladať, že interakcia pri podávaní nimesulidu a kontraceptív môže znamenať zvýšené riziko poškodenia pečene. Toxicita nimesulidu býva často udávaná pri súčasnom podávaní viacerých potenciálne hepatotoxických liekov. Správna liečba preparátom nimesulid by z týchto dôvodov mala zahŕňať zváženie podávania akéhokoľvek sprievodného lieku, ako aj pravidelné monitorovanie hepatálnych testov.

Literatúra

1. Dastis SN, Rahier J, Lerut J et al. Liver transplantation for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver failure: nimesulide as the first implicated compound. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 919–922.
2. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 11: 1323–1330.
3. Biour M, Ben Salem C, Chazouillères O et al. Drug-induced liver injury; four-

teenth updated edition of the bibliographic database of liver injuries and related drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 8–9: 720–759.

4. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 3: 287–304.
5. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002; 9: 633–648.
6. Rodrigo L, de Francisco R, Pérez-Parriente JM et al. Nimesulide-induced severe hemolytic anemia and acute liver failure leading to liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 11: 1341–1343.
7. McCormick PA, Kennedy F, Curry M et al. COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1999; 353: 40–41.
8. Tan HH, Ong WM, Lai SH et al. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Med J* 2007; 6: 582–585.
9. Merlani G, Fox M, Oehen HP et al. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 4: 321–326.
10. Ozgür O, Hacıhasanoğlu A, Karti SS et al. Nimesulide-induced fulminant hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2003; 3: 208–210.
11. Van Steenberg W, Peeters P, De Bondt J et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998; 29: 135–141.
12. Belovičová M, Hrušovský Š, Piják M et al. Poškodenie pečene nimesulidom u pacientky s autoimunitnou hepatitídou. *Lek Obz* 2006; 7–8: 341–344.
13. Giannattasio A, D'Ambrosi M, Volpicelli M et al. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1196–1199.
14. Su B, Landini S, Davis DD et al. Synthesis and biological evaluation of selective aromatase expression regulators in breast cancer cells. *J Med Chem* 2007; 50: 1635–1644.
15. King RS, Ghosh KA, Wu J. Inhibition of human phenol and estrogen sulfotransferase by certain non-steroidal anti-inflammatory agents. *Curr Drug Metab* 2006; 7: 745–753.

MUDr. Tomáš Koller

www.fnsnpba.sk/Nemocnica-Ruzinov/
e-mail: koller.tomas@gmail.com

Doručeno do redakcie: 19. 2. 2008

Přijato po recenzii: 20. 3. 2008