

### Obsah

Novinky v terapii HIV/AIDS infekce – 1. část ..... 1

## NOVINKY V TERAPII HIV/AIDS INFEKCE

### 1. ČÁST

Destruktivní pandemie infekce virem lidské imunodeficiency (HIV) byla zařazena mezi nejzávažnější pandemie v historii lidstva. Postihla již miliony mužů, žen a dětí na celém světě. Dávno není jen problémem týkajícím se zdravotnictví, ale zasahuje téměř do všech oblastí lidské činnosti. Na druhé straně tato pandemie vedla k rozsáhlému rozvoji mnoha biomedicínských oborů. Jen málokteré nové etiologické agens bylo tak důkladně v krátkém časovém období podrobeno rozsáhlému vědeckému výzkumu. I přes neuvěřitelně rychle získané poznatky o faktorech, které ovlivňují přenos HIV infekce, o morfologii viru HIV a jeho replikačním cyklu, o diagnostice, klinickém průběhu a o léčebných možnostech, pandemie dodnes zdaleka není zvládnuta a šíří se nebývalou silou do dalších světadílů a vyžaduje si další a další oběti.

Antiretrovirová terapie (ART) významně změnila klinický průběh infekce HIV. Onemocnění, které bylo dříve jednoznačně fatální, se stalo onemocněním chronickým. Bohužel pro nejvíce postižené obyvatele rozvojových zemí je ART vzhledem k vysoké ceně léků často nedostupná.

#### Historické mezníky v terapii HIV

V letech 1981–1986 umírala většina HIV infikovaných pacientů do dvou let na oportunní infekce. Dobré klinické výsledky a etické důvody vedly v r. 1987 k předčasnému ukončení klinických studií a první antiretrovirový lék *zidovudin* byl uvolněn pro léčbu HIV infekce. Efekt monoterapie tímto nukleosidovým inhibitorem reverzní transkriptázy (NRTI) byl ale limitován, úmrtí mladých lidí bohužel i nadále přibývalo. Velkým úspěchem podání *zidovudinu* bylo významné snížení neonatálního přenosu HIV infekce (z 25,5 % na necelých 8 %) <sup>1/</sup>. Preventivní programy se *zidovudinem* u gravidních HIV pozitivních žen byly zavedeny již v roce 1994 ve všech zemích s vyspělým zdravotnictvím.

Díky obrovskému pokroku v oblastech základního výzkumu došlo postupně k většímu porozumění kinetice replikace HIV a tím i k identifikování míst, kde lze zasáhnout účinnou terapií – inhibicí enzymu reverzní transkriptázy (RT), virových proteáz či později pak integrázy a zabránění vstupu viru do hostitelské buňky. Na základě těchto poznatků se podařilo podstatně rozšířit terapeutické spektrum o nové protiretrovirové léky. Vedle nukleosidových (NRTI) a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NNRTI) vstoupily na terapeutickou scénu v roce 1995 proteázové inhibitory (PI). V souvislosti se zavedením PI do terapeutických režimů se objevily i nadějně úvahy o možné eradikaci HIV z organismu. Ty se bohužel záhy prokázaly jako mylné <sup>2/</sup>. Poločas přežívání rezervoáru latentně infikovaných CD4+T lymfocytů, v jejichž DNA je inkorporována genetická informace HIV, je přibližně 44 měsíců, a to při jejich celkovém počtu znamená při maximálně úspěšné terapii dobu nejméně 60 let. V každém případě ale zavedení PI do léčby vedlo k významnému poklesu morbidity i mortality pacientů.

Dalším důležitým výsledkem výzkumu bylo zjištění, že účinnost antiretrovirových přípravků lze monitorovat pomocí virové nálože RNA HIV (z angl. Viral Load – VL) v krvi pacienta. Následné klinické studie jasně prokázaly, že kombinace antiretrovirotik je daleko účinnější a úspěšnější než monoterapie. Dvojkombinace či monoterapie zůstala vyhrazena pouze pro profylaxi vertikálního přenosu v graviditě či pro postexpozici profylaxi.

Od roku 1996 je standardním léčebným postupem trojkombinační léčba HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) <sup>3/</sup>. V indikovaných případech (polyrezistence, selhání terapie, záchranná terapie) byly dříve výjimečně používány i vícekombinační režimy (MEGAHAART) <sup>4/</sup>. Vedle dalšího vývoje léků již ve známých skupinách se uvažovalo o zintenzivnění HAART pomocí imunoterapie (např. interleukin-2, interferon- $\alpha$ , faktor stimulující kolonie granulocytů, aj.) či některých onkologických léků (např. cytostatikum hydroxyurea – hydroxykarbamid – v současnosti není již používána). Tyto postupy jsou zatím ve fázi klinického zkoušení.

#### Současné terapeutické postupy

Nověji je často používáno označení cART (Combinative Anti-Retroviral Therapy). Kombinovaná ART by měla být podávána dlouhodobě, prakticky celoživotně <sup>5,6/</sup>. Terapeutickým cílem je dlouhodobá kontinuální inhibice replikace HIV v cílových CD4+T lymfocytech. Pokles virémie snižuje destruktivní vliv na CD4+T buňky a následně vede k jejich kvantitativní i kvalitativní obnově. Tím se postupně zvyšuje imunologická kompetence HIV-pozitivních osob a snižuje pravděpodobnost výskytu oportunních infekcí. Správně zvolená léčba vede v poměrně krátké době (přibližně do 3 měsíců) k významnému poklesu VL a zvýšení absolutních i relativních počtů periferních CD4+T lymfocytů. Terapeutické postupy u nově diagnostikovaných pacientů jsou většinou úspěšné, primární rezistence HIV zůstává relativně vzácná.

Každá skupina antiretrovirových léků má ale i celou řadu nežádoucích účinků (tab. 1, 2, 3). Téměř všechny látky, které jsou schopny blokovat replikaci viru, zároveň významně zasahují do metabolismu hostitelské buňky a ART často navozuje i nežádoucí změny nejen akutního rázu, ale může mít i významný vliv na rozvoj závažných metabolických a antropometrických změn <sup>7,8/</sup>. Zásadním faktorem podílejícím se na úspěšnosti farmakoterapie HIV infekce je vysoký stupeň adherence pacienta. Pacient, který je přesvědčen o účinnosti léčebného postupu a který užívá léky přesně podle návodu, léčbu si sám nevysazuje či nepřerušuje, má vysokou pravděpodobnost zajištění maximální účinnosti terapie a oddálení vzniku rezistence. Od roku 2000 se dostává do popředí snaha o zlepšení adherence léčby prostřednictvím kombinace účinných látek v jedné tabletě (*abakavir + lamivudin + zidovudin* = TRIZIVIR por tbl flm, *zidovudin + lamivudin* = COMBI-VIR por tbl flm, *lopinavir + ritonavir* = KALETRA por tbl

flm, lamivudin + abakavir = KIVEXA por tbl flm, tenofovir + emtricitabin + efavirenz = ATRIPLA por tbl flm). Obecně je preferováno snížení počtu užívaných tablet a upravení dáv-

kování na maximálně 2x denně. Vyžadovaná adherence pro úspěšnou léčbu by neměla poklesnout pod 95 %, což v praxi znamená vynechání 1 dávky léku maximálně 1x za 3 týdny.

**Tab. 1. Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy – NRTI**

| Léčivá látka<br>Zkratka<br>Název přípravku   | Hlavní nežádoucí účinky  | Poznámka  |
|--|--|---|
| abakavir<br>ABC<br>ZIAGEN por tbl flm  | hypersenzitivní reakce až v 5 % (nosiči alely HLA B5701)                           | Opakované nasazení léčby po alergických projevech může ohrozit život! |
| didanosin<br>ddI<br>VIDEX EC 400 mg, por cps etd   | pankreatitida (6 %)<br>periferní neuropatie<br>průjem, nauzea<br>laktátová acidóza | Bez potravního omezení<br>V současnosti není v ČR na trhu             |
| emtricitabin<br>FTC<br>EMTRIVA 10 mg/ml, por sol<br>EMTRIVA 200 mg, por cps dur                    | ojediněle: průjem, nauzea, cefalea<br>hyperpigmentace dlaní, plosek a nehtů        | Bez potravního omezení  |
| lamivudin<br>3TC<br>EPIVIR 150/300 mg, por tbl flm   | ojediněle: cefalea<br>únava  | Bez potravního omezení  |
| stavudin<br>d4T<br>ZERIT 40 mg, por cps dur  | periferní neuropatie<br>pankreatitida<br>nauzea, zvracení, laktátová acidóza       | Vyšší riziko lipodystrofie  |
| tenofovir<br>TDF<br>VIREAD por tbl flm   | nauzea, průjem,<br>mírná nefrotoxicita   | Interakce s ddI a atazanavirem<br>Kontroly renálních funkcí           |
| zidovudin (azidothymidin)<br>ZDV, AZT<br>RETROVIR inf cnc<br>RETROVIR sir<br>RETROVIR 100/250, cps | suprese krvetvorby, myopatie,<br>xerostomie, cefalea                               |   |

**Tab. 2. Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy – NNRTI**

| Léčivá látka<br>Zkratka<br>Název přípravku          | Hlavní nežádoucí účinky  | Poznámka   |
|---|--|--|
| efavirenz<br>EFV<br>STOCRIN 200/600 mg, por tbl flm | neuropsychiatrické poruchy (vertigo, „živé sny“, nespavost, zmatenost),<br>toxoalergický exantém                 | Podávat těsně před spánkem,<br>většinou příznaky do 1 měsíce vymizí<br>Kontraindikován u gravidních žen<br>Neúčinný u HIV-2 a HIV-1 subtyp O |
| nevirapin<br>NVP<br>VIRAMUNE por tbl nob            | exantém až u 37 %<br>hepatotoxicita, nebezpečí jaterního selhání – častěji u žen a při chronických hepatopatiích | Nasazení podle počtu CD4<br>Neúčinný u HIV-2 a HIV-1 subtyp O  |
| delavirdin<br>DLV<br>RESCRIPTOR                     | toxoalergický exantém<br>hepatotoxicita  | V ČR není k dispozici  |

Jednou z významných příčin selhání ART je vývoj rezistence HIV na antiretrovirotika, tzn. že virus je schopen se replikovat i v přítomnosti antiretrovirových přípravků. Jedná se o fenotypovou vlastnost HIV podmíněnou změnami virového genomu. K těmto změnám dochází již na počátku replikačního cyklu v průběhu reverzní transkripce. Rychlost vzniku rezistentních kmenů HIV závisí na řadě faktorů, nejpodstatnější pro zabrá-

nění vzniku rezistence je optimálně zvolená léčebná kombinace, která má za následek maximální supresi virové replikace a tím i pokles statistické pravděpodobnosti vzniku rezistentních mutantů<sup>9/</sup>. Vytvoření terapeutického programu pro pacienta již dlouhodobě léčeného řadou antiretrovirových režimů je často velmi obtížné.

Tab. 3. Inhibitory proteáz – PI

| Léčivá látka<br>Zkratka<br>Název přípravku   | Hlavní nežádoucí účinky  | Poznámka   |
|--|--|--|
| atazanavir<br>ATV<br>REYATAZ 150/300 mg, por cps dur   | nepřímá hyperbilirubinémie<br>změny na EKG                                       | Neovlivňuje hladiny lipidů<br>Neužívat s inhibitory protonové<br>pumpy                                       |
| fosamprenavir<br>FPV<br>TELZIR 700 mg, por tbl flm   | exantém<br>průjmy<br>lipodystrofický sy  | Bez potravního omezení   |
| nelfinavir<br>NFV<br>VIRACEPT 250 mg, por tbl flm  | časté průjmy – až u 20 % osob<br>lipodystrofický sy                              | Užívat s jídlem  |
| indinavir<br>IDV<br>CRIVAN 400 mg, por cps dur   | nefrolitiáza<br>suchá kůže, alopecie<br>hyperbilirubinémie<br>lipodystrofický sy | Dostatečný přívod tekutin<br>Pravidelné kontroly moče<br>Při kombinaci s EFV či NVP je nutné<br>zvýšit dávky |
| lopinavir/ritonavir<br>LPV/r<br>KALETRA 200 mg/50 mg, por tbl flm                              | průjem<br>lipodystrofický sy<br>zvýšení aminotransferáz                          | Při kombinaci s EFV či NVP je<br>nutné zvýšit dávky  |
| sachinavir (saquinavir)<br>SQV<br>INVIRASE 200 mg, por cps dur<br>INVIRASE 500 mg, por tbl flm | nauzea, cefalea<br>bolesti břicha, průjem<br>lipodystrofický sy                  |  |
| tipranavir<br>TPV<br>APTIVUS 250 mg, por cps mol   | hepatotoxicita, průjem<br>exantémy (ženy)<br>lipodystrofický sy                  | Užívat s jídlem<br>Obsahuje sorbitol – pozor u alergiků!   |
| darunavir<br>DRV<br>PREZISTA 300/400/600 mg, por tbl flm                                       | exantém, cefalea<br>průjem, nauzea   |  |
| ritonavir<br>RTV<br>NORVIR 100 mg, por cps mol   | průjem<br>lipodystrofický sy   | Užívá se jako farmakokinetický<br>booster  |

Pozn.: U všech PI s výjimkou darunaviru dochází k inhibici jaterního cytochromu P450 3A, pozor na opakovanou indikaci u hemofiliků!

### Důsledky a cíle současných terapeutických programů

Zlepšením imunitního profilu pacienta pomocí antiretrovirové terapie se daří oddálit výskyt oportunních infekcí, které jsou důsledkem těžké poruchy imunitního systému a jsou jednou z hlavních příčin morbidit a mortality HIV/AIDS pacientů. U některých oportunních infekcí došlo k významnému snížení incidence, jiné v důsledku antiretrovirové terapie změnilly svůj průběh a dokonce se vyskytla i nová onemocnění spojená s oživením zánětlivé odpovědi (IRIS – Immuno Reconstitution Syndrom). Další oportunní infekce (např. kryptosporidióza) a některé nádory (Kaposiho sarkom), dříve časté a velmi špatně léčitelné, se nyní vyskytují vzácně a na kombinaci antiretrovirotik se často podstatně zlepšil<sup>10/</sup>.

#### Cíle současné antiretrovirové terapie

1. Cílem epidemiologickým je redukce a prevence HIV transmise. Základní profylaktický režim, který vede k významnému omezení vertikálního přenosu HIV pomocí zidovudinu, patří k největším epidemiologickým úspěchům antiretrovirové terapie.
2. Cílem virologickým je maximální redukce virové nálože RNA HIV na co možná nejdélší dobu, což v důsledku vede ke zpomalení progresu onemocnění a pomáhá zabránit nebo alespoň omezit rozvoj rezistence.
3. Cílem imunologickým je kvalitativní a kvantitativní rekon-

stituce imunitního profilu pacienta, čímž se oddálí výskyt oportunních infekcí.

4. Významným klinickým cílem je plnohodnotné prodloužení kvalitního života nemocného. Je třeba ale závčas zhodnotit, kdy už je antiretrovirová terapie pro pacienta spíše zátěží.

#### Kdy zahájit antiretrovirovou terapii?

Existují dva zcela protichůdné názory. Na jedné straně je požadavek zahájení terapie co nejdříve po identifikaci infekce, a to co nejučinnějším kombinačním režimem. Obhájcí druhé strategie doporučují zahájit terapii až v době, kdy se objeví vážnější příznaky imunodeficitu a pečlivě vybírat kombinaci léků, aby v záloze zůstal vhodný účinný režim pro pozdní stadium HIV infekce. Každý z těchto názorů má své pro i proti. Časné zahájení terapie vede i k časnému výskytu nežádoucích účinků léčby a k možnému brzkému výskytu rezistence. Pozdější nasazení ART může vést k vyčerpání imunologického potenciálu pacienta, kdy rezerva obnovy CD4+T lymfocytů klesne pod kritickou hranici, stejně jako počet paměťových buněk. Imunologická úprava je pak velmi obtížná. Dalším nebezpečím pozdního nasazení terapie je i pozvolná postupující a ne vždy klinicky dobře diagnostikovatelný rozvoj HIV encefalopatie.

V současné době se doporučuje zahájení ART<sup>5,6/</sup>:

1. U všech symptomatických pacientů s **chronickou HIV infekcí**, u kterých je riziko progresu do stadia AIDS, mají nízké hodnoty CD4+T lymfocytů a vysoké hodnoty virové nálože. V tomto stadiu jsou podávány léky v režimu HAART – většinou 2 NRTI + 1 NNRTI, či 2 NRTI + 1 PI. U pacientů s asymptomatickou chronickou infekcí se řídíme počtem CD4+T lymfocytů (CD4 < 200/μl – léčba doporučena, CD4 200-350μl – zahájení léčby dle VL HIV RNA a při počtu CD4 > 350μl léčbu neindikujeme).
2. **Akutní infekce** – i když kritéria nejsou jednoznačně stanovena, pravděpodobně přece jen se při včasné léčbě daří zpomalit progresi onemocnění supresi virové replikace, která v této fázi představuje až 10<sup>10</sup> nových virových partikulí za den. Pokud terapii indikujeme, měla by být zahájena co nejdříve po potvrzení infekce a především u pacientů, u kterých akutní infekce měla závažný klinický průběh. Iniciální ART se podává 6 – 12 měsíců a při dobrém imunologickém profilu a nízkých hodnotách virové nálože je možné terapii ukončit a dále jen pacienta pravidelně sledovat po stránce klinické, imunologické i virologické. Při zhoršení nálezu je nutno nasadit opět ART. Období mezi nasazením iniciální terapie a chronické terapie může být různě dlouhé – rok i několik let.
3. **Profylaxe vertikálního přenosu** - u gravidní HIV pozitivní ženy se ve 14. týdnu gravidity zahajuje profylaktické podání *zidovudinu* nebo kombinace *zidovudin + lamivudin* (COMBIVIR por tbl film). Novorozенец není kojen a 6 týdnů užívá *zidovudin*. Pokud již žena byla na HAART, musí se terapie vhodně upravit. Profylaxe vertikálního přenosu významně redukuje riziko přenosu HIV infekce z matky na dítě v průběhu gravidity i porodu - v současné době na 2 – 5 %. V AIDS centru FN Bulovka porodilo dosud 88 HIV pozitivních matek 90 dětí (2 x dvojčátka). Pouze 3 děti jsou HIV infikované. U dvou matek byla HIV infekce zjištěna až bezprostředně před porodem, jedna matka léky užívala nedostatečně.
4. **Profylaxe postexpozici** – má zabránit přenosu infekce z HIV pozitivního na HIV negativního člověka, který je vystaven expozici infikovanému biologickému materiálu. Nejčastěji jde o perkutánní poranění kontaminovaným nástrojem nebo o pohlavní styk. Podle míry rizika podáváme buď 2 NRTI nebo při významném riziku HAART. Zahájení profylaxe by mělo být co nejdříve, nejpozději do 72 hodin. ART se většinou podává po dobu 4 týdnů. Nutné jsou kontrolní krevní odběry.

Správná indikace k zahájení ART musí vždy vycházet z celkového zhodnocení parametrů klinických i laboratorních, ale i z rozhodnutí pacienta. Bez náležité adherence pacienta k léčbě není zajištěna úspěšnost terapie. Iniciální režim HAART by dle současných názorů měl být co nejúčinnější, aby došlo rychle k maximální virové supresi, a alespoň jeden lék z kombinačního režimu by měl pronikat hematoencefalickou bariérou, aby byla zajištěna suprese i v centrální nervové soustavě a předešlo se selekci rezistentních mutant. Iniciální režim HAART představuje nejčastěji 2 NRTI a 1 NNRTI nebo 2 NRTI a 1 PI, nejlépe boostovaný ritonavirem. Dobrý průnik do CNS mají léky z řady NRTI. Podle studií publikovaných v poslední době nejsou režimy složené ze 3 NRTI (nejčastěji *zidovudin + lamivudin + abakavir* = TRIZIVIR) srovnatelně účinné s ostatními HAART kombinacemi, proto jsou používány jen výjimečně. V AIDS Centrech ČR jsou jednotné terapeutické programy, které jsou plně ve shodě se světově uznávanými doporučeními a zcela odpovídají všeobecně akceptovaným kritériím<sup>11/</sup>. Není obvykle problém zahájit léčbu nějakou z doporučených kombinací. Problém nastává u dlouhodobě léčených pacientů, kde výběr je významně omezen, ať už z důvodů zmíněných nežádoucích účinků, či pro rozvoj rezistence nebo špatné adherence. Je třeba respektovat i řady možných interakcí, které mohou pacienta poškodit poklesem účinnosti nebo zvýšením toxicity<sup>12/</sup>. Některé jsou dokonce cíleně využívány v léčbě – např. farmakokinetický boosting PI pomocí malých dávek *ritonaviru*. Jiné mohou poškodit pacienta tím, že způsobí závažný pokles účinnosti (např. *zidovudin + stavudin*) nebo zvýšení toxicity léčby (*stavudin + didanosin* – nebezpečí laktátové acidózy) či napomohou rozvoji rezistence (*abakavir + tenofovir*). V některých kombinacích je zase nutné zvýšit klasické dávkování (týká se především kombinace PI a NNRTI).

Pravidelné kontroly klinického stavu pacienta a všech laboratorních ukazatelů - především imunologického profilu a virologických parametrů (VL RNA HIV) – nám pomůže zavčas odhalit selhání ART či výskyt závažných nežádoucích účinků terapie. Důležitou součástí laboratorních vyšetření při selhání terapie je vyšetření rezistence nejen u stávajících antiretrovirových léků, které jsou součástí terapeutického režimu, ale i ostatních zástupců jednotlivých skupin, u kterých se můžeme setkat s rezistencí sdělnou. V případě pozitivních nálezu je pak sestavení nového antiretrovirového programu opravdu velmi obtížné. A toto vše jsou podstatné důvody, proč do tak širokého stávajícího terapeutického spektra potřebujeme zařazovat stále nové antiretrovirové léky.

*Pokračování v příštím čísle FI*

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu Tempus Medicorum a Časopisu českých lékárníků. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Příbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lye, Sante; MUDr. Jitka Patočková, Ústav farmakologie 3. LF UK; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).



ISSN 1211 – 0647  
MK ČR E 7101