

347.823.4:616.12-008.331.1-08

HODNOCENÍ ÚČINNOSTI LÉČBY HYPERTENZE U LÉTAJÍCÍHO PERSONÁLU: SOUČASNOST A PERSPEKTIVY

Miroslav RADA, Renata ŽIVNÁ
Ústav leteckého zdravotnictví, Praha

Souhrn

Autoři se pokusili na základě analýzy výsledků vyšetření malého souboru příslušníků létajícího personálu Shellongovým testem v roce 2002 na oddělení funkční diagnostiky poukázat na některé okolnosti vhodné zřetelovat při výběru vhodných antihypertenziv, dále pak na nutnost revidovat a eventuálně změnit dosavadní metodiku testování s ohledem na jejich farmakokinetiku a farmakodynamiku s přihlédnutím k současným trendům v hodnocení úspěšnosti léčby a novým poznatkům klinické kardiologie opřené o početné retrospektivní i prospektivní studie. K provedení Shellongova testu bylo odesláno celkem 14 jedinců, 9 příslušníků létajícího personálu, 4 příslušníci řízení letového provozu a jeden parašutista. Bez ohledu na výsledek vyšetření byla v době vyšetření zjištěna ještě nedostatečná kontrola hypertenze u 12, tj. v 86 %. Průměrná doba od zahájení léčby k vlastnímu testování se pohybovala mezi 5–48 dny, s průměrem 16,5 dne. V 10 případech, tj. 71 %, byl interval kratší než uvedený průměr. Za účelem dosažení dostatečné kontroly hypertenze se diskutuje o pravděpodobných příčinách a jsou nastíněny možné racionální postupy. Autoři se přimlouvají za revizi stávajícího metodického opatření s cílem zásadních změn, především pokud jde o časový interval předcházející vlastnímu testování. Navíc až po dosažení cíle, tedy normálních hodnotách arteriálního tlaku po celých 24 hodin, nabývá vyšetření Shellongovým testem na svém pravém významu.

Klíčová slova: Shellongův test; Hypertenze; Antihypertenziva; Through/Peak Ratio; Farmakokinetika; Farmakodynamika; Klinická kardiologie.

An Evaluation of the Effectiveness of Hypertension Treatment in Aviation Personnel: Perspectives and the Present Situation

Summary

A small group of flying personnel examined at the Department of Functional Diagnostics and Clinical Physiology during the year 2002 was subjected to the Shellong test. Based on the analysis of the results, the authors tried to point some circumstances and well-known facts when selecting a particular kind of antihypertensive drug (and with respect to its full activity as well). Furthermore, they emphasized the need to revise the algorithm used so far in terms of pharmacokinetics and pharmacodynamics respectively, with regard to clinical cardiology experience and practice. After all, their views have been supported by many retrospective and prospective clinical studies. At any rate 14 individuals were sent to take the Shellong test, i.e. 9 airmen, 4 air traffic controllers and 1 parachutist. Notwithstanding the results of the test, in 12 of them, (i.e. 86%), hypertension was not well controlled at that time. The mean time period from the beginning of the treatment and the aforementioned testing varied from 5 to 48 days, with the average amount of time being 16.5 days. In 10 of the individuals, (i.e. 71%), the period was shorter. In order to reach a proper control of hypertension some possible causes are discussed and further reasonable approaches presented. The authors especially advocate the previous guideline revision in terms of the interval needed before starting testing procedures including the Shellong test. Moreover, it is only after reaching satisfactory hypertension control for 24 hours that the Shellong test makes any sense.

Key words: Shellong Test; Hypertension; Antihypertensive agents; Through/Peak Ratio; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Clinical Cardiology.

Úvod

S přibývajícím paletou nových a účinných antihypertenziv na jedné straně a snahou udržet létající personál co nejdéle v aktivní službě jsou hledány

nové, jednoduché a sofistikované metody i při tzv. testování před uschopněním k létání po nasazení nové léčby. Je tím také vyjádřena snaha splnit literu předpisu JAR-FCL 3, který definuje a řeší otázky spojené s medikací a létáním hlavně u civilních

letců. Podobným způsobem je přistupováno k dané problematice i u vojenských letců a orgánů řízení letového provozu. Vše tak směřuje k jedinému cíli – zabezpečit vysokou úroveň bezpečnosti létání. Paleta aplikovaných testů byla definována a doporučena k rutinnímu použití Metodickým opatřením č. 1/2002 ředitele Ústavu leteckého zdravotnictví Praha počátkem roku 2002, po předcházející revizi a úpravě Metodického opatření č. 1/2000. V dalším se budeme zabývat především problematikou testování účinku antihypertenziv, otázkou vhodného načasování v závislosti na druhu farmaka, v neposlední řadě i jeho výběrem. Impulsem k provedení analýzy bylo zjištění ještě nedostatečné kontroly hypertenze v době odeslání na tzv. Shellongův test, prováděný rutinně na našem oddělení v rámci baterie metod zvolených k testování létajícího personálu před vydáním průkazu zdravotní způsobilosti k letecké službě.

Soubor nemocných a metodika

V období leden až listopad 2002 jsme vyšetřili celkem 9 pilotů, 4 příslušníky řízení letového provozu (ŘLP) a 1 parašutistu. Ve všech případech se jednalo o hypertoniky, kterým byla nasazena nová léčba, nebo předchozí změněna na jinou monoterapii, dvojkombinaci či trojkombinaci. Z přidružených onemocnění byla přítomna jen hyperlipoproteinémie. Nikdo netrpěl diabetem, byla vyloučena ICHS, hepatopatie, nefropatie či jiné závažné komorbidity. U všech jedinců byla diagnostikována esenciální hypertenze I. st. podle WHO mírného až středně těžkého stupně. Za kritérium dobře kontrolované hypertenze jsme považovali hodnoty arteriálního TK v klidu vleže nižší než 140/90 mm Hg. Sekundární hypertenze byla vyloučena předchozím vyšetřením, většinou v průběhu hospitalizace.

Za různě dlouhou dobu od zahájení léčby nebo její změny byli všichni odesláni internistou na oddělení funkční diagnostiky k provedení Shellongova testu v modifikaci podle Thulesia. Test je používán jako screeningový, k detekci významného hypotenzivního účinku farmak v aktivní ortostáze. Po 8 minutách vleže, v klidu, většinou v dopoledních hodinách byl změřen bazální TK a TF, v deváté minutě byli pacienti vyzváni k elevaci dolních končetin do úhlu 90 st. po dobu jedné minuty. V desáté minutě se rychle postavili vedle lůžka a ve 3 po sobě jdoucích minutových intervalech jsme měřili změnu sTK a TF proti hodnotě v klidu vleže. Hodnoty pak byly zanášeny do grafu a vyhodnoceny podle dané metodiky. Thulesius rozeznává celkem 4 typy patologické reakce kardiovaskulárního systému na aktivní ortostázu. **Typ I** – jsou nemocní

s řídce se vyskytující hypertenzní reakcí (stoupá TK i TF), **typ II** – představuje sympatikotonní reakci, tj. výrazné zrychlení TF a významný pokles TK, což je kvalifikováno jako projev ortostatické hypotenze. **Typ IIa** s malým vzestupem TF při značném poklesu TK se hodnotí jako hypostatická forma ortostatické poruchy. Konečně **typ 3** – jsou nemocní s vazovagální reakcí, tzn. poklesem TK i TF. Samozřejmě jsme si všímali úrovně dostatečné kontroly hypertenze po zahájení léčby a doby uplynulé od jejího nasazení až k provedení testu. V neposlední řadě jsme přihlíželi i ke druhu aplikovaného antihypertenziva v monoterapii či v kombinacích vzhledem k různému nástupu plného účinku farmaka. Právě zjištění, že sice většina z nich nevyvolává ortostatickou hypotenzi, ale obraz nedostatečně kontrolované hypertenze v době provádění testu nás vedly k zamyšlení, analýze a pokusu o zjištění příčinných souvislostí z pohledu klinické kardiologie.

Výsledky

Soubor a základní data testovaných jedinců jsou přehledně zobrazeny v tabulce 1. Jak je vidět, jednalo se většinou o civilní letce, dále příslušníky z řad orgánů řízení letového provozu a jednoho parašutistu. K testování byli jednotlivci odesíláni za různé dlouhou dobu od zahájení léčby s minimem 5 dní a maximem 48 dní. Průměr činil tedy 16,5 dne což znamená, že 10 z nich, tj. 71 %, bylo odesláno k vyšetření za kratší časový interval. Nepříjemným překvapením bylo, že u 12 sledovaných, tj. 86 %, byla hypertenze v době testování ještě nedostatečně kontrolovaná. V osmi případech se jednalo o monoterapii, u šesti stav vyžadoval použití dvojkombinace či trojkombinace. Jak je patrné, v léčbě hypertenze u létajícího personálu používáme již rutinně zástupce klasických 4 skupin antihypertenziv, tj. diuretika, betablokátory, Ca-antagonisty II. generace dihydropyridinových derivátů, fenyalkylaminů s prodlouženým účinkem a ACE-inhibitory, většinou s dlouhodobým účinkem. Ve čtyřech případech byl výsledek testu normální, 7krát odpovídal nález typu I, 1krát typu II, což je pozitivní výsledek, 1krát byla reakce typu IIa a 1krát typu III.

Diskuse

Názory na optimální způsob léčby arteriální hypertenze se neustále a rychle vyvíjejí v závislosti na stupni poznání problematiky, probíhajícího výzkumu a stále se rozšiřující palety nových a účinných skupin antihypertenzivních léků produkovaných farmaceutickými firmami. Nejde jen o to, do

Tabulka I

Pacient	Profese	Medikace	Počet dnů	Výsledek testu	Kontrola TK	Pozn.
V. K.	ŘLP	Betaloc SR 200 mg	10	I. typ	Nedostatečná	
A. K.	OP	Tritace 5 mg, Isoptin SR 240, Moduretic	14	IIa typ	Nedostatečná	
J. H.	DP	Moduretic	5	I. typ	Nedostatečná	
J. Z.	VP	Betaloc SR 200 mg, Moduretic	8	*N	Dostatečná	
S. M.	ŘLP	Lomir 2,5 mg, Accupro 10 mg	30	I. typ	Nedostatečná	
D. Š.	OP	Hydrochlorothiazid	6	*N	Nedostatečná	
V. S.	PARA	Hydrochlorothiazid, Lusopress	8	I. typ	Nedostatečná	
P. S.	OP	Betaloc SR 200 mg	10	I. typ	Nedostatečná	
B. S.	SP	Tritace 1,5 mg	14	*N	Nedostatečná	
M. Z.	ŘLP	Lokren 20 mg, Tritace 2,5 mg	21	I. typ	Nedostatečná	
J. D.	SP	Tritace 2,5 mg	31	II. typ	Dostatečná	Pozitivní
J. O.	ŘLP	Moduretic	12	III. typ	Nedostatečná	
M. F.	SP	Prestarium 4 mg	48	I. typ	Nedostatečná	
O. H.	SP	Betaloc SR 200 mg	14	*N	Nedostatečná	

Vysvětlivky: DP – dopravní pilot, OP – obchodní pilot, SP – soukromý pilot, VP – vojenský pilot, ŘLP – řízení letového provozu, PARA – parašutista

*N – normální reakce K-V systému

jaké míry se podaří krevní tlak snížit, ale zajímají nás další výhody zaváděných farmak, jako je např. vliv na hypertrofii levé komory srdeční, cévní stěnu, vztah k manifestaci endoteliální dysfunkce, ovlivnění mikroalbuminurie apod. Problematika je dnes více komplexní, neléčíme vysoký krevní tlak, ale pacienta jako takového. Je nutno tedy vzít v úvahu i další přítomné rizikové faktory, již koexistující onemocnění a samozřejmě specifické vlivy, jako je např. letecký stres, včetně vlivu přetížení na kardiovaskulární systém.

Doposud se hodnotila antihypertenziva podle intenzity účinku a snášenlivosti léku. V poslední době se však zdůrazňuje trvání účinku a jeho vyrovnanost po celých 24 hodin, protože i kolísání arteriálního tlaku u léčených hypertoniků je rizikové. Významný je nejen nástup účinku, ale i tzv. plný účinek léku, který se dostavuje a podstatnou měrou se také liší v závislosti na příslušnosti k určité skupině antihypertenziv. Cílem účinné léčby hypertenze je zajištění kontroly zvýšených hodnot krevního tlaku nejen v době návštěvy pacienta v ordinaci, ale i v průběhu celého dne i noci a zejména pak v časných ranních hodinách po probuzení. Je totiž známo, že výskyt infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti i cévních mozkových příhod je nejvyšší právě

v této době. Souvisí to s rychlým vzestupem plazmatických koncentrací katecholaminů, zvýšenou agregabilitou krevních destiček a nízkou hladinou inhibitorů plazminogenového aktivátoru, což v celkovém důsledku zvyšuje pohotovost k trombogenezi a náchylnost k trombóze. Ukazuje se totiž, že kolísání TK během dne představuje další „rizikový“ faktor. Proto již v roce 1988 doporučil FDA (Americký federální úřad pro kontrolu léčiv) používání tzv. „Through/Peak Ratio“ poměru při hodnocení účinnosti antihypertenziv. V praxi to znamená poměr antihypertenzivního účinku léku na konci dávkovacího intervalu (through účinek), jež by měl činit 50–66 % účinku dosaženého na vrcholu účinku (peak efekt). T/P poměr tedy vyjadřuje, do jaké míry je snížení krevního tlaku na konci dávkovacího období úměrné snížení krevního tlaku na vrcholu jeho účinku po podání (12). Nástup účinku léku po jeho podání se bohužel diametrálně liší nejen mezi jednotlivými skupinami antihypertenziv, ale i uvnitř skupiny samé. Metoda jako taková má na druhé straně také některé nedostatky. Problémem je výpočet poměru, např. u retardovaných forem, k nepřesnostem může dojít i tím, že nikdy nelze přesně říci, kdy má určité farmakum svůj „peak“. Stejně tak zavádějící mohou být i údaje získané u tzv.

non-respondentů, kterých bývá 20–70 %. Bohužel není v současnosti ani možné porovnat T/P poměry různých antihypertenziv na podkladě zveřejněných prací. Přesnější údaje jsou známy jen u některých preparátů. Pro klinickou praxi je však významné zdůraznit nutnost měření krevního tlaku na konci dávkovacího období. Předpokládá to však upozornit pacienta, aby vzal svůj lék až po ambulantní kontrole. T/P poměr však není samozřejmě hlavním kritériem účinku antihypertenzivní léčby. Důležitější bude např. i hodnocení ovlivnění orgánových změn. Nejdůležitějším kritériem zůstává však nadále vliv léčby antihypertenzivy na kardiovaskulární a cerebrovaskulární mortalitu a morbiditu, což potvrzují již provedené retrospektivní i prospektivní studie. Kromě zmíněné problematiky jedné z možností hodnocení účinnosti léčby hypertenze jsou zde i další aspekty vhodné našeho zřetele.

Panuje všeobecná shoda v tom, že léčbu hypertenze zahajujeme pokud možno monoterapií, začínáme dávkou nižší, v průběhu několika týdnů buď dávku podle reakce pacienta a hodnot krevního tlaku zvýšíme, nebo zvážíme léčbu v kombinaci až do dosažení dobré kontroly hypertenze (6). Z tohoto pohledu je nutno brát v úvahu, že různá antihypertenziva dosahují plného léčebného účinku za různě dlouhou dobu. Tak např. diuretika snižují krevní tlak po předchozí redukci objemu extracelulární tekutiny, který bývá zvýšený až u 42 % hypertoniků, navíc snižují periferní rezistenci, stimulují natriurézu, snižují koncentraci sodíku ve stěně cévní, indukují lokální vazodilatátory, jako je prostacyklin, kininy. S nízkými dávkami thiazidů či v kombinaci s amiloridem tak budeme úspěšni s diuretickou léčbou asi u 40–50 % pacientů (2, 4). Výhodou je, že prakticky nevedou k ortostatické hypotenzi (2). Je to způsobeno i tím, že k poklesu extracelulární tekutiny a ke kontrakci intravaskulárního objemu dochází postupně v horizontu několika týdnů. Klíčovým faktorem jsou hemodynamické změny. Časně klesá minutový srdeční výdej, zvyšuje se plazmatická reninová aktivita i výdej aldosteronu. Dochází ke ztrátě 2–3 kg tělesné hmotnosti, po několika týdnech tento účinek ustává, zároveň dochází k poklesu periferního cévního odporu (8). Ten je charakteristickou známkou dlouhodobé efektivní léčby diuretiky.

Další běžně používanou skupinu antihypertenziv představují betablokátory, dnes již jen kardioselektivní, u létajcích především propranolol a betaxolol, tedy preparáty s dlouhodobým účinkem. Tím, že je lék užíván jednou denně, zvyšuje se tak i adherence pacienta k léčbě. Všeobecně se udává, že plného antihypertenzivního účinku se dosahuje za 2–3 týdny po zahájení léčby (8). Borchard dokonce uvádí, že účinek betablokátorů plynule stoupá

během prvních 2–4 týdnů léčby, pak dosáhne ustálené hladiny (1).

Také v praxi často používaná skupina kalciových antagonistů byla zastoupena u našeho souboru zástupci tzv. IIb generace dihydropyridinových derivátů, tj. isradipinem a nitrendipinem a verapamilem v jeho retardované formě, který náleží k fanylalkylaminům, tedy IIa generaci, pokud jde o klasifikační hledisko (14). Z hlediska chemické struktury jde o velmi heterogenní skupinu. Krevní tlak snižují především systémovou vazodilatací. Nevyvolávají ortostatickou hypotenzi, nepodporují sklon k retenci sodíku a vody, neovlivňují negativně metabolismus lipidů a glycidů, nevedou k bronchokonstrikci, příznivě ovlivňují regresi hypertrofie LK srdeční, průtok krve ledvinou a periferním řečištěm (11). V léčbě hypertenze jsou dnes preferovány především preparáty s prodlouženým účinkem, jako např. již zmíněný verapamil. Studie, jako např. INSIGHT, STOP-HYPERTENSION - 2, DAVID II, SYST-EUR, prokázaly rovnocennou účinnost dlouhodobě působících kalciových antagonistů s betablokátory i diuretiky v ovlivnění kardiovaskulární morbidity i mortality (6, 11). Za jeden z hlavních rizikových faktorů ovlivňujících celkovou mortalitu i morbiditu je považována hypertrofie LK srdeční. Antagonisté kalcia zmenšují masu levé komory až o 9 % ve srovnání se 7 % u diuretik, 6 % u betablokátorů a 13 % u ACE-inhibitorů. Verapamil navíc redukoval masu LK více než nifedipin, nitrendipin nebo nicardipin. V případě námi používaných kalciových antagonistů ze skupiny IIb již sám výrobce proklamuje, že plného účinku dosahuje isradipin až po 4 týdnech od zahájení léčby. Nitrendipin má navíc podobný hemodynamický profil jako nifedipin (9). Ve srovnání s typickým zástupcem tzv. III. generace dihydropyridinových derivátů amlodipinem, který má T/P poměr až 69 %, felodipin, představitel II. generace, jen 36 %. Nabízí se tedy racionální důvod brát i tuto skutečnost v úvahu při volbě preparátu. Navíc u amlodipinu se vytváří ustálená hladina již za 7–8 dnů po zahájení léčby (7).

Ze skupiny ACE-inhibitorů používáme především přípravky s dlouhodobým působením, např. ramipril, quinapril a perindopril. Jednotlivá farmaka se liší jak T/P poměrem, tak dobou do dosažení plného léčebného účinku. T/P poměr quinaprilu je udáván kolem 50 %, ramiprilu mezi 50–60 %, ale u perindoprilu až 100 % (10, 11, 13). Plného účinku dosahuje ramipril a quinapril podle některých za 8–10 dnů (6), podle jiných v průběhu 2–6 týdnů (3, 5, 10). U perindoprilu dosahuje 65 % za 10 dní, 78 % za měsíc a plného účinku dokonce až za 3 měsíce (10).

Můžeme tedy shrnout, že ve snaze zkrátit interval mezi zahájením léčby a okamžikem testování,

během kterého jsou příslušníci létajícího personálu dočasně neschopni letecké služby, se jak vidět dopouštíme neúmyslně pochybení proti poznatkům farmakokinetiky i farmakodynamiky léků i principům klinické kardiologie. Až provádění Shellongova testu na našem oddělení odhalilo výše uvedené skutečnosti, přičemž to nijak podstatně neovlivnilo výsledek testu. Je ale patrné, že testování (vyšetřování) příslušníků létajícího personálu výše uvedenou metodikou s ještě nedostatečně kontrolovanou hypertenzí pozbývá tak svého smyslu.

Ve světle uvedených skutečností a v souladu se současnými poznatky se autoři tudíž domnívají, že je na místě revize Metodického nařízení č. 1/2002 s cílem všeobecně prodloužit interval od zahájení léčby až po testování účinnosti léčby. Pak lze také objektivně hodnotit event. hypotenzivní vliv aplikovaných antihypertenziv na kardiovaskulární systém v aktivní ortostáze. Rovněž se přimlouvají za sjednocení názorů na vhodná a méně vhodná antihypertenziva používaná v každodenní letecké lékařské praxi.

Literatura

1. BORCHARD, U. Blokátory beta-receptorů. *Klinika a praxe*. Praha, 1997. s. 47.
2. DZÚRIK, R. – DZÚRIKOVÁ, V. *Diuretická léčba*. Martin, 1981. 2. vyd. s. 94–96.
3. DZÚRIK, R. – OKŠA, A. – SPUSTOVÁ, V. Farmakodynamika inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI). *Vnitř. Lék.*, 1996, roč. 42, č. 2, s. 93–97.
4. DZÚRIK, R. – SPUSTOVÁ, V. – ÁGHOVÁ, J. Diuretika v léčbě hypertenze. *Vnitř. Lék.*, 1996, roč. 42, s. 106–109.
5. HORKÝ, K. Užití inhibitorů angiotenzin I konvertujícího enzymu (ACEI) v léčbě arteriální hypertenze. *Vnitř. Lék.*, 1996, roč. 42, č. 2, s. 110–113.
6. HORKÝ, K., et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze (verze 2000). *Cor et Vasa*, 2001, vol. 43, no. 1: Kardio, K 6–K 15.
7. HRADEC, J. Captopril a jiné inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) v léčbě hypertenze. *Vnitř. Lék.*, 1995, roč. 41, č. 5, s. 336–339.
8. HRNČIAR, J. – HRNČIAROVÁ, M. – JAKUBÍKOVÁ, K. Miesto Ca-inhibitorov v liečbe arteriálnej hypertenzie. *Vnitř. Lék.*, 1997, roč. 43, č. 2, s. 74–80.
9. KORDAČ, V., et al. *Vnitřní lékařství I*. 2. vyd. Praha, Avicenum, 1988. 499 s.
10. MAYER, O.: Farmakokinetika a farmakodynamika blokátorů kalciového kanálu. *Vnitř. Lék.*, 1955, roč. 41, č. 3, s. 164–166.
11. MAYER, O. Antagonisté kalciového kanálu v léčbě hypertenze a ICHS. *Čas. Lék. čes.*, 1998, roč. 137, no. 7, p. 216–219.
12. OPIE, L.H. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors. The Advance Continues. 3rd ed. Author's Publishing House, New York, University of Cape Town Press, 1999. 275 p.
13. SIEGLOVÁ, J. – FIŠER, B. – DUŠEK, J. 24hodinové ambulantní monitorování krevního tlaku u nemocných s esenciální hypertenzí: účinnost léčby enalaprilem. *Vnitř. Lék.*, 1996, roč. 42, č. 2, s. 98–101.
14. TOYO-OKA, T. – NAYLER, W.G. Third Generation Calcium Entry Blockers. *Blood Pressure*, 1996, vol. 5, p. 206–208.
15. WIDIMSKÝ, J. Posuzování účinnosti antihypertenzní léčby. Je posuzování T-P poměru rozhodující? *Vnitř. Lék.*, 42, 1996, č. 2, s. 102–105.
16. WIDIMSKÝ, J. – FEDELEŠOVÁ, V. – UHLÍŘ, O. 24 hodinová účinnost a snášenlivost inhibitoru ACE perindoprilu (Prestarium) v léčbě mírné až středně těžké hypertenze. Jednoroční česká a slovenská studie. *Vnitř. Lék.*, 41, 1995, č. 7, s. 441–444.

Korespondence: Pplk. MUDr. Miroslav Rada
Ústav leteckého zdravotnictví
Gen. Píky I
160 41 Praha 6
e-mail: rada@ms.anet.cz

Do redakce došlo 21. 1. 2003