

## ***Kazuistika č. 17***

### **Pacientka s Gitelmanovým syndromem**

#### **Autoři:**

PharmDr. Josef Vaníček<sup>1\*</sup>, MUDr. Jan Nedvídek<sup>2</sup>

#### **Pracoviště:**

<sup>1</sup> Lékárna Sluníčko, s. r. o., Liberec

<sup>2</sup> Oddělení všeobecné interny, Krajská nemocnice Liberec

\* e-mail: pepa.vanicek@gmail.com

#### **Souhrn:**

V kazuistice je popisována pacientka se vzácnou, autozomálně recesivně dědičnou renální tubulopatií – Gitelmanovým syndromem. Jeho prevalence je asi 25 na milion obyvatel (1). Přestože kazuistika představuje velmi vzácnou diagnózu, lze ji využít ke studiu funkcí ledvin a metabolismu minerálů. V kazuistice je řešeno zvládnání dlouhodobého stavu hluboké hypokalémie s nutností chronické suplementace draslíkem, současně je sumarizován význam draslíku v organismu, projevy hypokalémie a hyperkalémie, hypo-/hyperkalemizující léčiva, vztah hladiny draslíku ke glukózovému metabolismu a ovlivnění hladin ostatních plazmatických minerálů. Mezi řešenými problémy je i otázka zajištění léčiv nedostupných na českém trhu.

#### **Cíl:**

Cílem kazuistiky je na praktickém příkladu ukázat farmakologický management opakovaných hypokalemií u pacientky s diagnostikovaným Gitelmanovým syndromem, netolerující běžně dostupné suplementy draslíku.

#### **Klíčová slova:**

Gitelmanův syndrom – dospělý – draslík – suplementace – nežádoucí účinky – nemocnice.

#### **Charakteristika pacienta:**

Žena, 61 let.

**Rodinná anamnéza:**

1 bratr – geneticky rovněž Gitelmanův syndrom, klinicky lehčí průběh – stačí běžné dávky draslíku. I její dcera geneticky pozitivní, ale zatím bez klinických projevů, kontrolována. Matka zamřela mladá, zřejmě na pneumonii. Ostatní onemocnění bez vztahu k pozorované nemoci.

**Osobní anamnéza:**

- Potíže od roku 1981 po gynekologické operaci, extrémní hypokalémie (kolem 1,0 mmol/l) s téměř fatálními důsledky.
- V témže roce byla pacientce v IKEMu stanovena diagnóza Bartterův syndrom, která byla po letech na základě genetického vyšetření ve Všeobecné fakultní nemocnici překlasifikována na Gitelmanův syndrom.
- Pro opakované záchvaty hypokalémií byla trvale intenzivně léčena.
- 1996 cholecystektomie.
- Řadu let léčena pro hypotyreózu.

**Rizikové faktory:**

Nekouří, nepije.

**Pracovně-sociální anamnéza:**

Střední průmyslová škola stavební s maturitou, celý život pracovala jako referentka na městském úřadě.

Vdaná, vyhovující bydlení.

**Alergická anamnéza:**

Mesocain, pyly, trávy.

**Léková anamnéza, její vývoj a průběh onemocnění:**

Pacientka musela pro udržení přijatelných hodnot kalémie perorálně přijímat alespoň 5–6 g KCl za den. Během let vyzkoušela prakticky všechny na našem trhu dostupné preparáty používané k substituci draslíku, nedařilo se ale jimi substituovat hypokalémii z důvodu opakovaného zvracení po podání tablet. V takto vysokých dávkách prokazatelně snášela pouze KCl–retard Hausmann drg.

**Nynější stav medikace:**

Verospiron 100 mg tbl.	1–0–1
Amiclaran 5 mg tbl.	1–0–0
KCl-retard Hausmann drg.	3–3–3
Magne B <sub>6</sub> tbl.	1–1–1
Aulin 100 mg tbl.	1–0–1, při bolestech
Letrox 100 µg tbl.	1–0–0

**Diagnóza:**

N158 – Jiná určená tubulo-intersticiální onemocnění ledvin, Gitelmanův syndrom.

---

**Otázka č. 1**

*Co je to Gitelmanův syndrom a čím se vyznačuje?*

**Odpověď:**

Gitelmanův syndrom (1,2) je familiární hypokalémie-hypomagnezémie, vzácná autozomálně recesivně dědičná tubulopatie. Je rovněž přítomna hypokalciurie, metabolická alkalóza, obvykle není hypertenze. Příznaky jsou svalová slabost, křeče, tetanie, vyskytuje se fenotypově různá závažnost.

Pojem dědičné tubulopatie zahrnuje rozdílné poruchy renálního transportu elektrolytů. Do jedné ze skupin těchto poruch patří též tzv. Bartterův, resp. Gitelmanův syndrom. Obě varianty jsou autozomálně recesivně dědičné a mají podobné charakteristické klinické projevy. Bartterův syndrom je klasifikován do 3 genetických skupin: 1. mutace genu kódujícího renální furosemid-senzitivní Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> kontrtransportér (NKCC2, SLC12A1), 2. mutace genu kódujícího ATP-senzitivní kanál K (ROMK, KCNJ1), 3. delece/mutace genu kódujícího renální chloridový kanál (ClC-Kb, CLCNKB), též označovaný jako tzv. klasický Bartterův syndrom. Klasický Bartterův syndrom se klinicky vyznačuje výskytem hypotenze, laboratorně normální hladinou hořčiku, metabolickou hypokalemickou alkalózou se ztrátou solí a zejména pak hyper-/normokalciurií. Variantou Bartterova syndromu v širším slova smyslu je Gitelmanův syndrom, který byl prvně popsán v roce 1966 Hillelem Gitelmanem. Tento typ dědičného renálního tubulárního defektu vzniká na podkladě mutace genu (SLC12A3) pro thiazid-senzitivní Na<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> kontrtransportér (NCTT) distálního ledvinného tubulu. Klinicky se potom Gitelmanův syndrom podobá situaci, která by nastala po cca 500 mg dávce hydrochlorothiazidu.

## Otázka č. 2

Jaké jsou na našem trhu dostupné preparáty používané k substituci draslíku? Jak se liší od KCl-retard Hausmann drg.?

### Odpověď:

Preparátů používaných k suplementaci draslíku je v ČR **registrováno** několik, liší se zastoupením draslíku i cenou (prodejní ceny z poloviny roku 2011).

<i>Obchodní název</i>	<i>Účinná látka</i>	<i>Léková forma</i>	<i>Dávka/tableta</i>	<i>Cena (velikost balení)</i>
<b>Kalium chloratum Biomedica tbl.</b>	kalii chloridum	potahované tablety	500 mg	43,60 Kč (100 tbl.)
<b>Kalnormin 1 g tbl.</b>	kalii chloridum	tableta s prodlouženým uvolňováním	1000 mg	21,30 Kč (30 tbl.)
<b>Cardilan tbl.</b>	kalii hydrogenoaspartas hemihydricus + magnesii hydrogenoaspartas tetrahydricus	neobalené tablety	175 mg 175 mg	76,20 Kč (100 tbl.)

U pacientky byly v průběhu léčby vyzkoušeny všechny uvedené preparáty, žádný z nich ale nebyl tolerován (nauzea, zvracení). Proto byl vyzkoušen i v ČR **neregistrovaný** léčivý přípravek KCl-retard Hausmann drg., který snáší bez trávicích obtíží. V tabulce je pro srovnání uvedena charakteristika tohoto preparátu, který jí je dovážen ze Švýcarska, léčba stojí ročně kolem 40 000 Kč.

<i>Obchodní název</i>	<i>Účinná látka</i>	<i>Léková forma</i>	<i>Dávka/tableta</i>	<i>Cena (velikost balení)</i>
<b>Kalium Hausmann KCL-retard, drg.</b>	kalii chloridum	tableta s prodlouženým uvolňováním	745,5 mg	7,44 €, 180 Kč (40 drg.) 31,19 €, 755 Kč (200 drg.)

### Otázka č. 3

*Jaký je význam draslíku v organismu?*

#### **Odpověď:**

Draslík (2) jako hlavní intracelulární kationt je v těle zastoupen v množství 100–150 g, přičemž jeho množství závisí především na podílu aktivní tělesné hmoty. Jeho rozložení v organismu je významně posunuto na stranu intracelulární, extracelulárně nacházíme pouze okolo 2 % z celkového množství draslíku v organismu. Společně s fosfáty i bílkovinou se významně podílí na udržení osmotického tlaku buňky.

Jeho intracelulární koncentrace není ve všech tkáních stejná, zatímco v erytrocytu se pohybuje okolo 85 mmol/l, ve svalech, které tvoří významný podíl buněčné hmoty, dosahuje koncentrace draslíku hodnot téměř dvojnásobných 150 mmol/l. Intravazální podíl draslíku na celkovém zastoupení v organismu není nijak významný, přesto je sledování sérové koncentrace draslíku velmi citlivým parametrem řady funkcí.

Intracelulární zásobu draslíku zvyšuje anaboličká fáze, růst, rekonvalescence, zvrát katabolizmu v anaboličskou fázi, úprava pH ze strany kyselá k normě či na stranu zásaditou. Občas se ale zapomíná, že intracelulární draslík je iontem, který je důležitý při tvorbě i rozpadu makroergních fosfátových vazeb, kdy hlavním představitelem je adenzinotriposfát (ATP).

Gradient iontů  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  mezi intra- a extracelulárním prostorem je udržován aktivním antiportem 3 iontů  $\text{Na}^+$  do extracelulárního prostoru a 2 iontů  $\text{K}^+$  do nitra buňky v jednom kroku za spotřebování energie získané z 1 molekuly ATP prostřednictvím transmembránového proteinu s enzymovou aktivitou (Na-K-ATPázy). Tato energeticky náročná aktivita je základním principem tvorby membránového potenciálu, který polarizuje vnitřek buňky oproti extracelulárnímu prostoru. To umožňuje a řídí celou řadu dějů na buněčné membráně (transport iontů, přenos vzruchu, exkrece hormonů a neurotransmiterů apod.). Podrobněji v učebnicích fyziologie člověka. (12)

V organismu probíhá regulace koncentrace draslíku dvojího typu – rychlá a pomalá. Zatímco na rychlé regulaci a přerozdělení draslíku mezi extracelulárním a intracelulárním prostorem se podílí inzulin s glukózou, za pomalou regulaci jsou zodpovědné ledviny a účinek hormonu aldosteronu, který ovlivňuje zpětnou resorpci sodíku (zvýšená resorpce sodíku je kompenzována zvýšenými ztrátami draslíku ledvinou a naopak).

#### Otázka č. 4

*Jaké jsou nežádoucí účinky vysokých dávek draslíku?*

#### Odpověď:

Parenterálně navozená hyperkalémie snižuje gradient draslíku mezi intra- a extracelulárním prostředím, což se nejprve projevuje zvýšením dráždivosti (klidový membránový potenciál je blíže prahovému), potom při dalším růstu plazmatické koncentrace draslíku nastává blok napětově řízených  $\text{Na}^+$ -kanálů a snížení dráždivosti, což vede ke komorovým fibrilacím až zástavě srdce v diastole. Dalšími projevy jsou parestézie, svalové záškuby a slabost.

Perorálně podávaný draslík kromě rizika navození hyperkalémie též dráždí sliznici GIT (nauzea, zvracení, flatulence, bolest břicha, průjem, ojediněle krvácení a ulcerace), doporučuje se proto podávat během jídla/po jídle. Tablety se nemají kousat, pouze spolknout a zapít. Tato doporučení platí zvláště pro potahované tablety Kalium chloratum Biomedica, u kterých by se porušila potahová vrstva a pro tablety Kalnorminu s prodlouženým uvolňováním.

#### Otázka č. 5

*Jaké jsou projevy hypokalémie? Jak může nízká hladina draslíku ovlivnit metabolismus?*

#### Odpověď:

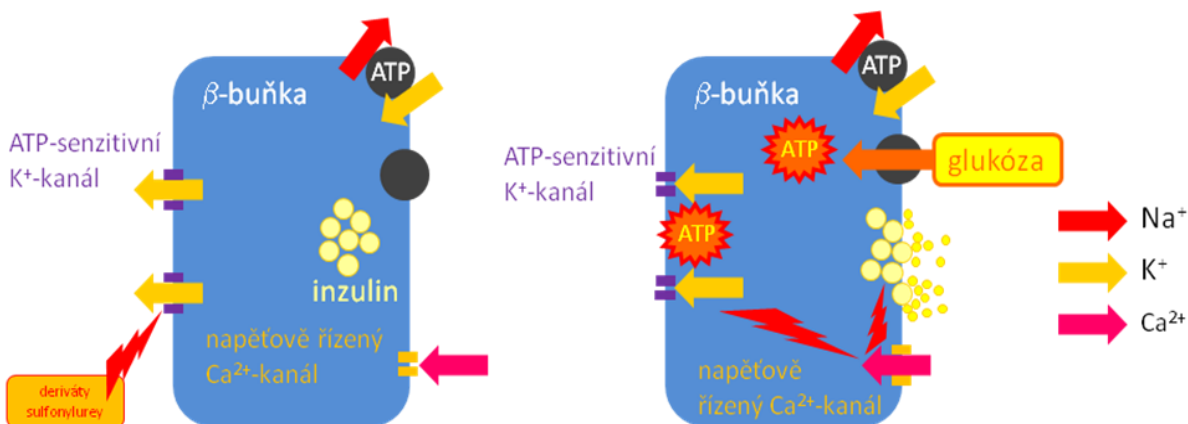
Jako normokalémie se označuje plazmatická hladina draslíku v rozmezí 3,8–5,0 mmol/l. (3, 4)

Akutně pokleslá hladina draslíku může vést ke kardiálním příznakům, jako jsou poruchy vedení a rytmu srdce, supraventrikulární a komorové extrasystoly, rizikem je kalémie  $< 3$  mmol/l. Dále mohou být pozorovány neuromuskulární příznaky, např.: svalová slabost až paralýza včetně postižení respiračního svalstva se vznikem respirační insuficience.

Dysfunkce hladkého svalstva vede k obstipaci až paralytickému ileu, při kalémii  $< 2$  mmol/l může v důsledku nedostatečné vazodilatační odpovědi na námahu dojít k ischemii svalů s následnou rhabdomyolýzou. Podkladem popsaných příznaků je hypokalémií navozená dysbalance draslíku mezi intra- a extracelulárním prostorem. Tento stav přímo ovlivňuje přenos vzruchu a akční potenciál v axonu a šíření vzruchu na nervosvalové ploténce (v obou případech je jedná o antiport  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , v axonu Na-K-ATPáza, v nervosvalové ploténce nikotinový receptor –  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -kanál aktivovaný acetylcholinem). (7)

Mezi projevy chronické hypokalémie patří ovlivnění metabolismu. Hypokalémie inhibuje uvolňování inzulínu z  $\beta$ -buněk Langerhansových ostrůvků. Vstup draslíku do buněk stimuluje (a

extracelulární kalium snižuje) zejména inzulin a katecholaminy (adrenergní  $\beta_2$ -receptor), v obou případech prostřednictvím stimulace Na-K-ATPázy. (8)



Svým vlivem na metabolismus bílkovin je chronická hypokalémie příčinou poruch růstu. Dále má chronická hypokalémie vliv na renální funkce. Může se objevit až kaliopenická nefropatie a snížení koncentrační schopnosti ledvin (polyurie, polydipsie). Z endokrinních projevů je to snížená tvorba aldosteronu a inzulinu a zvýšená tvorba reninu.

Na hodnotu kalémie má velký vliv pH organismu. Mění se o zhruba 0,5 až 0,6 mmol/l při změně pH asi o 0,1! Snížení pH plazmy (okyselení) způsobuje hyperkalémii, naopak alkalizace vyvolává hypokalémii.

### Otázka č. 6

*Lze substituovat draslík i jinou cestou?*

### Odpověď:

Jak již bylo výše zmíněno draslík lze substituovat i parenterálně. K tomuto účelu je možné použít injekční formy draslíku např. Kalium Chloratum 7,5% inj. Při jeho aplikaci je nutné postupovat dle Souhrnu údajů o přípravku, tj. dávkovat individuálně podle aktuální hodnoty kalémie. Parenterální aplikace draslíku vyžaduje velké opatrnosti kvůli nebezpečí vzniku hyperkalémie. Podle aktuální hodnoty kalémie a tělesné hmotnosti nemocného vypočtená dávka Kalium chloratum 7,5% inj. se podává vždy v roztoku glukózy nebo fyziologickém roztoku, nikdy samostatně, za kontroly EKG, rychlostí nepřesahující 20 mmol za hodinu. Koncentrace kalia v infuzi nemá přesáhnout 40 mmol/l. Jelikož se v této kazuistice jedná o nutnost dlouhodobé suplementace draslíku, není tato cesta podání považována (i vzhledem hrozícímu riziku předávkování) za vhodnou.

Hypokalémie se vzácně se vyskytující acidózou může být s výhodou suplementována solemi draslíku se slabými kyselinami, které ve vodném prostředí hydrolyzují za vzniku slabě bazických roztoků (hydrogenuhlíčan draselný, citrát draselný). (10)

#### **Otázka č. 7**

*Jaký je vzájemný vztah hladin draslíku a hořčíku?*

#### **Odpověď:**

Zajímavé výsledky vztahů jednotlivých minerálů uvnitř buňky poskytuje chemická analýza intracelulární tekutiny: „*Hořčík má draslík šetřící účinek a je to úměrně limitní ion pro transport draslíku. V mnoha případech, je-li nízký hořčík, je nízký i draslík. Je-li hořčík na mezní hodnotě (nízký) a vnitrobuněčný draslík je mimo rozpětí (vysoký), může se vyskytnout paradoxně vysoký poměr. Je nutné sledovat koncentrace a poměry jednotlivých individuálních prvků.*“ (3) Všeobecně lze ale říci, že hořčík je stejně jako draslík převážně intracelulárním iontem a že „putují“ a udržují svoje hladiny zřejmě podobnými mechanismy. Specifické transportní mechanismy hořčíku ale zatím nejsou detailně známy. (11)

Jiný zdroj popisuje vztah obou iontů takto: deficit hořčíku přispívá ke ztrátám draslíku. (13)

#### **Otázka č. 8**

*Která léčiva mohou způsobovat hypokalémii a která hyperkalemizují?*

#### **Odpověď:**

Hypokalemizující léčiva (4):

- kličková diuretika (furosemid blokuje sodno-draselno-chloridový kontrtransportér – NKCC, neresorbovaný draslík je ve zvýšené míře ztracen močí),
- thiazidová a sulfonamidová diuretika (ztráty draslíku jsou vyvolané dysbalancí sodíku po blokádě sodno-chloridového kotransportu – NCC),
- $\beta$ -sympatomimetika (bronchodilatancia, tokolytika, dekonstence stimuluje vstup draslíku do buněk),
- inzulin,
- alkalizující látky a léčiva (např. hydrogenuhlíčan sodný, citrát sodný, laktát sodný, trometamol),
- methylxantiny (theofylin, kofein – aktivují Na-K-ATPázu na bazolaterální straně tubulárních buněk a vazodilatací vyvolávají zvýšené prokrvení dřeně ledvin, které snižuje



efektivitu protiproudového koncentračního mechanismu v renálním intersticiu, to zvyšuje objem definitivní moči i ztráty draslíku) (8),

- aminoglykosidy, amfotericin B (tubulotoxický účinek),
- glukokortikoidy (mají částečně zachované mineralokortikoidní účinky, které se projevují retencí sodíku a ztrátami draslíku) (9),
- abúzus laxativ (ztráty draslíku stolicí).

Hyperkalemizující léčiva (4,14):

- chlorid draselný,
- kalium šetřící diuretika,
- ACE inhibitory,
- ARB (antagonisté AT<sub>1</sub>-receptoru),
- NSA (nesteroidní antiflogistika – omezují průtok krve ledvinou),
- β-sympatolytika,
- deficit inzulínu,
- okyselující látky a léčiva (např. acetazolamid, kyselina askorbová, chlorid amonný),
- heparin, nízkomolekulární hepariny (inhibice výdeje aldosteronu),
- cyklosporin,
- vysoké dávky trimetoprimu.

### **Otázka č. 9**

*Jak zajistit dostupnost v ČR neregistrovaných léčivých přípravků jako například v kazuistice zmiňované Amiclaran 5 mg tbl. a KCl-retard Hausmann drg.?*

### **Odpověď:**

Neregistrované léčivé přípravky je možné použít při splnění předpokladů vyjmenovaných v § 8, odstavci 3 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech:

- České republice není distribuován nebo není v oběhu registrovaný léčivý přípravek odpovídajícího složení nebo obdobných terapeutických vlastností,
- jde o léčivý přípravek již v zahraničí registrovaný, takový způsob je dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky, a nejde o léčivý přípravek obsahující geneticky modifikovaný organismus.

Odstavec 6 téhož paragrafu dále připouští užití neregistrovaného přípravku při předpokládaném nebo potvrzeném šíření původců onemocnění, toxinů, chemických látek nebo při předpokládané

nebo potvrzené radiační nehodě nebo havárii, které by mohly závažným způsobem ohrozit veřejné zdraví, a Ministerstvo zdravotnictví výjimečně dočasně vydá rozhodnutí.

§ 49 zákona o léčivech definuje tzv. **specifický léčebný program (SLP)**. V rámci něho Ministerstvo zdravotnictví vydává písemný souhlas s užitím neregistrovaného léčivého přípravku, uveřejňovaný prostřednictvím Věstníku nebo webových stránek Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Souhlas obsahuje:

- název použitého léčivého přípravku,
- výrobce léčivého přípravku (LP), příp. distributora nebo osobu dovážející LP z třetích zemí,
- skupinu pacientů, pro něž bude LP použit, a způsob jeho použití,
- způsob monitorování a vyhodnocování jakosti, bezpečnosti a účinnosti LP a terapeutického přínosu jeho použití,
- pracoviště, na nichž se léčebný program uskutečňuje,
- zdůvodnění léčebného programu.

Druhou možností je vyžádání **souhlasu s dovozem neregistrovaného léčivého přípravku** ze třetí země dle vyhlášky č. 229/2008 Sb., o výrobě a distribuci léčiv (§ 46).

Výroba přípravku Amiclaran 5 mg tbl. byla ukončena na přelomu roku 2005 a 2006. V praxi je pacientce amilorid připravován jako magistraliter přípravek v lékárně, 5 mg amiloridi hydrochloridum anhydricum v 1 tabletě odpovídá 5,68 mg amiloridi hydrochloridum dihydricum v 1 kapsli.

### **Diskuze a závěr:**

Přestože pacientka trpí vzácně se vyskytujícím onemocněním, které není bez léčebného zásahu dlouhodobě slučitelné se životem, jsou její hypokalemické stavy plně kompenzovány podáváním jediného tolerovaného léčivého přípravku s obsahem draslíku – KCl-retard Hausmann drg., zajišťovaného mimořádným dovozem ze zahraničí. Pacientka i přes svůj dědičně získaný handicap žije plnohodnotným životem. Kromě draslíku je z minerálů suplementovaný ještě hořčík, všechny důležité ukazatele (zejména kalémie, magnezémie a glykémie) jsou pravidelně kontrolovány a pohybují se ve fyziologických mezích, takže nedochází k popisovaným nežádoucím účinkům, které provázejí výkyvy jejich hodnot.

### **Poznámka:**

*Text řeší pouze některé z problémů, které mohou v souvislosti s uvedenou kazuistikou vyvstat.*

## Literatura:

1. Knoers, NV – Levtchenko, EN. Gitelman syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2008, vol. 3, no. 22.
2. Slováček, L. et al. Gitelmanův syndrom. *Interní Med.* 2006, č. 1, s. 33–35.
3. Wilhelm, Z. Co je dobré vědět o draslíku. *Prakt. lékařem.* 2006, č. 5, s. 236–238.
4. Tesař, V. Hypokalémie a hyperkalémie. *Postgraduální medicína*, 2010, č. 5. [online]. [citováno 2011-11-29]. Dostupné z: <<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/hypokalemie-a-hyperkalemie-451658>>.
5. Ryšavá, R. Hypokalémie. *Interní Med.* 2006, č. 9, s. 385–388.
6. *Vědecká analýza minerálů uvnitř buněk podložená důkazy.* [online]. [citováno 2011-12-02]. Dostupné z: <<http://www.ambulatorium.cz/pdf/mineraly-uvnitř-bunek.pdf>>.
7. Silbernagel, S. et al: *Atlas fyziologie člověka*. 6. vyd. Praha: Grada, 2004, 448 s.
8. Lüllmann, H. et al. *Farmakologie a toxikologie*. 15. vyd. Praha: Grada, 2004, 728 s.
9. Lincová, D. et al. *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. vyd. Praha: Galén, 2007, 672 s.
10. *Bilance a metabolismus draselného kationu.* [online]. [citováno 2012-02-02]. Dostupné z: <<http://oldweb.izip.cz/ds3/hypertext/AJDLB.htm>>.
11. Dai, LJ et al. Magnesium Transport in the Renal Distal Convulated Tubule. *Physiol Rev.* 2001, vol. 81, no. 1, p. 51–84.
12. Trojan, S. et al. *Lékařská fyziologie*. 4. vyd. Praha: Grada, 2003, 771 s.
13. Huang, CL – Kuo, E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007, vol. 18, no. 10, p. 2649–2652.
14. *Hyperkalemia due to.* [online]. citováno 2012-02-24]. Dostupné z: <<http://www.fpnotebook.com/renal/pharm/HyprklmDTMdctns.htm>>.

## Datum doručení kazuistiky do redakce:

2. prosince 2011.

## Datum přijetí kazuistiky k publikaci:

1. dubna 2012.

---

Pokud se odkazujete na odborné informace uvedené v tomto dokumentu, použijte prosím citaci v následujícím formátu:

PŘÍJMENÍ, Jméno autora. Název příspěvku: Podnázev příspěvku. *Název webové stránky* [druh nosiče]. Místo vydání: Nakladatel, Rok vydání [Datum citování, Čas citování]. Dostupnost a přístup. Vytvořeno v rámci projektu „Interaktivní dispenzační semináře“.

Děkujeme za respektování autorských práv.