

Spolupráce klinického farmaceuta, pediatra a neurologa u pacienta s farmakorezistentní epilepsií

Petra Thomson^{1,2}, Pavel Rozsival^{3,4}

¹Nemocniční lékárna, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

³Dětská klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁴Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Pacient s farmakorezistentní epilepsií v útlém věku představuje komplikovaný problém z hlediska interakcí řady užívaných léčiv, volby jejich správné dávky, vhodné lékové formy a možné potřeby off-label terapie nebo přípravy IPLP, jak dokladuje prezentovaná kazuistika pacienta.

Klíčová slova: farmakorezistentní epilepsie, klinická farmacie, lékové interakce, intoxikace, léková forma, magistraliter příprava, off-label použití.

Multidisciplinary team approach of paediatrician, neurologist and a clinical pharmacist in management of a paediatric patient with pharmaco-resistant epilepsy

Young patient suffering from pharmaco-resistant epilepsy poses a complicated case due to medication interactions, correct dose calculation, suitable drug formulation and need for off-label therapy or extemporaneous preparation, as shown in the presented patient case.

Keywords: pharmaco-resistant epilepsy, clinical pharmacy, drug interactions, intoxication, drug formulation, extemporaneous preparation, off-label use.

Použité zkratky

ACTH – adrenokortikotropní hormon

AST – aspartát aminotransferáza

EEG – elektroencefalografie

FN – fakultní nemocnice

i. v. – intravenózní

JIP – jednotka intenzivní péče

PEG – perkutánní endoskopická gastrostomie

SPC – souhrn údajů o přípravku

UPV – umělá plicní ventilace

ZZS – zdravotnická záchranná služba

Úvod

Pediatři a pacienti s farmakorezistentní epilepsií představují závažný problém pro klinické

lékaře i farmaceuty. Vzhledem k rezistenci základního onemocnění vyžadují kombinovanou antiepileptickou terapii i s novějšími antiepileptickými léčivými přípravky, což je první rizikový bod z hlediska možného vzniku nežádoucích účinků a interakcí. Další riziko vzniká při léčbě dětského pacienta, který vyžaduje vhodné lékové formy, mnohdy různé u jednotlivých léků, z čehož pramení nutnost s rodiči opakovaně probrat způsoby podávání léků. Pokud ani přes doporučené kombinace léčivých přípravků není epilepsie dobře kompenzována, vzniká potřeba indikace off-label léčby včetně přípravy IPLP, pokud není vhodný léčivý přípravek či jeho léková forma k dispozici. V takovém případě

jsou obvykle rizika a nežádoucí účinky málo dokumentovány a je nutné postupovat velmi obezřetně jak kvůli rizikům pro pacienta, tak i kvůli potenciálním rizikům, zejména legálním, pro klinický tým. Každý z těchto bodů je komentován na individuální kazuistice.

Anamnéza

Pacientem je chlapec narozený v roce 2012 ze 2. nekomplikovaného těhotenství, má zdravou sestru. Epilepsie se v rodině vyskytuje u matčiny matky. Porod nastal ve 40. týdnu těhotenství, spontánně, záhlavím, při vybavení byl pupečník kolem krku, ale bezprostřední poporodní adaptace byla dobrá, skóre dle Apgarové

9-10-10 bodů, porodní hmotnost byla 3 300 g, délka 50 cm, tj. potud vše v normě. Asi jednu hodinu po porodu se objevilo „zajímavé“ dýchání, bez poruchy prokrvení nebo saturace krve kyslíkem. Jeho frekvence se během prvních dní života postupně snižovala, nicméně dle doporučení neurologa byla provedena videoEEG monitorace ve FTN Praha, kde byl potvrzen epileptogenní původ a zahájena antiepileptická léčba.

Terapie antiepileptiky byla dle vývoje stavu postupně upravována. Již v průběhu prvního roku života byla patrná výrazná psychomotorická retardace a častá frekvence záchvatů, zejména ve spojení s respiračními infekcemi. Dle klinického a EEG obrazu bylo onemocnění zařazeno do okruhu závažných myoklonických epilepsií v časném věku (SMEI, severe myoclonic epilepsy of infancy), později byl geneticky potvrzen přesný typ, a to syndrom Dravetové. Ten je typický protrahovanými křečovými záchvaty ve spojení s horečnatým onemocněním i mimo nemoci. Onemocnění závažně postihuje všechny složky psychomotorického vývoje, má tendenci se zhoršovat, a tím je extrémně náročné pro pečující osoby i pro zdravotnický personál.

Základem terapie je valproát sodný a benzydiazepiny, avšak antiepileptika první linie nebývají často u pacientů se syndromem Dravetové dostačující. Jako adjunktní léčba se volí topiramát, levetiracetam, sole bromidů, případně ketogenní dieta s větší či menší úspěšností (1). Léčba stiripentolem v kombinaci s valproátem a klobazamem prokázala u syndromu Dravetové účinnost ve dvou randomizovaných kontrolovaných klinických hodnoceních u dětí. Nežádoucí účinky jako např. úbytek váhy či ztráta chuti k jídlu mohou být výsledkem inhibice cytochromu P450 stiripentolem, proto je vhodné dávky valproátu a klobazamu snížit, pokud je to možné. Některá jinak dobře účinná antiepileptika mají tendenci záchvaty zhoršovat a pacient by je neměl dostat (fenytoin, lamotrigin, gabapentin, vigabatrin, tiagabin, karbamazepin nebo analoga oxkarbazepin, či eslikarbazepin, vysoké dávky i.v. fenobarbitalu) (1, 2).

Základ pacientovy antiepileptické terapie tvoří v současnosti trojkombinace antiepileptik – stiripentol, valproát sodný, klobazam a memantin hydrochlorid. V minulosti u tohoto pacienta byl do terapie zařazen topiramát, ten byl však i přes titraci dávek pro malou tolerabilitu a zvýšený výskyt křečí vysazen, stejně jako další

Tab 1. Vstupní medikace 01/2014 (hmotnost 8,5 kg)

Diacomit 250 mg por plv sol	1–1–1 sáček s jídlem	stiripentol
Orfiril long 150 mg por cps pro	1/2–1 kapsle	valproát sodný
Frisium 10 mg por tbl nob	1/4–1/4 tablety	klobazam
Medrol 4 mg por tbl nob	2 tbl Po–St–Pá ráno	methyprednisolon
Kalium chloratum Biomedica 500 mg por tbl ent	1/4 tablety ráno s Medrolem	chlorid draselný
Helicid cps. magistraliter 2,5 mg	1 kapsle ráno s Medrolem	omeprazol
Vigantol por gtt sol	2 kapky denně	cholecalciferol

antiepileptikum levetiracetam. Při epileptických záchvatech je obvykle podán (nitrožilně do portakátré, který má trvale zaveden) midazolam a/nebo ketamin. V domácím prostředí je pohotovostně při záchvatech ordinován rektální roztok Diazepam desitin 5 mg. Je v trvalé péči rodičů a babičky, nicméně je velmi často a někdy též velmi dlouho hospitalizován, obvykle na pediatrické JIP.

Intervence 1 – nesprávně podávaný stiripentol

Na začátku roku 2014 byl chlapec přijat překladek ze spádové nemocnice pro opakované křečové stavy při probíhající infekci horních cest dýchacích. Tehdejší vstupní medikaci viz Tab. 1. Při kontrole předepsané terapie byla klinickým farmaceutem navržena změna ordinace, neboť rozbohem se sestrami a matkou bylo zjištěno, že je stiripentol podáván s mléčnou stravou. Tento lék je ve formě prášku, který se má rozpustit v tekutině a podávat s jídlem vzhledem k nestabilitě při styku se žaludeční kyselinou v prázdném žaludku. Stiripentol by dle výrobce neměl být podáván současně s mlékem nebo mléčnými výrobky (jogurt, čerstvé sýry atd.), perlivými nápoji, ovocnými šťávami nebo s jídlem a nápoji, které obsahují kofein nebo teofylin (3). U malých dětí je samozřejmě výhodné podávat léky spolu s dávkou stravy, neboť se tím dají vhodně zamaskovat, byla nicméně nutná úprava vzhledem k nutnosti zajistit správnou dostupnost a účinnost. Ačkoliv doporučení nepodávat stiripentol s mléčnými výrobky není podloženo důkazy, je vhodnější minimalizovat riziko a držet se doporučení výrobce kvůli možné tvorbě komplexů stiripentolu. Účinnost navíc může touto interakcí s potravou být snížena a zde dávka stiripentolu převyšuje doporučenou maximální denní dávku 50 mg/kg/den, a tím více hrozí riziko nežádoucích účinků. Nicméně v publikované literatuře je popsána jako dobře tolerovaná i dávka stiripentolu až 100 mg/kg/den (4). Nežádoucí účinky jsou obvykle somnolence,

změny chuti k jídlu, ataxie, elevace jaterních enzymů (2, 3). Stiripentol působí inhibičním vlivem na metabolismus klobazamu, který by měl být redukován na 0,2–0,25 mg/kg/den, klinicky je však tato interakce relevantní pouze u některých fenotypů CYP2C19 (2). U tohoto pacienta je snášena dávka klobazamu 0,5 mg/kg/den. Pohledem na ordinace je navíc zřejmý další problém typický pro medikaci malých dětí, a to nedostupnost vhodných lékových forem a síly léků, což vede k půlení i čtvrcení tablet (např. Frisium tbl.), které k tomu nejsou určeny, a navíc nelze garantovat přesnou dávku.

Intervence 2 – perorální ketamin

Krátce po propuštění z předchozího pobytu byl chlapec znovu přijat, iniciálně tlumený, na umělé plicní ventilaci, pro křeče neustupující po podání benzodiazepinů. Od lékaře ZZS navíc dostal i.v. fenytoin, což se mohlo podílet na perzistenci křečového stavu. Během této hospitalizace se opakovaly epileptické záchvaty a vzhledem k omezeným možnostem terapie a anamnesticky dobré reakci na podání ketaminu, který má velmi významný antiepileptický efekt, bylo pátráno v literatuře. Byly nalezeny práce dokumentující použití perorálně podaného ketaminu u refrakterních epilepsií (5). Z injekčního roztoku byl dle dohody v nemocniční lékárně připraven perorální roztok o koncentraci 5 mg/1 ml (viz. Tab. 2) a započato dávkování 1,7 mg/kg/den ve dvou dávkách s velmi dobrým efektem. Došlo ke zlepšení klinického stavu i EEG obrazu. Bylo doporučeno monitorovat hypertenzi, tachykardii, sedativní účinek, halucinace a provést kontrolu EEG po 7 dnech. Po přechodném vysazení bylo

Tab. 2. IPLP Ketamin 5 mg/ml perorální roztok (off-label)

Calypsol 50 mg/ml inj.	0,25 g
Saccharinum natrarinum	1,0 g
Aurantii dulcis	X gtt
Aqua sterilisata	ad 50,0 g
M. f. sol.	
Uchovávat při 2–8°C, Použitelnost: 7 dní	

Tab. 3. Výstupní medikace 02/2014 (hmotnost 9,5 kg)

Diacomit 250 mg por plv sol	1–1–1 sáček s jídlem	stiripentol
Orfiril long 150 mg pro cps pro	1,5–1 kapsle	valproát sodný
Frisium 10 mg por tbl nob	1/2–1/2 tablety	klobazam
Medrol 4 mg por tbl nob	1/2 tbl Po–St–Pá ráno	metyprednisolon
Keppra 100 mg/ml por sol	2–2 ml	levetiracetam
Vigantol por gtt sol	2 kapky	cholecalciferol

Tab. 4. Aktuální medikace v domácím ošetřování, 03/2016 (hmotnost 12 kg)

Diacomit 250 mg por plv sol	1–1–1 sáček s jídlem PEG	stiripentol
Convulex sir. 50 mg/ml	2,5 ml–3 ml PEG	valproát sodný
Frisium 10 mg por tbl nob	1/4–1/2 tablety PEG	klobazam
Ebixa 10 mg por tbl flm	1–0–0 tableta PEG	memantin
Euthyrox 50 mikrogramů por tbl nob	1/2–0–0 tablety PEG	levothyroxin
Aerius 0,5 mg/ml por sol	2,5 ml–0–0 PEG	desloratadin

nutno jej znovu začít dávkovat, přidání levetiracetamu do kombinace nemělo významný efekt. Po doléčení infekce a překonání další stresové události – zavedení portkatétru cestou pravé podklíčkové žíly, které bylo zvoleno pro opakovanou špatnou dostupnost periferního řečiště, byl perorální ketamin postupně vysazen, stejně jako methylprednisolon. Ten byl v předchorobí ordinován jako náhrada ACTH kúry, další z léčebných možností u některých závažných epilepsií. Dávky ostatních antiepileptik byly po konzultaci upraveny na maximum dle hmotnosti. Terapie při propuštění je v Tab. 3.

Intervence 3 – intoxikace valproátem

Zhruba po měsíci od propuštění z předchozího pobytu byl chlapec opět přijat, tentokrát z důvodu asi 5 dní trvající spavosti a malátnosti. Dle maminky postupně prospal až 20 h denně, usínal u jídla, padal ze sedu. Neměl zvýšenou frekvenci křečí, průjem nebo zvracení, ale přesto výrazně ubyl na hmotnosti – vstupní hmotnost byla 7,8 kg. Byl zajištěn parenterálními tekutinami a výživou, ze vstupních odběrů byla jako příčina stavu stanovena intoxikace valproátem – hladina byla 1 163 $\mu\text{mol/l}$ (terapeutické rozmezí je 347–693 $\mu\text{mol/l}$). Tomu odpovídaly klinické projevy i další laboratorní nálezy – hematologická toxicita (anémie a trombocytopenie) a mírná hepatopatie (elevace AST) (6). Management intoxikace tedy spočíval v intenzivní podpůrné léčbě bez speciálních detoxikačních postupů, ale se sledováním plazmatických koncentrací valproátu sodného. Kauzální lék byl vysazen a po odeznění patologických neurologických projevů, které ve shodě s literárními údaji přetrvávaly déle než zvýšená plazmatická hladina, s přechodným

zajištěním p. o. ketaminem, byl znovu nasazen, ale v jiné lékové formě a upravené dávce – Convulex sirup 50 mg/1 ml, dávka 2x denně 3 ml. Rozborem situace klinickým farmaceutem s matkou bylo zjištěno, že chlapec při podávání léků, zejména antiepileptika Orfirilu long (tvrdé tobolky s obsahem potahovaných minitabliet s prodlouženým uvolňováním) často zvrací. Matka chlapce měla obavy o dostatečnou účinnost léčiva, a tak dávku léku podala opakovaně, a to při zvracení do cca 40 min po posledním podání dávky. Po perorálním podání se kyselina valproová a její sodná sůl rychle a téměř úplně absorbuje, tedy již docházelo k částečnému vstřebání a kumulaci účinné látky (7). Dle doporučení je vhodné u zvracení do 30 minut po podání dávky valproátu další dávku nepodávat (8). Změna lékové formy a úprava dávky valproátu sodného byla provedena v průběhu hospitalizace po dohodě s neurologem. Perorální sirup Convulex chlapec dobře toleroval. Navíc pro rodiče byla tato léková forma přijatelnější k podávání. Oproti lékovým formám s prodlouženým účinkem je perorální roztok vhodnější podávat ve 3 denních dávkách (2). Je doporučeno pacienta pečlivě sledovat, pokud dojde ke změně lékové formy natrii valproas a pokud denní dávka překračuje 40 mg/kg/den, je vhodné monitorovat biochemické a hematologické parametry (7). Jaterní dysfunkce (vč. jaterního selhání) je v souvislosti s valproátem dobře popsána, především u dětí mladších 3 let, velmi často nastává během prvních 6 měsíců terapie a je zejména riziková u pacientů, kteří užívají několik antiepileptik současně (6, 7). Další nežádoucí účinky jsou pankreatitida, hyperamonemie, poruchy krvetvorby (zejména trombocytopenie, která dobře reaguje na snížení dávky), nauzea, zvracení, sedace, ztráta či změna struktury vlasů (2).

Intervence 4 – memantin

Při další z hospitalizací v témže roce byl řešen stav po závažné dekompenzaci epilepsie, řešené na jiném pracovišti thiopentalovým komatem, po kterém však následoval dlouhodobý útlum vědomí a nutnost protražované umělé plicní ventilace. Následně nebyla dostatečná kontrola dýchacích cest, na níž se podílel dlouhý útlum vědomí, ale také získaná tracheomalácie. Výsledkem byla nutnost provedení tracheostomie. Jsou popsány kauzistiky, kde vysoké dávky barbiturátů u konvulzních stavů v některých případech vedly k dramatickému zhoršení neurologických funkcí, patrně v důsledku atrofie mozku (1). Chlapec byl epizodicky medikován i. v. ketaminem s dobrým efektem. Bylo zvažováno opětovné nasazení perorálního roztoku ketaminu, nicméně vzhledem k nejasným nežádoucím účinkům dlouhodobého podávání, krátké expiraci roztoku a bydlišti matky ve značné vzdálenosti od FN, s nesnadnou možností dojíždění, byly zvažovány alternativy pro domácí léčbu. Jedním z členů týmu byla navržena terapie memantinem, lékem primárně určeným k terapii Alzheimerovy choroby (9). Nicméně vzhledem k obdobné cestě působení jako ketamin (antagonista NMDA receptorů) bylo zvažováno, zda by nemohl mít na pacientovu epilepsii podobný stabilizační účinek jako ketamin (10). Memantin v terapii časných farmakorezistentních epilepsií je popsán v publikované literatuře i v dětské populaci jako bezpečně tolerovaný (11). Přidání memantinu do terapie je off-label indikací, což je v pediatrické populaci poměrně časté a neobejde se bez nutnosti zvýšené farmakovigilance (12). Je nutné poučení rodičů, případně samotného pacienta, a pečlivé a opakované rešerše odborné literatury i lékových informačních zdrojů, které danou indikaci mohou potvrdit. Klinicky byl patrný pozitivní efekt léčby, která byla nasazena v kontrolovaných podmínkách hospitalizace, proto byla medikace, v dávce 10 mg 1x denně, ponechána. V SPC je uvedeno varování použití memantinu u pacientů s epilepsií a zejména pak současně použití s ketaminem kvůli augmentaci možných nežádoucích účinků na úrovni CNS (9). Proto je nezbytné pacienta pečlivě monitorovat z důvodů možného iatrogenního poškození.

Intervence 5 – PEG

V říjnu 2014 byla chlapci pro neustávající problémy s příjmem potravy – obtížné krmení, neprospívání a opakované zvracení – provedena perkutánní endoskopická gastrostomie

(PEG). Pooperační období proběhlo bez komplikací a zákrok vedl k významnému zlepšení příjmu, ale i ke zjednodušení aplikace léků pro rodiče. Z pohledu klinického farmaceuta je podávání léků do PEG (nebo obecněji do enterálních sond) vhodnou příležitostí, jak klinickému týmu přispět optimálním řešením vzhledem k místu vstřebávání léčiva, volbě vhodné lékové formy, interakce se stravou, enterální výživou a proplachy po podání léků. Informace o podání léků cestou enterálních sond je jen zřídka uvedena v SPC léčivého přípravku, jde často o preskripci off-label a je nutné konzultovat odbornou literaturu. U tohoto pacienta je velmi důležité, aby se léčivo optimálně vstřebávalo po podání do PEG, zejména je kladen důraz na řádné proplachy po podání léčivých látek a dostatečné objemy, ve

kterých se má léčivo podat. Např. je nutné jako např. u přípravku Ebixa potahované tablety, kvůli nedostupnosti perorálního roztoku, který je v odborné literatuře popsán jako první volba, volit postup drcením potahovaných tablet a podání v dostatečném objemu, alespoň v 10 ml vody pro injekci. Memantin je takto možné podat s výživou. Naopak u valproátu sodného je Convulex perorální sirup vhodnější lékovou formou z hlediska podání cestou PEG oproti tobolkám Orfirilu long. Sirup je vhodné přímo před podáním do sondy rozředit ve vodě pro injekci kvůli viskozitě a osmolalitě roztoku. Stiripentol sáčky je opět nutné dobře rozpustit ve vodě pro injekci a zajistit proplach sondy (13). Tab. 4 ukazuje současnou pacientovu léčbu v domácím ošetřování, kdy jsou léky podávány do PEG.

Závěr

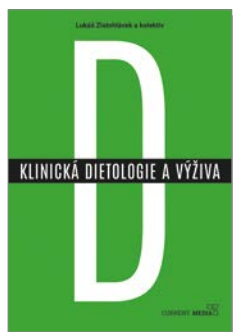
Uvedená kazuistika demonstruje na příkladu pediatrického pacienta s farmakorezistentní formou epilepsie výhodu multidisciplinární spolupráce lékařů s klinickým farmaceutem: především z hlediska konzultace vhodných lékových forem, dávkování u off-label použití, přípravy magistraliter u nedostupných přípravků i pro praktickou informaci rodičům, kteří léčbu a compliance dětského pacienta mohou ovlivnit. Dalším krokem k optimalizaci péče o dětského pacienta s komplexním onemocněním je vybavení pečujících osob informačními letáky, které by upřesnily způsob podávání jednotlivých antiepileptik. Rovněž je vhodné, aby měl takový pacient v dokumentaci jasně uvedené pokyny pro postup při epileptickém záchvatu, zejména riziková léčiva, která nemají být indikována.

LITERATURA

1. Chiron C. Current therapeutic procedures in Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2011; 53 Suppl 2: 16–18. doi:10.1111/j.1469-8749.2011.03967.x
2. Wallace A, Wirrell E, Kenney-Jung DL. Pharmacotherapy for Dravet Syndrome. *Paediatr Drugs.* 2016 Mar 10, publikováno online před tiskem.
3. Souhrn údajů o přípravku Diacomit 250 mg POR PLV SUS, zdroj: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000664/WC500036518.pdf, citováno 18/04/2016.
4. Inoue Y, Ohtsuka Y, Ikeda S, et al. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia (Series 4)*, November 2009; 50(11): 2362–2368, citováno 18/04/2016.
5. Mewasingh LD, Sékhara T, Aeby A, Christiaens FJ, Dan B. Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus. *Seizure.* 2003; 12(7): 483–489.
6. Sztajnkrzyer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *Journal Of Toxicology. Clinical Toxicology.* 2002; 40(6): 789–801.
7. British National Formulary for Children, Valproic acid monografie, naposledy aktualizováno 23. března 2016, citováno 17/04/2016.
8. Sodium valproate for preventing seizures leaflet, Medicines for Children UK, <http://www.medicinesforchildren.org.uk/sodium-valproate-preventing-seizures>, poslední revize textu 07/03/2014, citováno 17/04/2016.
9. Souhrn údajů o přípravku Ebixa 10 mg POR TBL FLM, zdroj: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000463/WC500058763.pdf, citováno 18/04/2016.

10. Hani AJ, Mikati HM, Mikati MA. Genetics of pediatric epilepsy. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(3): 703–722.
11. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2014; 1(3): 190–198. doi:10.1002/acn3. 39.
12. Czaja AS, Reiter PD, Schultz ML, Valuck RJ. Patterns of Off-Label Prescribing in the Pediatric Intensive Care Unit and Prioritizing Future Research. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015; 20(3): 186–196.
13. White R, Brandam V. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes, monografie Sodium valproate, přes www.medicinescomplete.com, citováno 18/04/2016.

KNIŽNÍ NOVINKA



MUDR. LUKÁŠ ZLATOHLÁVEK A KOLEKTIV

KLINICKÁ DIETOLOGIE A VÝŽIVA

Knižní novinka představuje jednu z nejrozsáhlejších českých publikací o problematice výživy a dietologie. Publikace zahrnuje problematiku dětí i dospělých, je rozdělena na část obecnou a speciální. Speciální část je věnována jednotlivým onemocněním, a to nejen z klinického pohledu, ale zaujímá i část genetickou a psychologickou problematiku výživy. Samostatná kapitola je věnována problematice enterální a parenterální výživy. Součástí knihy jsou také přehledné tabulky z několika důvěryhodných zdrojů. Kniha je jednak učebním textem pro studenty, a jednak nadstavbovým textem pro zájemce o problematiku výživy z řad zdravotnických odborníků (poradny, ambulantní zařízení, praktičtí lékaři a specialisté, zdravotníci nemocnic).

ISBN: 978-80-88129-03-5, rozsah stran: 424, vydalo: Current Media, s.r.o., cena: 720 Kč