

Obsah

Synkopa	1
Anagrelid – riziko trombózy včetně ischemické cévní mozkové příhody při náhlém přerušení léčby	4
Donepezil – doplnění bezpečnostních informací o přípravku týkající se poruchy vedení srdečního vzruchu	4

Synkopa

Synkopa označuje jednu z forem přechodných kvantitativních poruch vědomí (Transient Loss of Consciousness, TLOC). Označením „kvantitativní“ rozumíme poruchy bdělosti a motoriky. Synkopu charakterizuje náhlý rozvoj, krátká doba trvání a kompletní spontánní navrácení do původního stavu. Alespoň jednou za život postihuje až 40 % dospělé populace a její výskyt stoupá s věkem^{1-3/}. Příčinou synkopy je porucha prokrvení mozku (mozková hypoperfuze). Patologické stavy, které nesplňují tuto podmínku, nejsou synkopou (proto sem neřadíme např. epilepsii, která je důsledkem extrémně spustěné mozkové aktivity). Prokrvení (perfuze) mozku je konstituováno dvěma veličinami: srdečním výdejem a periferní arteriální rezistencí. Zhoršení některé z nich, popř. obou, je tedy příčinou synkopy, a lze tak vysledovat tři základní typy:

- 1. Reflexní synkopa** – porucha na úrovni autonomního nervového systému, která má za následek neadekvátní pokles tepové frekvence (kardioinhibice) a/nebo krevního tlaku (vazodeprese). Řadíme sem synkopu vazovagální (např. emoční), situační a syndrom karotického sinu.
- 2. Ortostatická synkopa** – může být opět důsledkem poruchy autonomní regulace z primárních (neurodegenerativní onemocnění) či sekundárních příčin (diabetes), v důsledku volumové deplece nebo způsobená iatrogeně (antihypertenziva).
- 3. Kardiopulmonální** – na vrub strukturálního poškození srdce, arytmií, z mimokardiálních příčin nejčastěji na vrub plicní embolie.

Některé zdroje poukazují na fakt, že i přesto, že 3–6 % akutních vyšetření na emergency příjmu tvoří právě pacienti se synkopou, až 50 % jich opouští zdravotnická zařízení, aniž by byla zjištěna její příčina^{4/}. A to i navzdory skutečnosti, že podstoupí řadu testů a navštíví několik různých specialistů. Jde tedy o relevantní zdravotní problém, který pacienta „okrádá“ o drahocenný čas a pro zdravotnický systém představuje kapacitní a finanční zátěž.

Snaha o standardizaci a racionalizaci zejména diagnostického procesu je tedy na místě. Toto se odráží samozřejmě v tvorbě doporučených postupů (ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope 2018, EHRA Position Paper for Syncope

Unit 2015), v jejichž struktuře lze vysledovat tři základní linky: význam iniciálního vyšetření (anamnézy), význam EKG monitorace a „zastřešení“ celého procesu v podobě synkopálních jednotek^{1,5/}.

Diagnostika synkopy

Doporučené postupy definují velmi podrobně základní anamnestické otázky, které nás v zásadě mají vyslat správným směrem, stojíme-li na rozcestí reflexní vs. arytmogenní synkopy. Z výše uvedeného vyplývá esenciální význam identifikace arytmogenního původu obtíží a zlatého standardu v podobě EKG monitorace. Tato modalita doznala v průběhu času zásadních změn, proto dnes máme k dispozici několik typů implantabilních záznamníků (Implantable Loop Recorder – ILR) schopných dlouhodobě (3–5 let) a telemetricky monitorovat srdeční rytmus pacienta a detekovat tak relevantní poruchy, na které lze terapeuticky zacílit. Výhody využití ILR byly dokumentovány řadou publikací, což se odráží i v poslední verzi doporučených postupů, kde byly zařazeny do vyšší indikační třídy I/A (doporučeno) u pacientů s nižším rizikem již v časně fázi diagnostiky a u pacientů s vysokým rizikem, u nichž podrobné vyšetření neodhalilo příčinu. Krátkodobé externí formy si o jednu indikační třídu pohoršily (aktuálně IIa/B – má být zváženo). Což stále znamená, že mají v diagnostice své místo a implantabilní záznamníky pomáhají u nízké frekvenčních synkop u nemocných. Stejně jako u klasického „Holteru“ má pacient možnost ILR aktivovat v době obtíží a tím korelovat konkrétní poruchu s klinickými obtížemi. Dalšími důležitými součástmi vyšetřovacího procesu je ortostatický test, tedy měření TK vsedě a vestoje, dále test na nakloněné rovině (head-up tilt test – HUTT) a elektrofyziologické katetrizační vyšetření (EFV) u pacientů se strukturálním poškozením srdce a synkop spojených s palpitacemi. Každý pacient se synkopou má mít transtorakální echokardiografické vyšetření (TTE) k vyloučení strukturálního poškození srdce, zejména aortální stenózy či systolické dysfunkce srdečních komor.

Terapie synkopy

Závisí pochopitelně na etiologii obtíží. U pacientů se strukturálním poškozením srdce je léčba kauzální – léčba chlopenních vad,

srdečních tachyarytmií pomocí katetrizační ablace, případně implantací kardioverter-defibrilátoru či kardioestimátoru u indikovaných pacientů (trvalé kardioestimulace využíváme i u pacientů s kardioinhibičním typem synkopy, jsou-li epizody frekventní a pacienti snižují kvalitu života a zvyšují riziko poranění).

Protože je článek určen primárně pro periodikum zabývající se farmakoterapií, je jistě namístě zmínit farmakologické možnosti léčby, což je záležitost primárně synkopy vazodepresorické.

Farmakologickou léčbu synkopy zvažujeme u edukovaných pacientů s režimovými opatřeními (dostatečný pitný režim, cvičení a kompresní punčochy DK či izometrické manévry), u kterých dochází k opakovaným synkopám. U pacientů se synkopami, kteří užívají léky snižující krevní tlak, léčbu přerušíme nebo snížíme dávku. Kromě antihypertenziv to mohou být např. nitráty, diuretika, dopaminergní léčiva, antidepresiva a další.

Možnosti farmakoterapie jsou v léčbě synkopy velmi omezené. Testovala se řada léků, například fludrokortison, midodrin, betablokátory a theofylin. Fludrokortison vede ke zvýšení renální reabsorpce natria. Vede ke zvýšení objemu plazmy, může působit proti fyziologické kaskádě vedoucí k vazovagální reakci vyvolané dlouhým stáním. Ve studii Sheldona et al.^{9/} fludrokortison nesnižoval rekurenci synkop u mladých pacientů s nižšími hodnotami krevního tlaku. Pozorovaný benefit nebyl statisticky významný. Následná analýza výsledků až po 14 dnech léčby (dlouhý poločas – 36 hodin a k plné saturaci dochází kolem 8. dne) prokázala prospěch z jeho užívání v léčbě synkopy. Výsledky studie se pokládají za slabý důkaz, že fludrokortison může být účinný při snižování recidiv synkop u mladých jedinců s nízkými normálními hodnotami krevního tlaku a bez komorbidit. Také nedávno publikovaná studie prokázala významné snížení recidiv synkop u pacientů léčených fludrokortisonem, šlo však o relativně malý počet léčených pacientů (n=28)^{7/}. Lék se podává v dávce 0,1–0,2 mg/den a je dobře tolerován. (Pozn. red.: v ČR nejsou registrovány léčivé přípravky obsahující fludrokortison.)

Agonisté α -receptorů byly testovány u reflexního typu synkopy, kdy nedochází k dostatečné periferní vazokonstrikci. Agonisté α -receptorů, například midodrin, mohou být účinné ke snížení rekurencí u pacientů s ortostatickou formou vazovagální synkopy^{9/}. Midodrin je „prodrug“, aktivní metabolit je alfa-1-adrenergní agonista. Největší studie zahrnuje 133 pacientů, menší výskyt synkop byl zaznamenán ve skupině léčených midodrinem (28 z 66 [42 %] vs. 41 z 67 [61 %]). V současnosti probíhá velká multicentrická studie s midodrinem a fludrokortisonem, plánované ukončení je v roce 2023^{9/}. (Pozn. red.: v ČR nejsou registrovány léčivé přípravky obsahující midodrin.)

Beta-blokátory nejsou k snížení rekurenci synkop vhodné, přestože se věřilo, že mohou ovlivnit frekvenci reflexních synkop inhibiční mechanoreceptorů v levé komoře. I když starší observační studie popisovaly prospěch z léčby, minimálně 4 klinické randomizované studie s placebem pozitivní účinek neprokázaly^{10/}. Podávání theofylinu bylo účinné u několika nemocných s opakovanou synkopou

či presynkopou s náhlým nástupem, u kterých byla zjištěna nízká koncentrace endogenního adenosinu.

Další léky testované v léčbě synkopy

Účinnost paroxetinu byla testována v jedné monocentrické, placebem kontrolované studii, která zahrnovala výrazně symptomatické pacienty. Selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu byl účinný, ale tento výsledek nebyl potvrzen jinou studií^{11/}. V jiných studiích s antagonisty serotoninových receptorů byla prokázána nižší tolerance při testu na nakloněné rovině. Benzodiazepin byl v jedné studii stejně účinný jako metoprolol na snížení rekurenci synkop. Oktreotid jako analog somatostatinu byl testován u pacientů s ortostatickou hypotenzí, jedná se však jen o kazuistická sdělení.

Synkopální jednotky

Synkopální jednotka je definována jako skutečný či virtuální prostor v rámci zdravotnického zařízení, jejíž personální struktura a obsah jsou stanoveny doporučenými postupy a zmiňovaným stanoviskem EHRA. V zásadě je lze shrnout následovně: v čele synkopální jednotky stojí specializovaný lékař a střední zdravotnický personál, který v koordinaci s ostatními specialisty (neurologie, psychiatrie, aj.) navrhuje a vyhodnocuje diagnostický a terapeutický program. Nutným vybavením jednotek je zázemí pro EKG monitoraci, HUTT (včetně beat-to-beat neinvazivní monitorace TK), katetrizační a elektrofyziologický/implantační sál s navazující možností kontroly implantabilních zařízení. Takto etablované pracoviště dále slouží jako edukační a modelové centrum pro ostatní zdravotnická zařízení.

Zkušenost synkopálního centra Nemocnice Na Homolce

V Nemocnici Na Homolce získalo diagnostické synkopální centrum první konkrétní kontury na podzim 2017. Do listopadu 2020 bylo vyšetřeno 120 pacientů. V souboru je doposud 56 žen, 64 mužů, průměrného věku 49 let (resp. 49±17 let, 19–80), kteří během života prodělali v průměru 5 synkopálních epizod (resp. 5±3, 1–30). Pacienti se rekrutují převážně na základě externích doporučení – nejvíce od ambulantních kardiologů – 27, neurologických oddělení – 25, vlastních žádostí pacientů – 16, ostatních pracovišť Nemocnice na Homolce – 11 a praktických lékařů – 5. V neposlední řadě také z vlastních provozů kardiologického oddělení Nemocnice Na Homolce – 36.

Stanovit diagnózu se prozatím podařilo u 85 pacientů, další jsou v různých fázích vyšetřovacího procesu. Dominující diagnózou je reflexní synkopa – 38, z toho 26 kardioinhibice, 9 vazodeprese, 2 situační, 1 emoční. V závěsu je arytmogenní synkopa – 36, z toho 26 AV blokáda, 8 sick sinus syndrom, 2 fibrilace síní, 1 synkopa ortostatická. Z nesynkopálních stavů dominuje epilepsie – 4, psychogenní pseudosynkopy – 2 a hypoglykemie – 1. Z hlediska typického synkopálního pacienta je soubor lehce netypický, mj. vysokým podílem počtu arytmogenních synkop.

Nejčastějším typem, a dalo by se říci i terapeuticky nejatraktivnějším, je totiž synkopa reflexní. Z hlediska druhého jmenovaného

konkrétně její kardiinhibiční podtyp. Jde převážně o mladší pacienty, jejichž ochota přijmout např. kardiostimulátor není, s ohledem na pochopitelný vliv psychosociálních faktorů, velká. Z medicínského hlediska je mladý člověk s kardiostimulátorem vystaven riziku opakovaných výměn baterie a s tím souvisejících, zejména infekčních komplikací. Nicméně je třeba říci, že díky "leadless" kardiostimulaci jsme se na obou polích posunuli o velký kus dále. Díky kompletně intrakardiálnímu uložení systému je riziko infekce minimální a i aktivní pacienti mohou nadále vést život v nezměněné podobě.

Nicméně je opět třeba zmínit, že existuje varianta, jak se implan- tabilnímu zařízení zcela vyhnout, v podobě katetrizačního inter- venčního zákroku, kardioneuroablace. Jde o ošetření predilekč- ních lokací parasympatických drah v srdečních síních (či srdeční síni) pomocí radiofrekvenční energie, tedy stejného principu, jaký využíváme v léčbě srdečních tachyarytmií. V Nemocnici Na Ho- molce bylo tímto způsobem prozatím ošetřeno 20 pacientů s velmi dobrým efektem. Od provedení výkonu nezaznamenali recidivu synkopy, měli negativní výsledek testu na nakloněné rovině a ti, kteří byli vybaveni implantabilním záznamníkem, neregistrovali recidivu bradykardických epizod. V souvislosti s nesynkopálními stavy je nutno vyzdvihnout vynikající spolupráci s kolegy z ostat- ních oborů v rámci naší nemocnice. Zejména kolegů neurologů, protože poruchy vědomí spojené s arytmogenní a neurogenní etiologií mají nejhorší výstupy co do mortalitních dat, na rozdíl od již zmiňované synkopy reflexní (zde jsou data prakticky sro- vnatelná se zdravou populací). Neurologické oddělení poskytuje zázemí pro vyšetření nejen epilepsie, ale např. i psychogenních pseudosynkop (PPS) a psychogenních neepileptických záchvatů (PNES). Kardiologie poskytuje moderní zázemí na poli arytmologie ve smyslu komplexní diagnostiky a léčby srdečních arytmií včetně dlouhodobé EKG monitorace. V rámci čistě synkopálních stavů se naše obory setkávají na poli reflexních a ortostatických syn- kop z důvodu autonomní dysfunkce. V poslední době nacházíme další společný průsečík při diagnostice embolické příhody nejas- ného zdroje (Embolic Stroke of Undetermined Source, ESUS), kdy ve vyšetřovacím algoritmu zaujaly své místo implantabilní záznam- níky. Dosud jsme z této indikace implantovali ILR u 11 pacientů, opět převážně mužů – 9, průměrného věku 57 let. U 4 pacientů dosud dokumentujeme relevantní výskyt fibrilace síní, průměrná doba diagnostiky byla 3,5 měsíce (poté, co selhaly neinvazivní for- my monitorace – 24hodinový a 14denní EKG monitor). U těchto pacientů byla zahájena antikoagulační léčba a podstoupili katetri- zační ablaci fibrilace síní. I na tomto příkladu se ukazuje důležitost vzájemné (koordinované) spolupráce, která, jak doufáme, se bude dále rozvíjet a bude tak šetřit čas ku prospěchu pacienta, který včas dostane odpovídající léčbu a zároveň zefektivní vyšetřovací proces tak, aby nebyl kapacitně a finančně vyčerpáván zdravot- nický systém.

Závěr

Synkopa představuje komplexní problém, jehož etiologie je různorodá a dle toho je potřeba s pacientem dále nakládat. I přesto, že

reflexní synkopa je považována obecně za méně závažnou, může pacienta výrazně limitovat a vystavovat riziku případných úrazů. Iniciálním vodítkem při rozhodování, co s pacientem dále dělat, se můžeme řídit charakterem synkopální epizody – jde-li o ná- hlou poruchu bez prodrom, či epizodu spojenou s palpácemi, dušností či bolestí na hrudi, je nasnadě, že může jít o synkopy na podkladě arytmiického či strukturálního postižení srdce, paci- enta je tedy vhodné směřovat primárně na kardiologické pracovi- ště. V případě prodromů, vertiga, či typického spouštěče (dlouhé stání, horko, vydýchané místnosti) jde pravděpodobně o reflexní záležitost, u níž je urgencye nižší, ve finále ale diagnózu stanovuje většinou opět kardiolog pomocí ortostatického testu či testu na nakloněné rovině. V případě rozpaků samozřejmě není chybou poslat pacienta do synkopálního centra. Je třeba mít na paměti, že kvalitativní poruchy vědomí protrahovaného charakteru či poruchy kvantitativní synkopy nespĺňují. V terapii vazodopresorické synko- py jsou stran kauzální léčby možnosti velmi omezeny, což otevírá potenciální prostor např. pro vývoj ablačních technik, podobně jako u kardiinhibiční formy.

Literatura

1. Brignole M, Moya A, de Lange FJ et al. Practical Instruction for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, 2018; 39(21): e43–e80.
2. Shen W-K, Sheldon RS, Benditt DG et al. ACC/AHA/HRS Guideline for the Evaluation and Management of Patients With Syncope: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of American College of Cardiology* 2017; 70(5): 620–663.
3. Kautzner J, Doupal V, Neuzil P. Doporučení ESC pro diagnostiku a léč- bu synkopy, 2018. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2019;61:e158–e193.
4. Edvardsson, N et al. Use of an implantable loop recorder to increase the diagnostic yield in unexplained syncope: results from the PICTURE registry, *Europace*, 2011;13(2):262–9. doi: 10.1093/europace/euq418.
5. Kenny AR, Brignole M, GA Dan et al. Syncope Unit: rationale and requirement – the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by the Heart Rhythm Society, *Europace* (2015) 17, 1325–1340 doi:10.1093/europace/euv115.
6. Sheldon R, Raj SR, Rose MS et al. Fludrocortisone for the Prevention of Vasovagal Syncope: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(1):1–9.
7. Yi S, Kong YH, Kim SJ. Fludrocortisone in Pediatric Vasovagal Syn- cope: A Retrospective, Single-Center Observational Study. *J Clin Neurol*. 2021;17(1):46–51. doi:10.3988/jcn.2021.17.1.46.
8. Sheldon R, Faris P, Tang A et al., on behalf of the POST 4 Investiga- tors. Midodrine for the Prevention of Vasovagal Syncope : A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(10):1349–1356.
9. Aminorroaya A, Tavolinejad H, Sadeghian S et al. Comparison of Out- comes with Midodrine and Fludrocortisone for Objective Recurrence in Treating Syncope (COMFORTS trial): Rationale and design for a multi- center randomized controlled trial. *Am Heart J*. 2021;237:5–12.
10. Sheldon R, Connolly S, Rose S et al. Prevention of Syncope Trial (POST): a randomized, placebo-controlled study of metoprolol in the pre- vention of vasovagal syncope. *Circulation*, 2006; 113(9):1164–1170.
11. Di Girolamo E, Di Iorio C, Sabatini P, Leonzio L, Barbone C, Barsotti A. Effects of paroxetine hydrochloride, a selective serotonin reuptake inhi- bitor, on refractory vasovagal syncope: a randomized, double-blind, pla- cebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1227–1230.

Anagrelid – riziko trombózy včetně ischemické cévní mozkové příhody při náhlém přerušení léčby

Anagrelid je indikován ke snížení zvýšeného počtu krevních destiček u rizikových pacientů s esenciální trombocytémií. V České republice je obchodováno několik léčivých přípravků s touto léčivou látkou. Uvedené riziko vychází z hodnocení Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA), které se týkalo centralizovaně registrovaného léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku anagrelid. Kumulativní analýza z bezpečnostní databáze držitele rozhodnutí o registraci tohoto přípravku do 6. srpna 2021 obsahovala 15 případů trombotických komplikací, včetně ischemických cévních mozkových příhod, po nedávném vysazení anagrelidu. Hodnocením bylo zjištěno, že mozkové příhody spolu s dalšími trombotickými komplikacemi jsou nejen rizikem

původního onemocnění, pro které je léčba podávána, ale mohou také nastat po náhlém vysazení anagrelidu, při nevhodném dávkování nebo při nedostatečném účinku. Mechanismus trombotických komplikací po náhlém přerušení léčby souvisí s nárůstem počtu krevních destiček. Počet krevních destiček se obvykle začne zvyšovat během 4 dnů po vysazení anagrelidu a vrátí se na výchozí hodnoty za jeden až dva týdny, případně může dojít i k vyšším hodnotám počtu krevních destiček, než byly výchozí.

Zdroj: Informační dopis – všechny LP s obsahem anagrelidu, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz) (zkráceno)

Donepezil – doplnění bezpečnostních informací o přípravku týkající se poruchy vedení srdečního vzruchu

Donepezil je selektivní reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy (AChE) indikovaný k symptomatické léčbě mírné až středně těžké formy Alzheimerovy choroby. Je dostupný ve formě 5 mg a 10 mg potahovaných tablet a 5 mg a 10 mg orodisperzibilních tablet. Riziko cholinergních účinků na srdeční frekvenci je již známo a souhrny informací o přípravku (SmPC) v zemích EU již obsahují upozornění na skutečnost, že inhibitory cholinesterázy mohou mít vagotonické účinky na srdeční frekvenci (např. bradykardii) a že riziko tohoto účinku může být zvláště významné u pacientů se „sick sinus syndromem“ nebo s jinými supraventrikulárními srdečními převodními poruchami, jako je sinoatriální nebo atrioventrikulární blokáda. Aktuální změny v SmPC přípravků obsahujících donepezil

vyplývají z vyhodnocení postmarketingových údajů a odborné literatury. Byly identifikovány a vyhodnoceny zprávy o prodloužení QTc intervalu a Torsade de Pointes ve spojitosti s užíváním donepezilu a bylo stanoveno, že kauzální souvislost mezi donepezilem a prodloužením QT intervalu a Torsade de Pointes je považována za přinejmenším opodstatněně možnou. Vzhledem k tomu, že toto hodnocení bylo založeno především na spontánních hlášeních nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh, je frekvence stanovena jako není známo.

Zdroj: Informační dopis – donepezil, Státní ústav pro kontrolu léčiv (sukl.cz) (zkráceno)

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 českých lékárníků a časopisu ProfilMedicina. 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. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Doc. MUDr. J. Slíva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 – 0647

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).

