

Kombinovaná léčba u symptomů dolních močových cest a benigní hyperplazie prostaty

MUDr. Michaela Matoušková, doc. MUDr. Miroslav Hanuš, CSc.

Urocentrum, Praha

Farmakologická léčba symptomů dolních močových cest (LUTS – lower urinary tract symptoms) se stala v průběhu let prioritní léčebnou modalitou. Monoterapie nevede u části nemocných k dostatečnému ovlivnění LUTS, a tím i kvality života postižených. Řešení pro ně může představovat kombinovaná léčba. Racionální preskripce umožňuje individualizovat farmakologický přístup k léčbě symptomů dolních močových cest.

Klíčová slova: LUTS, BPH, farmakoterapie, kombinovaná léčba.

Combined treatment for lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia

Pharmacotherapy for lower urinary tract symptoms (LUTS) has become the preferred therapeutic modality over the years. Monotherapy fails to have a sufficient effect on LUTS in a proportion of patients and, thus, to have an effect on their quality of life. In these patients, combined treatment can be the solution. Rational prescribing allows to individualize the pharmacological approach to the treatment for lower urinary tract symptoms.

Key words: LUTS, BPH, pharmacotherapy, combined treatment.

Urolog. pro Praxi, 2011; 12(1): 7–11

Benigní hyperplazie prostaty (BPH) je diagnóza spojenou v posledních 25 letech s výrazným nárůstem vynaložených finančních prostředků v oblasti farmakoterapie. Devadesátá léta minulého století přinesla na český trh přípravky, které pro velkou část pacientů znamenaly trvalé či významně dlouhé oddálení chirurgické léčby BPH. Tím byl nastoupen trend redukce operací benigní hyperplazie prostaty (graf 1), jejichž počet se snížil o více než 25 %.

Na český trh v té době vstoupily farmaceutické firmy s α -selektivními blokátory adrenoreceptorů, inhibitory 5 α -reduktázy finasteridem (Proscar®) a prvními fytoterapeutiky. Když jsme se v loňském roce loučili na trhu s prvním originálním α -blokátorem (Xatral®), vyvolalo loučení i nostalgickou vzpomínku, jak čas běží.

V průběhu dvou desetiletí byla hlouběji a podrobněji studována fyziologie a morfolgie prostatické žlázy. Obecně bylo přijato, že BPH je progresivní onemocnění. Na podkladě studií z okresu Olmsted a studie PLESS byly definovány faktory progresu (věk, PSA, objem prostaty). Pro nemocné s BPH a s rizikovými faktory bylo možno zahájit preventivní opatření opírající se o vypracované doporučené postupy.

První linii léčby pro pacienty se středními a výraznými symptomy dolních močových cest (LUTS) představují α -blokátory. Jejich výhodou je rychlý nástup účinku a možnost podání v jedné denní dávce. U pacientů s kolísavou intenzi-

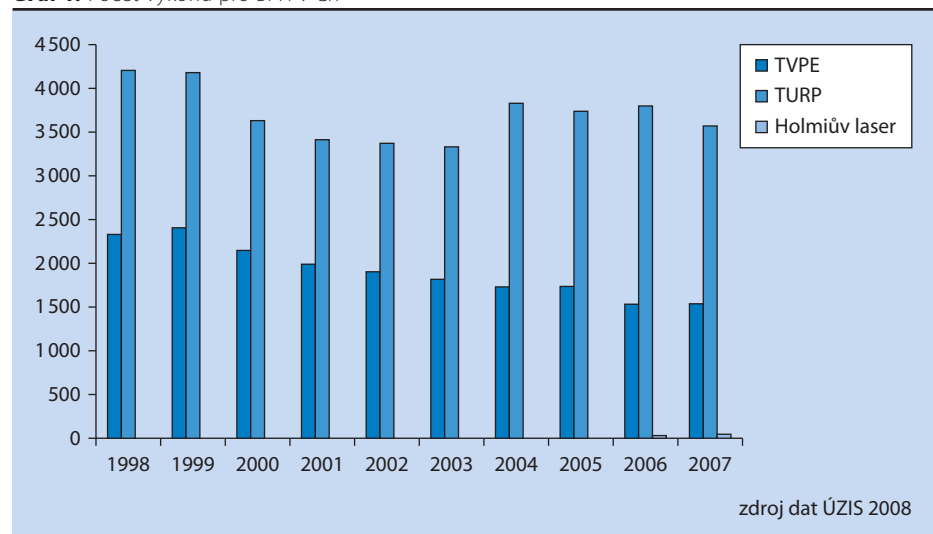
tou obtíží je možné i intermitentní podávání. Prokazatelně nižší množství nežádoucích účinků mají alfuzosin a tamsulosin. U ostatních přípravků (terazosinu a doxazosinu) je vhodné titrovat dávku. Mužům se středním až závažným stupněm obtíží a zvětšenou prostatou může přinést užitek podávání inhibitorů 5 α -reduktázy (finasterid či dutasterid). Inhibitory 5 α -reduktázy ovlivňují progresi onemocnění, snižují riziko akutní retence moče a nutnost chirurgického výkonu. Cestou inhibice proteosyntézy vedou ke snížení hmotnosti žlázy.

Jímací a vyprazdňovací funkce močového měchýře, které jsou při benigní hyperplazii prostaty různě vyznačeny, ovlivňují kvalitu života

nemocného. Zatím co mladší muže obtěžují především polakisurie, pánové vyššího věku za významnější dyskomfort považují noční mikce, nykturie. U velké části nemocných jsou obtíže komplexního charakteru a podle současných doporučení jsou hodnoceny jako symptomy dolních močových cest, LUTS. Stejně tak i farmakologické ovlivnění symptomů dolních močových cest není vždy jednoduché, problematika diferenciální diagnostiky stavů široká. Léčba a diagnostika spadá do rukou specialisty, urologa.

U větší části pacientů dosáhneme uspokojivého ovlivnění obtíží monoterapií. V závislosti na typu obtíží bývá někdy s výhodou podávat

Graf 1. Počet výkonů pro BPH v ČR



kombinovanou léčbu, abychom zlepšili symptomy onemocnění, a tím zvýšili kvalitu života pacienta.

Typy kombinované léčby Močová spazmolytika a α -blokátory

Po dlouhá léta bylo zařazení močových spazmolytik do armamentária farmakoterapie mužů s BPH považováno za spíše medicínskou chybu. Ovšem u mužů s iritacemi využíváme synergního efektu na α_1 adrenoceptory a muskarinové receptory (M_2 a M_3) v dolních močových cestách. Tato kombinace snižuje frekvenci močení, nykturie i symptomové skóre ve srovnání s α -blokátory v monoterapii. Dříve obávaný možný nárůst postmikčního rezidua u mužů s BPH je minimální a nesignifikantní, přesto je doporučováno častější sledování postmikčního rezidua. U pacientů léčených tolterodinem je urodynamickým vyšetřením prokazatelné zvýšení jímací schopnosti měchýře do první kontrakce detrusoru, zvýšení maximální cystometrické kapacity a zvýšení indexu kontraktility měchýře. Maximální vteřinový průtok moče (Q_{max}) se nemění (1). Většina studií dokládá bezpečnost léčby močovými spazmolytiky u mužů s BOO (bladder outlet obstruction).

V léčbě je možno použít v kombinaci všechny α -blokátory a močová spazmolytika, a to jak neretardované formy (trospium, propiverin, oxybutinin či tolterodin), tak retardované přípravky (tolterodin, solifenacin, fesoterodin, darifenacin). Většina studií vycházela z kombinace tamsulosinu s tolterodinem (2), pro ostatní přípravky je využíván class effect.

Klinické studie dokládají, že především věk (nikoliv pohlaví) má vliv na urgenci, polakisurie a urgentní inkontinenci. Při podání samotných antimuskarinik často nebývá statisticky významné ovlivnění nykturií či urgencí nebo pokles v symptomech onemocnění. Ovšem při menším objemu prostaty a PSA < 1,3 ng/ml bude pacient z léčby močovými spazmolytiky profitovat (3).

Léčebný efekt kombinace močových spazmolytik s α -blokátory v léčbě močových symptomů u nemocných se středními až závažnými symptomy LUTS, kde jsou především vyjádřeny jímací symptomy, naznačují některé klinické studie (level 1b). Obvykle volíme léčbu u mladších nemocných, u indikovaných pacientů předchází urodynamické vyšetření.

α -blokátory a inhibitory 5 α -reduktázy

Kombinace přípravků s rozdílným mechanismem účinku vede k synergnímu ovlivnění

rozvoje symptomů a prevenci progresu onemocnění. Účinnost v klinických studiích byla ověřena v kombinaci všech α -blokátorů s finasteridem a u dutasteridu s tamsulosinem (4, 5, 6). Nejnovější data studií MTOPS a CombAT dokládají vyšší výskyt nežádoucích účinků u kombinované léčby ve srovnání s monoterapií. Na druhé straně výsledky kombinované léčby u mužů se středními až závažnými symptomy významněji zlepšily symptomy LUTS, zvýšily parametry uroflowmetrie, především Q_{max} a lépe ovlivní progresi onemocnění ve srovnání s monoterapií. Pro kombinovanou léčbu v rámci studií MTOPS a CombAT byla zjištěna následující redukce:

- celkové riziko progresu 66 vs. 44 %
- progresu v symptomech 64 vs. 41 %
- akutní retence moče 81 vs. 68 %
- inkontinence moče 65 vs. 26 %
- operace prostaty 67 vs. 71 %

Dlouhodobé podávání kombinované léčby snižuje riziko akutní močové retence a nutnosti chirurgické léčby (7, 8, 9). Léčba α -blokátory spolu s inhibitory 5 α -reduktázy je vhodná pro pacienty s vysokým rizikem progresu onemocnění (velký objem prostaty, vyšší hladina PSA, pokročilý věk). Kombinovaná léčba k dosažení efektu by měla být podávána dlouhodobě, déle než 12 měsíců, pro kratší aplikaci není doporučována. U mužů se středními symptomy je možné přerušit podávání α -blokátoru po půl roce léčby (10, 11). Podle doporučení EAU však není doporučováno podání kratší než jeden rok.

Volná kombinace bude mít v blízké budoucnosti i na našem trhu náhradu ve fixní kombinaci duodartu s tamsulosinem (Duodart®). Přípravek byl použit ve studii CombAT. Obdobně jako při monoterapii inhibitory 5 α reduktázy je třeba dbát omezení daná v SPC přípravku a nepodávat mužům plánujícím s partnerkou graviditu, a dárčům krve.

LUTS a analoga vasopresinu – desmopresinu

Antidiuretický hormon hraje důležitou roli v udržení homeostázy vodního hospodářství vazbou na V_2 receptory ve sběrných kanálcích ledvin. Zvýšení hladiny vede k reabsorpci tekutin a zvýšení osmolality moče. Analoga vasopresinu mohou být použita k ovlivnění vylučování moče, ale přes V_1 receptory mohou navodit vasokonstrikci, což činí jejich použití nevhodným při léčbě nykturií. Desmopresin má vysokou afinitu k V_2 receptorům, afinita k V_1 receptorům je omezená a má jen omezený hypertenzní

účinek. Dříve byl podáván v podobě nosních kapek v léčbě primární noční enurézy a diabetu insipidu. Pro vysokou variabilitu ve vstřebávání byla před několika lety nasální forma zcela nahrazena perorálním podáním v podobě tablet a MELT formy. V současné době je ve většině evropských zemí schválena v indikaci noční polyurie u dospělých pacientů. Podání před ulehnutím na lůžko snižuje tvorbu moče během noci až o 40 %, tak ovlivní nucení na močení a snižuje počet nočních mikcí (12, 13, 14). Klinický efekt trvá 8–12 hodin. Předpokladem je, že pacient restringuje příjem tekutin, v opačném případě lék jednoduše „přepije“. Denní, resp. 24hodinová, diuréza není desmopresinem ovlivněna (15). Největší efekt můžeme očekávat u pacientů s normální kapacitou močového měchýře s významnou noční polyurií. Ranní porce moče je po podání desmopresinu významně vyšší (16).

V léčbě symptomů dolních močových cest spojených s noční polyurií je kombinace desmopresinu a dalších přípravků, především α -blokátorů.

Inhibitory PDE5 ± α blokátory

Kyslíčnický dusný je důležitým non-adrenergním, non-cholinergním neurotransmiterem a je součástí přenosu signálů v močovém traktu. NO je syntetizován z aminokyseliny L-argininu, enzymatickou cestou, syntázami (NOS), které se rozdělují podle tkáňového původu nNOS (neuronal), eNOS (endothelial) a iNOS (inducible). Vzniklý NO difunduje do buněk, kde stimuluje tvorbu cGMP (cyklického guanosinmonofosfátu) zprostředkovanou guanidyl cyklázou. Následnou aktivací proteinkináz, iontových kanálů a fosfodiesteráz dochází k relaxaci hladkého svalstva, a to deplecí intracelulárního Ca^{2+} a desenzibilizací kontraktálních proteinů (10). Celý proces je ukončen PDE izoenzymy (PDEs), které katalyzují hydrolázu PDE na inaktivní formu. Tyto inhibitory zvyšují koncentraci a prodlužují aktivitu cGMP, tedy snižují tonus hladkého svalstva detrusoru, prostaty i uretry. Do současné doby bylo izolováno 11 izoenzymů PDE, z nichž u PDEs 4 a 5 je považována jako predominantní místo účinku přechodná zóna lidské prostaty a hladké svaloviny uretry (17, 18). Kyslíčnický dusný by se mohl podílet na inhibici mikční reflexu útlumem míšních reflexů a neurotransmise v uretře, prostatické a měchýři (19).

Na našem trhu jsou přípravky (sildenafil, vardenafil a tadalafil) regulačními úřady schválené pro léčbu erektilní dysfunkce, sildenafil i pro léčbu plicní hypertenze. Jednotlivé přípravky

Tabulka 1. Možnosti farmakoterapie BPH a možnosti ovlivnění symptomů LUTS

	LUTS	Q _{max}	objem prostaty	progrese onemocnění
α-blokátory	++	++	-	+++ symptomy
inhibitory 5αR	+	++	++	+++ močová retence
α-blokátory + inhibitory 5αR	++	++	++	+++ symptomy + retence
močová spazmolytika	++	-	-	?
α-blokátory + močová spazmolytika	++	++	-	?
inhibitory PDE5	+	-	-	?

se liší farmakokinetikou. V léčbě ED má tadalafil registraci i pro denní trvalé nízkodávkované (5 mg) užívání. Léčba LUTS je v současnosti léčbou off label a nemá schválenou registraci v uvedené indikaci. U pacientů léčených pro ED bylo pozorováno zlepšení symptomů LUTS a zlepšení kvality života (zlepšení IPSS o 17–33 %) (20, 21). Neovlivněno bylo postmikční reziduum. Uroflowmetrie byla při vysokých dávkách sildenafilu zlepšena o 24–76 % (22, 23). Ve studiích byla hodnocena kombinace sildenafilu a tadalafilu s alfuzosinem nebo tamsulosinem (24, 25). Bohužel všechny studie byly krátkodobé (maximálně 4 měsíční) a s malým počtem pacientů; jejich výsledky je nutno přijímat rezervovaně. Vysoké dávky inhibitorů PDE5 provází typické nežádoucí účinky léčby. Obecně nelze inhibitory PDE5 podávat nemocným s hypotenzí, ICHS (NYHA ≥ 2), po centrální mozkové příhodě, při nestabilní angině pectoris či infarktu myokardu před < 6 měsíci, event. rozkolísaném krevním tlaku. Sildenafil i vardenafil jsou kontraindikovány u retinitis pigmentosa. Ovšem i kombinace s doxazosinem či terazosinem není považována za bezpečnou, stejně jako kombinace s léky metabolizovanými cestou CYP3A4.

V současné době nelze inhibitory PDE5 přidat k prověřeným přípravkům a jejich přínos musí být ověřen studiemi, odpovídajícími požadavkům EBM.

Závěr

Kombinovaná farmakologická léčba, vedoucí k příznivému ovlivnění symptomů LUTS, ovlivňuje progresi onemocnění a omezuje výskyt komplikací benigní hyperplazie prostaty (tabulka 1). Nejčastější kombinací je spojení α-blokátorů s inhibitory 5α reduktázy. Jsou hledány nové cesty, jak zvýšit efekt farmakoterapie na LUTS, zvláště u případů, kde současné možnosti konzervativní léčby nejsou dostatečně úspěšné. Tím by léčba symptomů dolních močových cest při použití širšího spektra farmakologických modalit umožnila další individualizaci léčby.

Literatura

1. Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. *J Urol* 2006; 175(5): 999–1004 (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469601>.

2. Kaplan SA, Roehrborn CG, Chancellor M, et al. Extended-release tolterodine with or without tamsulosin in men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: effects on urinary symptoms assessed by the International Prostate Symptom Score. *BJU Int* 2008; 102(9): 1133–1139 (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510659>.

3. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, et al. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. *Urology* 2008; 72(5): 1061–1067 (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817961>.

4. Debruyne FM, Jardin A, Colloi D, Resel L, Witjes WP, Delauche-Cavallier MC, McCarthy C, Gefriaud-Ricouard C, on behalf of the European ALFIN Study Group. Sustained-release alfuzosin, finasteride and the combination of both in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 1998; 34(3): 169–175. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732187>.

5. Kirby R, Roehrborn CG, Boyle P, Bartsch G, Jardin A, Cary MM, Sweeney M, Grossman EB, Prospective European Doxazosin and Combination Therapy Study Investigators. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial. *Urology* 2003; 61(1): 119–126. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559281>.

6. Lepor H, Williford WO, Barry MJ, et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 1996; 335(8): 533–539. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684407>.

7. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista O, et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349(25): 2387–2398. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14681504>.

8. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Morrill B, Montorsi F, CombAT Study Group. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the ComAT study. *J Urol* 2008; 179(2): 616–621. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082216>.

9. McConnell JD, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, Morrill BB, Gagnier RP, Montorsi F, CombAT Study Group. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57(1): 123–131. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19825505>.

10. Barkin J, Guimarães M, Jacobi G, et al. Alpha-blocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5α-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol* 2003; 44(4): 461–466. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499682>.

11. Nickel JC, Barkin J, Koch C, et al. Finasteride monotherapy maintains stable lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia following cessation of alpha blockers. *Can Urol Assoc J* 2008; 2(1): 16–21. (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18542722>.

12. Hvistendahl GM, Riis A, Norgaard JP, Djurhuus JC. The pharmacokinetics of 400 µg of oral desmopressin in elderly patients with nocturia, and the correlation between the absorption of desmopressin and clinical effect. *BJU Int* 2005; 95(6): 804–809. (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15794787>.

13. Rembratt A, Graugaard-Jensen C, Senderovitz T, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of desmopressin administered orally versus intravenously at daytime versus night-time in healthy men aged 55–70 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60(6): 397–402. (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197520>.

14. Rembratt A, Riis A, Norgaard JP. Desmopressin treatment in nocturia; an analysis of risk factors for hyponatremia. *Neurourol Urodyn* 2006; 25(2): 105–109. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304673>.

15. Asplund R, Sundberg B, Bengtsson P. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU Int* 1999; 83: 591–595. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10233563>.

16. van Kerrebroeck P, Rezapour M, Cortesse A, Thüroff J, Rijs A, Norgaard JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double blind placebo-controlled study. *Eur Urol* 2007; 52(1): 221–229. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17280773>.

17. Ückert S, Küthe A, Jonas U, Stief CG. Characterization and functional relevance of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes of the human prostate. *J Urol* 2001; 166(6): 2484–2490. (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11696815>.

18. Ückert S, Oelke M, Stief CG, Andersson KE, Jonas U, Hedlund P. Immunohistochemical distribution of cAMP- and cGMP-phosphodiesterase (PDE) isoenzymes in the human prostate. *Eur Urol* 2006; 49(4): 740–745. (Level 2b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16460876>.

19. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and the lower urinary tract: possible implications for physiology and pathophysiology. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 175: 43–53. (Level 4). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8771275>.

20. Mulhall JP, Guhring P, Parker M, Hopps C. Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2006; 3: 662–667. (Level 3). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16839322>.

21. Sairam K, Kulinskaya E, McNicholas TA, Boustead GB, Hanbury DC. Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2002; 90(9): 836–839. (Level 3). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460342>.

22. Guven EO, Balbay MD, Mete K, Serefoglu EC. Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol* 2009; 41(2): 287–292. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18649004>.

23. Roehrborn CG, Kaminetsky JC, Auerbach SM, et al. Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int* 2010; 105(4): 502–507. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19732051>.

24. Bechara A, Romano S, Casabé A, Haime S, Dedola P, Hernández C, Rey H. Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/

BPH. Pilot study. J Sex Med 2008; 5(9): 2170–2178. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18638006>.

25. Liquori G, Trombetta C, De Giorgi G, et al. Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. J Sex Med 2009; 6(2): 544–552. (Level 1b). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19138360>.

26. Kedia GT, Ückert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical im-

plications in men with lower urinary tract symptoms. World J Urol 2008; 26(6): 603–609. (Level 4). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607596>.

27. Klečka J, Běhounek P, Hora M, et al. Benigní hyperplazie prostaty, diagnostika a současná farmakologická léčba. Prakt. Lékáren. 2010; 6(1): 9–14. http://www.solen.cz/artkey/lek-201001-0003_Benigni_hyperplazie_prostaty_diagnostika-_a_soucasna_farmakologicka_lecba.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dkle%2Eka%26sfrom%3D0%26spage-%3D30.

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2011
Článek přijat k publikaci: 20. 1. 2011

MUDr. Michaela Matoušková
Urocentrum Praha
Karlovo nám. 3, 120 00 Praha 2
matouskova@urocentrum.cz

