zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 148
proLékaře.cz | 10.11.2026

Ovlivňuje přítomnost lupus antikoagulans antikoagulační léčbu u pacientů s antifosfolipidovým syndromem?

Buliková A.[1], Némethová D.[2], Penka M.[1], Dušek L.[2], Šlechtová M.[1], Meluzínová H. [1]
[1]Oddělení klinické hematologie FN Brno
[2]Centrum biostatistiky a analýz MU Brno

Souhrn
Předpokládá se, že lupus antikoagulans (LA) může interferovat nejen s klinickým průběhem antikoagulační léčby, ale také se stanovením protrombinového času. Tak u nemocných s antifosfolipidovým syndromem vzniká otázka validity monitorování léčby warfarinem s použitím INR. K objasnění tohoto problému jsme srovnali hodnoty INR získané od dvou skupin nemocných na antikoagulační léčbě; jedna s přítomností LA a druhá bez tohoto nálezu, a to v průběhu jednoho roku. Neprokázali jsme žádné rozdíly při srovnání obou skupin nemocných co do klinického průběhu, relativního počtu hodnot INR pod či nad cílový terapeutický interval a počtu dní v cílovém terapeutickém rozmezí.
Klíčová slova: lupus antikoagulans, antikoagulační léčba, protrombinový čas

Summary
Buliková A., Némethová D., Penka M., Dušek L., Šlechtová M., Meluzínová H.: Could lupus anticoagulants presence influence anticoagulant treatment in patients with antiphospholipid syndrome?

It has been suggested that lupus anticoagulants (LA) could interfere not only with clinical course of the oral anticoagulant treatment but also with determination of prothrombin time. Thus question of the validity of monitoring warfarin treatment using INR arises in patients with antiphospholipid syndrome. To clarify this point, we compared the values of INR obtained in the plasmas of two groups of patients on oral anticoagulant treatment; one with LA and the other one without LA, during one year period. We could not prove any differences comparing clinical course, relative number of INR values under or over target therapeutic interval and number of the days in the target therapeutic range between these two groups of the patients.
Key words: lupus anticoagulant, anticoagulant treatment, prothrombin time

Trans. Hemat. dnes, 11, 2005, No. 4, p. 148–153.

Úvod

Řada nemocných s antifosfolipidovými protilátkami vyžaduje antikoagulační léčbu. V současné době není s jistotou vyřešena otázka, jaká má být cílová hodnota mezinárodního normalizovaného poměru (INR), ani délka podávání antikoagulační léčby po proběhlé trombotické epizodě. Novější práce však spíše podporují názory, že se cílové nastavení antikoagulační léčby u pacientů s antifosfolipidovým syndromem (APS) neodlišuje od hodnot dosahovaných v jiných indikacích tj. INR 2,0–3,0 (1, 2).

Antikoagulační léčba pacientů s APS však má svá specifika. Může to být především krvácivá tendence u nemocných s antifosfolipidovými protilátkami. Nejčastěji je dána preexistující sekundární hypoprotrombinemií (3), trombocytopenií a/nebo trombocytopatií (4, 5). Dalším problémem může být relativní necitlivost na podávání antikoagulační léčby; ta je však dána spíše lékovou interferencí, zejména současným podáváním azathioprinu. U těchto nemocných jsou popisovány udržovací dávky i 25 mg warfarinu denně (6).

Od druhé poloviny 90. let některé práce opakovaně dokládaly ovlivnění stanovení hodnoty INR přítomností lupus antikoagulans (7, 8). V této souvislosti vznikla některá doporučení ke specifickému sledování – ať již kalibrací specifického ISI (indexu citlivosti tromboplastinu) (7), tak k použití modulovaných testů, jako například vyšetřování protrombinového–prokonvertinového času (8), nebo vyšetřováním stanovení faktoru X chromogenní metodou, která je necitlivá na přítomnost lupus antikogulans (LA). Následná analýza však ukázala, že ne všechny tromboplastiny používané ke stanovení protrombinového času jsou stejně citlivé k přítomnosti LA (9–11). Z těchto prací vyplynulo, že přítomností LA jsou ovlivněny, s jasnou tendencí ukazovat vyšší nežli skutečné hodnoty, zejména rekombinantně připravované tromboplastiny resp. tromboplastiny, u nichž byl dodán rekombinantně připravený tkáňový faktor (9–11). Ovlivnění je taktéž dáno heterogenitou lupus antikoagulans, resp. epitopem, proti němuž je protilátka namířena (9, 10). Většina komerčně dostupných tromboplastinů však není přítomností lupus antikoagulans ovlivněna s klinickou významností. Opatrnosti je rovněž zapotřebí při použití „point of care testing“, protože ojedinělé zprávy dokladují vyšší hodnoty INR při použití CoaguCheck, nežli jsou hodnoty laboratorně stanovené u nemocných s lupus antikoagulans (12).

K vyhodnocení nastavení antikoagulační léčby u nemocných s lupus antikoagulans v běžné klinické

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 149
proLékaře.cz | 10.11.2026

praxi jsme retrospektivně srovnali skupinu nemocných s antifosfolipidovým syndromem se skupinou pacientů dlouhodobě léčených warfarinem, u nichž nebyla přítomnost antifosfolipidových protilátek prokázána.

Soubor pacientů

K analýze byli vybráni nemocní s přítomností lupus antikoagulans na antikoagulační léčbě. Ke každému takovému nemocnému byl přiřazen z kartotéky OKH pacient stejného pohlaví, přibližně stejného věku, kteří byli rovněž dlouhodobě léčeni warfarinem. Všem pacientům byla poskytnuta formou letáku standardní informace o antikoagulační léče a jejím možném ovlivnění a současně poučení ze strany ošetřujícího lékaře. Doba jejich sledování byla zvolena tak, aby od zahájení antikoagulační léčby warfarinem uběhly tři měsíce a výchozí hodnota INR byla již v terapeutickém rozmezí. U žádného nemocného nebylo v průběhu sledování nutno přerušovat antikoagulační léčbu z důvodu závažného krvácení, invazivního výkonu či plánovaného ukončení terapie. Hodnoty INR byly analyzovány v časovém sledu tak, aby doba sledování přesáhla 365 dní. K nejbližší následující kontrole po tomto intervalu bylo sledování přerušeno. Cílová hodnota nastavení antikoagulační léčby byla u všech nemocných stanovena v intervalu INR 2,0 až 3,0.

Popisnou charakteristiku sledovaných pacientů uvádí tabulka 1.

Materiál a metodika

Krev nemocných byla odebírána uzavřeným způsobem do 3,8% citronanu sodného v poměru 1:9, centrifugována při 2500 g po 20 minut při pokojové teplotě. Protrombinový test (PT) dle Quicka byl proveden za použití reagencie Neoplastin®CI plus (Diagnostika Stago) na plně automatizovaném koagulometru STA-R případně na koagulačním analyzátoru STA-Compact. Hodnota mezinárodního normalizovaného poměru (INR) byla kalkulována obvyklým způsobem:

INR = (čas PT pacienta v sekundách/čas normální plazmy v sekundách)^{ISI}

Statistické zpracování

K porovnání relativního počtu hodnot INR mimo terapeutické rozmezí tj. INR < 2,0 a INR > 3,0 a průměrné odchylky od cílového INR v obou skupinách pacientů byl vzhledem k nenormálnímu rozložení dat použit Mannův-Whitneyův U test. Dále byla porovnána doba, kterou nemocní strávili v terapeutických hodnotách INR, tj. 2,0 až 3,0. Také pro porovnání tohoto parametru mezi dvěma skupinami nemocných byl použit Mannův-Whitneyův U test. Ke srovnání dávky warfarinu u dvou skupin pacientů byl použit také Mannův-Whitneyův U test.

Výsledky

Celkem bylo provedeno 203 vyšetření PT (INR) u LA pozitivních a 201 vyšetření u LA negativních nemocných. Průměrná doba sledování byla u LA pozitivních nemocných 376,8 dnů, u LA negativních nemocných 385,9 dnů. Tento rozdíl nebyl statisticky významný (Mannův-Whitneyův U test, U = 65, N = 26, p = 0,317; tab. 2). Za tuto dobu nedošlo u žádného z nemocných ke klinicky významnému krvácivému projevu ani k trombembolické komplikaci. V každé skupině byla pouze jednou zjištěna klinicky významná hladina INR > 6,0.

Průměrný počet vyšetření za sledované období se u LA pozitivních pacientů (15,62) a LA negativních

Tab. 1. Soubor sledovaných nemocných s dlouhodobou antikoagulační léčbou.

	LA pozitivní			LA negativní			
pacient	**věk**	**pohlaví**	**diagnóza**	**pacient**	**věk**	**pohlaví**	**diagnóza**
Č.L.	27	m	APS	S.A.	30	m	FVL homozygot
K.P.	29	m	APS	K.J.	31	m	deficit P C
K.L.	23	ž	sekundární APS	B.A.	21	ž	masivní EP*
K.J.	79	m	APS	F.A.	78	m	fisi
K.I.	43	ž	sekundární APS	H.A.	44	ž	deficit AT
N.L.	68	m	LA+ fisi	Ř.J.	70	m	recidivující DVT*
V.J.	83	m	APS+ FVL	B.E.	93	m	fisi
H.J.	47	ž	APS	T.E.	51	ž	recidivující EP*
Ř.M.	19	ž	APS + PT 20210A	S.L.	20	ž	FVL + deficit PC
Š.Z.	59	ž	APS	L.E.	58	ž	recidivující EP**
H.M.	47	m	APS	K.L.	44	m	FVL
D.J.	46	m	APS	S.J.	42	m	PT 20210A
P.V.	50	m	APS	M.J.	52	m	fisi

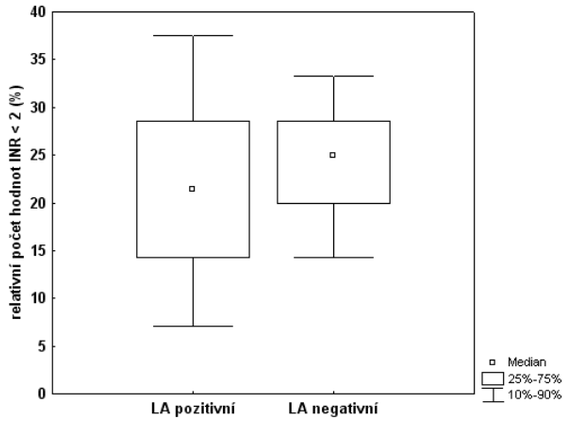
Vysvětlivky: APS = antifosfolipidový syndrom; FVL = Leidenská mutace faktoru V; fisi = fibrilace síní; LA = nález lupus antikoagulans; EP = embolie plic; DVT = hluboká žilní trombóza; PC = protein C; AT = antitrombin; PT 20210A = variantní mutace protrombinu; m = muž; ž = žena
* jiná trombofilie neprokázána; ** jako trombofilní faktor následný průkaz nádorového onemocnění

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 150
proLékaře.cz | 10.11.2026

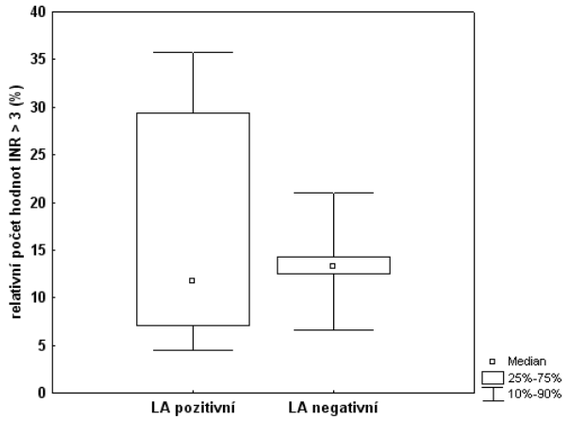
Tab. 2. Porovnání hodnot INR mimo terapeutické rozmezí, doby v cílových hodnotách INR a dávek warfarinu v obou skupinách pacientů.

	LA pozitivní (n = 13)		LA negativní (n = 13)		M-W U test	
parametr	**průměr**	**medián**	**průměr**	**medián**	**U**	**p**
počet dnů sledování	376,8	378	385,9	380	65	0,317
počet vyšetření	15,62	15	15,46	15	79,5	0,798
počet hodnot INR < 2,0 (v %)	21,79	21,43	24,24	25	70,5	0,473
počet hodnot INR > 3,0 (v %)	17,71	11,77	13,56	13,33	81,5	0,878
počet hodnot INR mimo cílový interval (v %)	39,49	35,71	37,80	40	80,5	0,837
odchylka od cílové hodn. (INR < 2)	0,22	0,23	0,23	0,23	81,5	0,878
odchylka od cílové hodn. (INR > 3) *	0,60	0,46	0,60	0,53	66	0,729
odchylka od cílového intervalu INR	0,40	0,30	0,36	0,36	79	0,778
počet dnů v cílovém INR	272,7	290,6	269,7	283,9	77	0,701
počet dnů v cílovém INR (v % z celkového času)	72,45	76,82	70,00	73,07	73	0,555
dávka warfarinu (mg/týden)	34,54	35	42,12	40	62	0,249

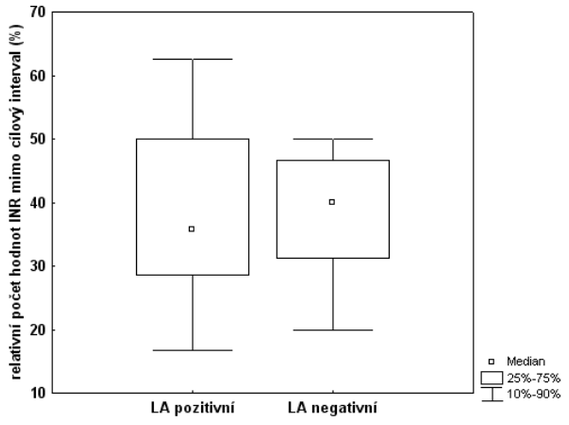
* počet pozitivních i negativních pacientů je 12 (u dvou pacientů hodnoty INR nikdy nepřesáhly hodnotu 3)



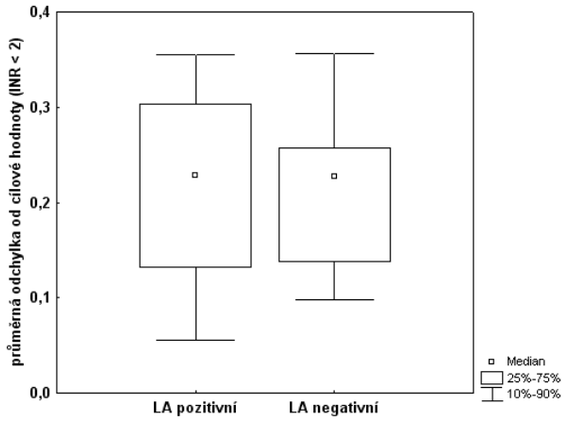
Obr. 1. Porovnání relativního počtu hodnot INR < 2,0 .



Obr. 2. Porovnání relativního počtu hodnot INR > 3,0.



Obr. 3. Porovnání relativního počtu hodnot INR mimo cílový interval.

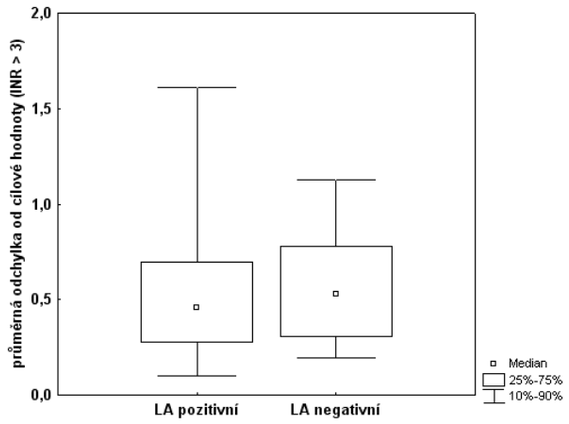


Obr. 4. Porovnání průměrné odchylky od cílového intervalu při hodnotách INR < 2,0.

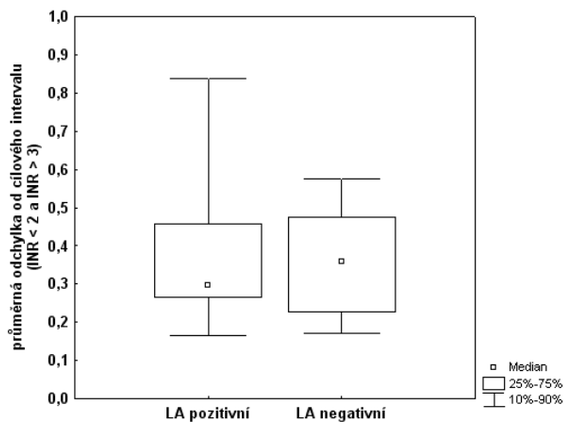
pacientů (15,46) statisticky významně nelišil (U = 79,5, N = 26, p = 0,798; tab. 2).

U LA pozitivních pacientů bylo průměrně 21,79 % hodnot INR nižších než 2,0 a 17,71 % hodnot INR vyšších než 3,0. Podobně u LA negativních pacientů bylo 24,24 % hodnot INR nižších než 2,0 a 13,56 % hodnot vyšších než 3,0. Při srovnání těchto dvou parametrů mezi skupinou LA pozitivních a LA negativních pacientů, a stejně i celkového relativního počtu hodnot INR mimo cílový interval nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly (U = 70,5 až 81,5, N = 26, p = 0,473 až 0,878; tab. 2; obr. 1–3). Průměrná odchylka hodnot INR nižších než 2,0 od cílové hodnoty INR = 2 byla 0,22 u LA pozitivních pacientů a 0,23 u LA negativních pacientů. Rozdíl mezi skupinami v tomto parametru nebyl statisticky významný (U = 81,5, N = 26, p = 0,878; tab. 2; obr. 4). Podobně nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ani u průměrné odchylky hodnot INR vyšších než 3,0 od cílové hodnoty INR = 3, která byla v obou skupinách pacientů 0,60 (U = 66, N = 24, p = 0,729; tab. 2; obr. 5). Celkově odchylka od cílového intervalu INR nabývala

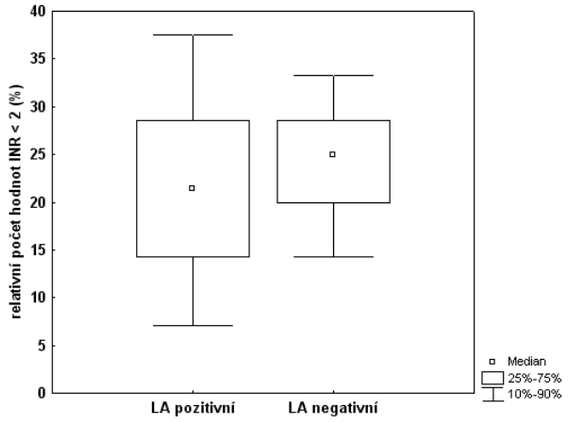
zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 151
proLékaře.cz | 10.11.2026



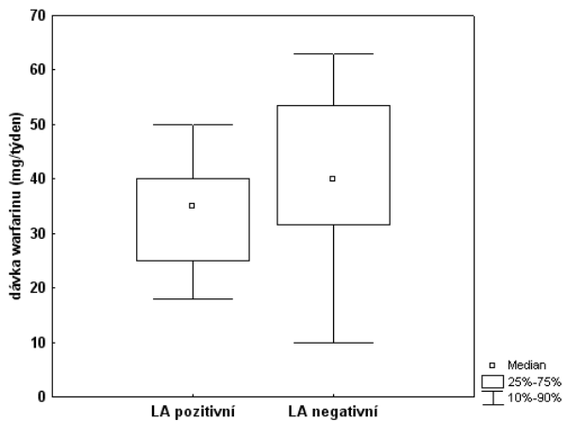
Obr. 5. Porovnání průměrné odchylky od cílového intervalu při hodnotách INR > 3,0.



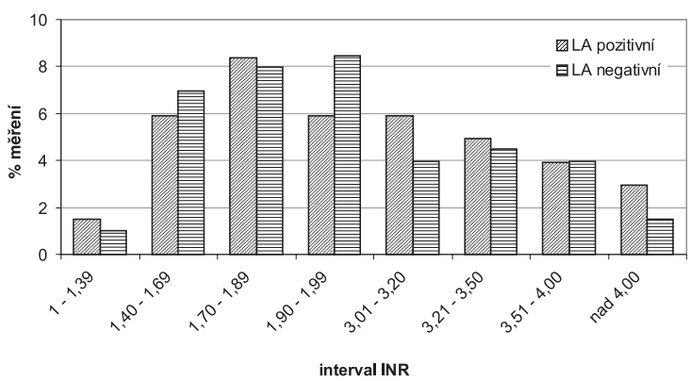
Obr. 6. Porovnání průměrné odchylky od cílového intervalu při hodnotách INR < 2,0 nebo INR > 3,0.



Obr. 8. Porovnání doby náležité antikoagulační léčby v cílovém intervalu INR.



Obr. 9. Porovnání dávky warfarinu.



Obr. 7. Porovnání relativního počtu hodnot INR mimo cílový interval podle klinické významnosti odchylky.

průměrné hodnoty 0,40 u LA pozitivních pacientů a 0,36 u LA negativních pacientů. Tento rozdíl také nebyl statisticky významný (U = 79, N = 26, p = 0,778; tab. 2; obr. 6).

Procentuální zastoupení hodnot INR mimo terapeutické hodnoty protrombinového času (menší než 2,0 nebo větší než 3,0) zjištěných u LA pozitivních a LA negativních pacientů v jednotlivých intervalech INR podle klinické významnosti je znázorněn na obrázku 7.

Dále byl analyzován čas, v němž byli pacienti nastaveni na účinnou antikoagulační léčbu warfarinem s dosažením cílového terapeutického rozmezí. Doba, za níž došlo k docílení náležité hladiny po jejím vychýlení, byla vypočítána lineární interpolací mezi dvěma hodnotami INR. LA pozitivní pacienti strávili v cílovém INR průměrně 273 dnů (72,45 % z celkového času), LA negativní pacienti 270 dnů (70,00 %). Doba, v níž byli pacienti účinně léčeni warfarinem v cílových hodnotách INR, se mezi LA pozitivními a LA negativními pacienty statisticky významně nelišila (U = 73, N = 26, p = 0,555; tab. 2; obr. 8).

zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 152
proLékaře.cz | 10.11.2026

Stejně tak nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi LA pozitivními a LA negativními pacienty v udržovací dávce warfarinu vyjádřené počtem miligramů warfarinu za týden (U = 62, N = 26, p = 0,249; tab. 2; obr. 9).

Diskuse

Faktorů, které mohou ovlivňovat účinné nastavení antikoagulační léčby a možnosti jejího sledování, je dnes známa celá řada. Patří mezi ně zejména věk nemocných (13), náležitá informovanost nemocného (14), ale také spolupráce pacienta na léčbě (15), případně lékové interakce (16). Současné práce dokládají rovněž na dávce závislý vliv přísunu vitaminu K v potravě (17, 18).

Přítomnost lupus antikoagulans může ovlivňovat antikoagulační léčbu jednak klinicky navozením krvácivé tendence, jednak laboratorně při sekundární hypoprotrombinémii nebo při použití některých citlivých tromboplastinů. Jaký je optimální způsob monitorování antikoagulační léčby u pacientů s lupus antikoagulans není jasné (19).

Mezi našimi pacienty s lupus antikoagulans byly klinicky zřetelné krvácivé projevy přítomny před zahájením antikoagulační léčby u jedné nemocné – příčinou byla sekundární hypoprotrombinémie s aktivitou FII 23 %. Ještě před klinickou manifestací antifosfolipidového syndromu byla však tato nemocná léčena kortikoidy pro základní systémové onemocnění (SLE) a hladina FII se při této terapii normalizovala stejně tak jako hemorhagická diatéza.

Pět pacientů ze sledovaných nemocných s APS mělo lehkou trombocytopenii (průměr 120,4x10^9/l, minimum 96, maximum 142x10^9/l) bez krvácivých projevů. Žádný z těchto nálezů neovlivňoval závažným způsobem průběh antikoagulační léčby.

Ke stanovení protrombinového času v hodnotách INR jsme použili tromboplastin z králičí mozkové tkáně, který byl již v publikaci Tripodiho (11) prokázán jako necitlivý vůči přítomnosti lupus antikoagulans.

Výsledky námi zjištěných dosažených cílových hodnot INR v obou skupinách pacientů jsou srovnatelné s velkými studiemi (20) – v auditu na Novém Zélandu bylo dosaženo hodnot 2,0–3,0 v 58,3 % z 9038 měření (v naší studii 60,5 % u LA pozitivních a 62,2 % u LA negativních nemocných), hodnoty pod 2,0 INR byly zjištěny ve 24,6 % (při naší analýze 21,8 % u LA pozitivních a 24,2 % u LA negativních), hodnoty přes 3,0 INR v 17,1 % (námi 17,7 % resp. 13,6 %). Na rozdíl od této publikace však časové intervaly mezi jednotlivými měřeními v naší studii dosahovaly v průměru 3–4 týdnů, zatímco v této práci byla většina měření kontrolována v odstupu jednoho až dvou týdnů.

Práce, které analyzují dobu, po níž jsou v náležitém terapeutickém rozmezí hodnot INR neselektovaní nemocní, většinou udávají hodnoty pohybující se okolo 50 % (21). V našem sledování bylo relativní zastoupení času náležité antikoagulační léčby mnohem příznivější (v průměru 72,5 % resp. 70 %) a nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi LA pozitivními a LA negativními nemocnými.

Neprokázali jsme, že by pacienti s LA vyžadovali k udržovací léčbě vyšší dávky warfarinu. Minimální týdenní dávka u LA pozitivních nemocných byla 15 mg, u LA negativních 10 mg, zatímco maximální dávka 72,5 mg u LA pozitivních a 77,5 mg u LA negativních. Ve shodě s literaturou měli nižší udržovací dávky většinou starší nemocní (13).

Závěr

V námi provedené analýze antikoagulační léčby u nemocných s nálezem lupus antikoagulans jsme nezjistili žádné rozdíly v přítomnosti nežádoucích klinických projevů ve smyslu krvácivých komplikací, selhání antikoagulační léčby či větší nestability udržení náležitého cílového INR ve srovnání se skupinou pacientů dlouhodobě léčených warfarinem z jiného důvodu. Při výběru vhodného tromboplastinu ke kontrole těchto pacientů zřejmě nedochází k interferencím s přítomností LA a běžně používaný protrombinový čas je dostatečnou metodou pro sledování nastavení terapie kumarinovými deriváty.

Literatura

1. **Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al.** A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med 2003; 349: 1133–1138.
2. **Finazzi G, Marchioli R, Barbui I.** A randomized clinical trial of oral anticoagulant therapy in patients with the antiphospholipid syndrome. The WAPS study. J Tromb Haemost 2003; Suppl 1: Abstract OC 365.
3. **Triplett DA.** Use od the dilute Russel viper venom time (aRVVT): its importance and pitfalls. J Autoimmunity 2000; 15: 173–178.
4. **Machin SJ.** Platelets and antiphospholipid antibodies. Lupus 1996; 5: 386–387.
5. **Galli M, Barbui T.** Management of thrombocytopenia in Hughes Syndrom. In Khamashta (Ed): Hughes Syndrome 2000; Springer-Verlag London, 408–418.
6. **Khamashta MA.** Management of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. In Khamashta (Ed): Hughes Syndrome 2000; Springer-Verlag London, 391–396.
7. **Lawrie AS, Purdy G, Mackie IJ, Machin SJ.** Monitoring of oral anticoagulant therapy in lupus anticoagulant positive patiens with the anti-phospholipid syndrome. British J Haematol 1997; 98: 887–892.
8. **Moll S, Ortel TL.** Monitorin warfarin therapy in patients with lupus anticoagulatns. Ann Intern Med 1997; 127: 177–185.
9. **Arnout J, Vermylen J.** Lupus anticoagulant: Influence on the International normalized ratio. Thromb Haemost 1999; 81: 847–849.
10. **Robert A, Le Querrec A, Delahousse B, et al.** Control of oral anticoagulation in patients with the antiphospholipid syndrome – influence of the lupus anticoagulant on International normalized ratio Thormb Haemost 1998; 80: 99–103.
11. **Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, et al.** Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients

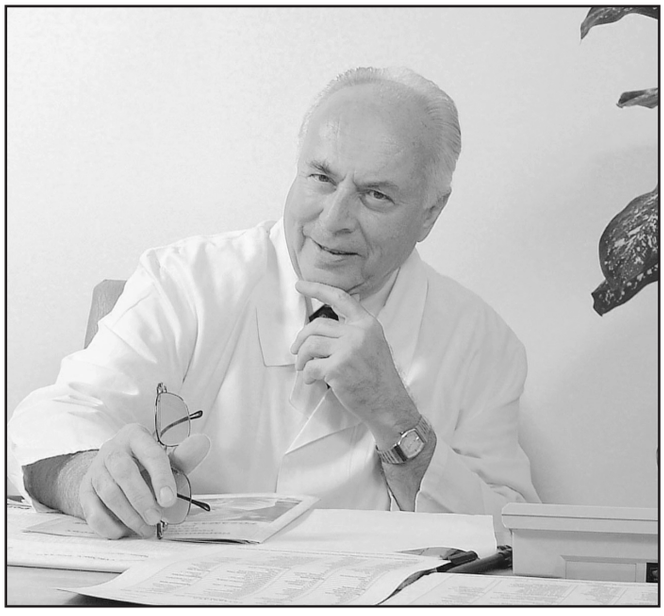
zlom transfuze 4 14.12.2005 11:55 Stránka 153
proLékaře.cz | 10.11.2026

with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercials thromboplastins. Br J Haematol 2001; 115: 672–678.
12. **Carrasco C, Campbell B, Shiach C.** Effects of the lupus anticoagulants on the control of oral anticoagulant treatment. British J Haematol 2004; 124: 555–563.
13. **Froom P, Miron E, Barak M.** Oral anticoagulants in the elderly. British J Haematol 2003; 120: 526–528.
14. **Froom P, Barak M.** An informed consent form for treatment with oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2004; 2: 196–197.
15. **Locadia M, Van Geest-Daalderop JHH, Sprangers MAG, et al.** The relationship between adherence and quality of treatment with vitamin K antagonist. J thromb Haemost 2004; 2: 362–363.
16. **Schulman S.** Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. N Engl J Med 2003; 349: 675–683.
17. **Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyak K, et al.** Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. Blood 2004; 104: 2682–2689.
18. **Khan T, Wynne H, Wood P, et al.** Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. British J Haematol 2004; 124: 348–354.
19. **Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL.** American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. Circulation 2003; 107: 1692–1711.
20. **Young L, Ockerford P, Harper P.** Audit of community-based anticoagulant monitoring in patients with thrombembolic disease: is frequent testing necessary? Int Med J 2004; 34: 639–641.
21. **Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, et al.** Quality of anticoagulation management among patients with arterial fibrillation: results of a review of medical records from 2 communities. Arch Inter Med 2000; 160: 967–973.

MUDr. A. Buliková
Oddělení klinické hematologie
Fakultní nemocnice Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
email: abulik@fnbrno.cz

Přijato: 20. 6. 2005
Schváleno: 3. 10. 2005

Mezinárodní ocenění prof. MUDr. J. Blahoše, DrSc., předsedy ČLS JEP



Na slavnostním zasedání Světové lékařské asociace v Santiagu de Chile byla koncem října inaugurována exkluzivní kniha nejvýznamnějších lékařů světa. Mezi 65 osobnostmi je i český lékař, prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc, předseda České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně. V knize je uveden životopis prof. Blahoše a jeho přínos pro světovou medicínu.

Blahopřejeme!

Redakce časopisu Transfuze a hematologie dnes