

Chemoterapeutiká infekčných ochorení



MGR. Lukáš Urban
ÚSTAV FARMAKOLÓGIE
UPJŠ LF

Chemoterapia



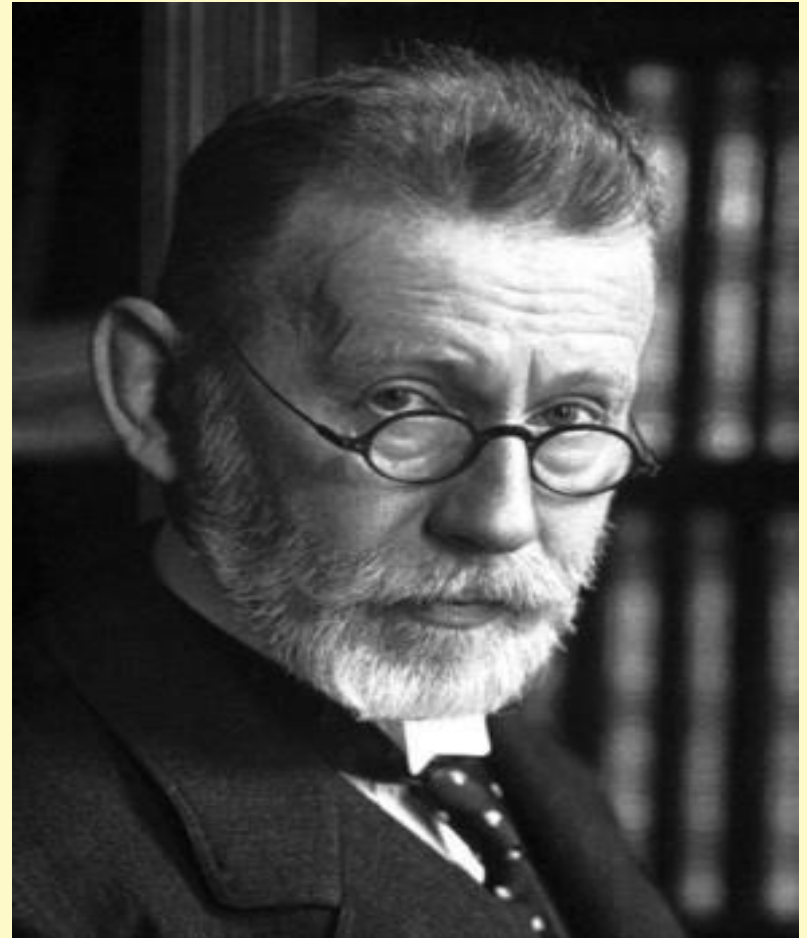
- ⌘ 1910 – Paul Ehrlich
 - zavedenie synteticky vyrobených látok do terapie infekčných ochorení

- ⌘ 1929 – Alexander Fleming
 - obj. Penicilín

- ⌘ 1935 – zavedenie sulfónamidov

- ⌘ 40. roky 20. stor.
 - veľkovýroba penicilínu

- ⌘ chemoterapia infekčných ochorení a malígnych neoplastických ochorení



Chemoterapeutiká



⌘ látky toxické voči zdroju infekcie bez toho, aby v tele postihnutého vyvolali svojimi vedľajšími účinkami vážnejšiu škodu na zdraví

⌘ zdroj infekcie → baktérie, plesne, prvoky

⌘ v užšom slova zmysle → syntetické látky

⌘ v širšom slova zmysle → prírodné aj syntetické látky

Antibiotiká (ATB)



∞ mikroorganizmy prirodzene produkované látky, ktoré inhibujú rast iných mikroorganizmov alebo ich priamo zabíjajú



Základná terminológia



- ∞ antibakteriálne spektrum
- ∞ baktericídny efekt
- ∞ bakteriostatický efekt
- ∞ MIK
- ∞ rezistencia
- ∞ dysmikróbia
- ∞ superinfekcia

Účínok ATB



∞ bakteriocídny

- ATB priamo usmrcuje baktérie

∞ bakteriostatický

- ATB spomaľuje a zastavuje rast mikróbov a ich množenie

∞ závisí od:

- dávky (koncentrácie v telesných tekutinách)
- typu ATB

Min. inhibičná koncentrácia (MIK)



∞ najnižšia koncentrácia, pri ktorej dochádza k zastaveniu rastu mikroorganizmov *in vitro*

∞ nižšia koncentrácia než MIK

- oslabenie účinku
- strata účinku
- vznik rezistencie

Rezistencia na ATB

Antibiotic



Resistance



∞ odolnosť určitého kmeňa mikroorganizmu voči účinkom na ATB

∞ prirodzená (primárna)

- genetické a štruktúrne faktory, za normálnych okolností nemenné

∞ získaná (sekundárna)

- citlivé kmene sa stanú pod vplyvom určitých podmienok rezistentné na konkrétne ATB (prenos plazmidov, ...)



Typy vzniku rezistencie

∞ streptomycínový typ

- vzniká jedinou mutáciou, vyvíja sa rýchle, v priebehu liečby

∞ penicilínový typ

- vyvíja sa pomalšie, vyvolaný viacerými mutáciami, väčšinou nestrácajú účinnosť náhle

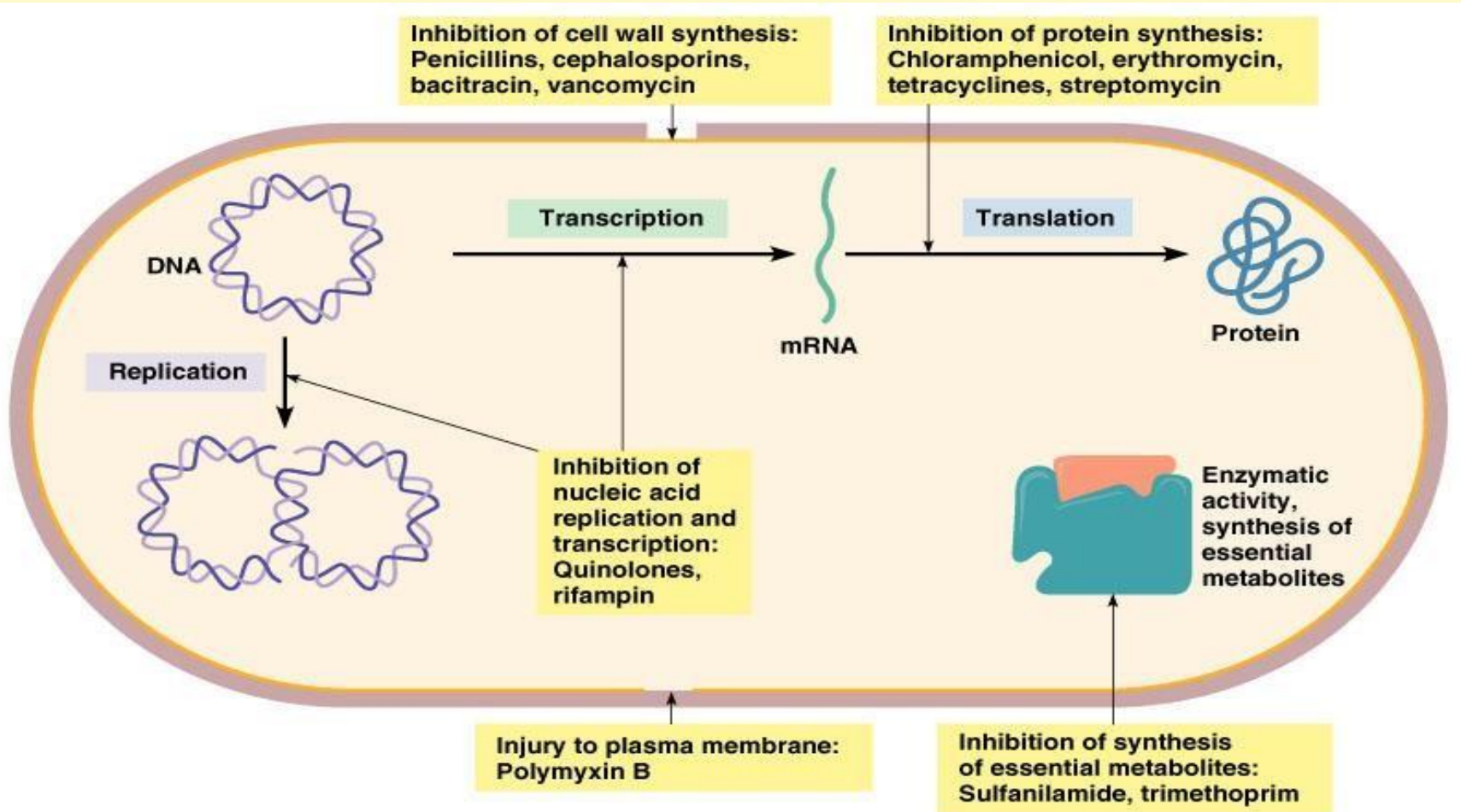


Mechanizmy rezistencie

- ⌘ plazmid s génovou rezistenciou
- ⌘ chromozómovo kódovaná rezistencia
- ⌘ enzými inaktivujúce ATB (β -laktamázy)
- ⌘ zmena permeability bunkovej steny
- ⌘ \uparrow syntéza antagonistu (kyselina listová)
- ⌘ zmena štruktúry väzbového miesta (PBP)
- ⌘ tvorba pumpy (vypudí ATB von)



Mechanism of action of ATB



Mechanizmy účinku ATB



- 1) **inhibícia syntézy bunkovej steny**
 - β -laktámové ATB, vankomycín, bacitracín

- 2) **inhibícia syntézy proteínov bunkovej steny**
 - aminoglykozidy, tetracyklíny, makrolidy, linkozamidy, chloramfenikol

- 3) **zmena permeability membrány**
 - polymyxíny, amfotericín



4) inhibícia syntézy DNA

- grizeofulvín, rifampicín

5) zásah do intermediárneho metabolizmu bunky

- sulfónamidy
 - ✦ falošná ponuka substrátu
 - ✦ blokáda stupňa metabolizmu nevyhnutého pre rast a rozmnožovanie

Základné kritéria ATB



∞ maximálna toxicita pre mikroorganizmy

∞ minimálna toxicita pre cicavcov a človeka



Zásady terapie ATB

- ⌘ primárny fokus inf.
- ⌘ možný inf. agens
- ⌘ citlivosť mikroorg.
- ⌘ variabilita odpovede p.
- ⌘ kinetika a penetrácia
- ⌘ hospitalizácia
- ⌘ NÚ ATB

- ⌘ stav eliminačných orgánov
- ⌘ včasné zahájenie terapie
- ⌘ pravidelné dávkovanie
- ⌘ optimálna dĺžka terapie
- ⌘ neopakovať terapiu
- ⌘ cena ATB

Výber vhodného ATB



- ∞ určenie primárneho fokusu infekcie a pôvodcu
- ∞ predpoklad variability odpovede pacienta
- ∞ farmakokinetické vlastnosti, schopnosť penetrácie
- ∞ NÚ ATB a stav orgánov pacienta
- ∞ hospitalizácia alebo domáce liečenie
- ∞ cena ATB

Zásady používania ATB



- ∞ podávanie ATB len v indikovanom prípade
- ∞ včasné začatie terapie
- ∞ udržiavanie účinných hladín
- ∞ zbytočné neprekračovanie dávok
- ∞ lokálne podávať len výnimočne

Nežiaduce účinky ATB



∞ dysmikróbia

- potlačenie fyziologickej bakteriálnej flóry počas terapie (najmä GIT)

∞ superinfekcia

- premnoženie sa rezistentných patogénnych mikróbov, plesní

∞ Jarisch – Herxheimerova reakcia

- po prudkom, efektívnom zásahu ATB → masívny rozpad tiel mikroorganizmov, uvoľnenie endotoxínov → vplyv na makroorganizmus

Najzávažnejšie toxické prejavy ATB



∞ myelosupresia

- CMP

∞ hematotoxicita

- sulfónamidy

∞ hepatotoxicita

- makrolidy

∞ nefrotoxická

- aminoglykozidy

∞ ototoxická

- aminoglykozidy

∞ neurotoxická

- anti-TBC

Iné nežiaduce prejavy ATB



- ∞alergia (β -laktámy)
- ∞dysmikróbia (širokospektrálne ATB)
- ∞superinfekcia (širokospektrálne ATB)
- ∞Jarisch – Herxheimer (PNC)
- ∞Hoigného syndróm (PNC-retard)
- ∞Nicolaus syndróm (PNC-retard)

Alergia na PNC



Kombinácie ATB



☞ Ciele:

- zlepšenie terapeutického efektu
- zníženie výskytu NÚ
- predchádzanie vzniku rezistencie

Bakteriostatické + Bakteriocídne



!!! NEVHODNÉ !!!

(existujú výnimky)

Kombinácie ATB



- ∞ rozšírenie antimikrobiálneho spektra
- ∞ rozšírenie oblasti pôsobnosti v organizme
- ∞ potenciácia antimikrobiálneho účinku
- ∞ oddialenie vzniku rezistencie
- ∞ zníženie NÚ a toxicity

Kombinácie ATB



∞ Ľubovoľná kombinácia nie je možná, ak:

- by sa potencoval navzájom NÚ alebo toxicita na ten istý orgán,
- by došlo k zmenšeniu alebo zrušeniu účinku jedného ATB druhým.

Klasifikácia ICH



- ⌘ Antibakteriálne
- ⌘ Cefalosporíny
- ⌘ Makrolidné
- ⌘ Linkozamidové
- ⌘ Ostatné protistafylokovové
- ⌘ Aminoglykozidové
- ⌘ Tetracyklínové
- ⌘ Polypeptidové
- ⌘ Sulfónamidy
- ⌘ Fluorochinolóny
- ⌘ ATB používané lokálne
- ⌘ Liečivá infekcií močového traktu
- ⌘ Ostatné chemoterapeutiká
- ⌘ Antituberkulotiká
- ⌘ Antivírusové
- ⌘ Antifungálne
- ⌘ Antiparazitárne
- ⌘ Antihelmintické
- ⌘ Antiseptiká a dezinficienciá

Klasifikácia ATB

⌘ **β-laktámové**

- penicilíny, cefalosporíny

⌘ **makrolidy**

- erytromycín

⌘ **linkozamidy**

⌘ **aminoglykozidy**

- streptomycín

⌘ **tetracyklíny**

⌘ **polypeptidové**

- polymyxíny

⌘ **sulfónamidy**

- sulfametoxazol
- trimetoprim



β -laktámové ATB



Penicilíny

- ⌘ základné PNC
- ⌘ protistafylokokové
- ⌘ amino PNC
- ⌘ karboxy PNC
- ⌘ acylureido PNC
- ⌘ karbapenémy
- ⌘ monobaktámy
- ⌘ inhibítory β -laktamázy

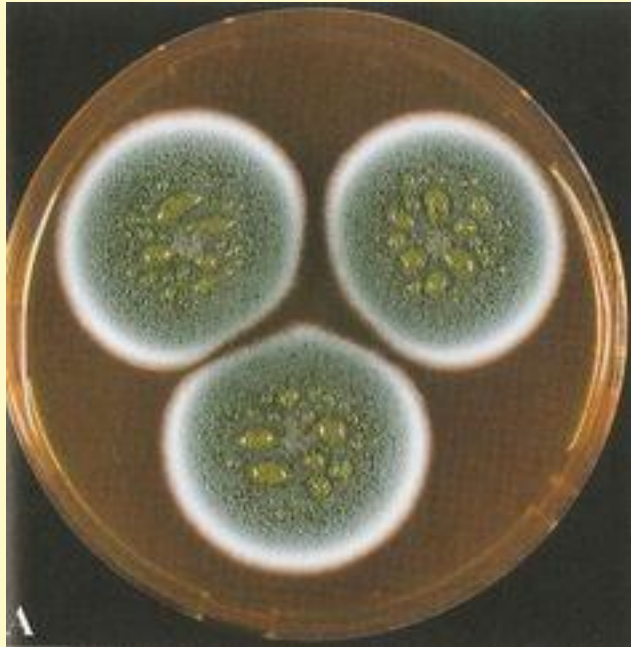
Cefalosporíny

- ⌘ I. generácia
- ⌘ II. generácia
- ⌘ III. generácia
- ⌘ IV. Generácia
- ⌘ V. Generácia

Penicilíny

(bakteriocídne)

Penicillium chrysogenum

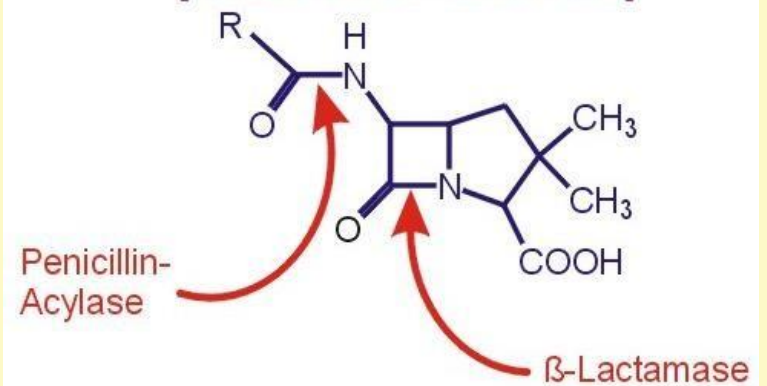


k. 6-aminopenicilánová

Penicilline

enzymatische
Hydrolyse

[RESISTENZ - ENZYME]



Základné PNC

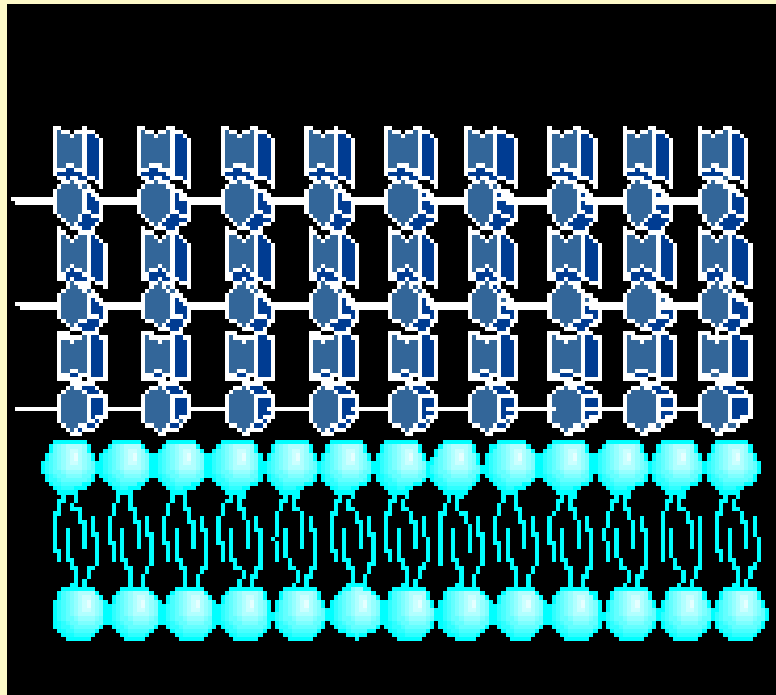


- ⌘ *benzylpenicilín*
- ⌘ *prokaín benzylpenicilín*
- ⌘ *benzatín benzylpenicilín*



- ⌘ *fenoxymetylpenicilín*
- ⌘ *penamecilín*

Mechanismus účinku



← peptidoglykán

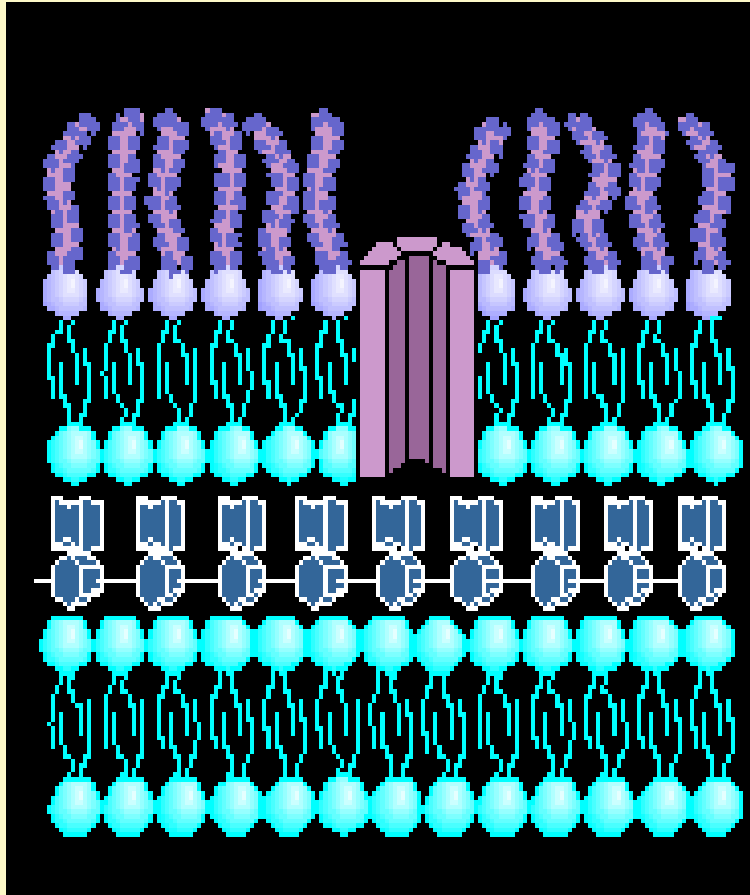
← PBP

← fosfolipidová dvojvrstva

Mechanismus účinku



G-



- ← LPS a lipidy
- ← membrána a poríny
- ← peptidoglykán
- ← PBP
- ← membrána

Farmakokinetika



- ⌘ hlavný rozdiel v aplikácii
- ⌘ vo vodnom roztoku vytvárajú PK BPNC a BBPNC suspenzie, preto **len** i.m. a **nie** i.v., pričom BPNC i.v.
- ⌘ *benzatín benzylpenicilín*
 - prevencia streptokokových inf., boreliózy a reumatickej horúčky



- ⌘ *fenoxymetylpenicilín*
 - acidostabilný → p.o.
 - vstrebávanie v čreve (50 – 60%)
- ⌘ *penamecilín*
 - bakteriocídny, predĺžený účinok
 - vstrebávanie v celom GIT
 - hydrolytické štiepenie na benzylpenicilín

Antimikrobiálne spektrum



∞ G⁺ koky

- *Streptococcus pyogenes, viridans, pneumoniae*

∞ stafylokoky

- β-laktamázo - negatívne

∞ G⁺ bacily

- *B. anthracis, C. diphtheriae, L. monocytogenes, C. perfringens a tetani*

∞ G⁻ bacily

- *Pasteurella*

∞ spirochéty

- *Treponema*

∞ borélie, leptospiry



Nežiaduce účinky



- ⌘ anafylaxia
- ⌘ Jarisch – Herxheimer r.
- ⌘ Hoigné syndróm
- ⌘ neurotoxicita

tehotenstvo a laktácia nie sú KI

Protistafylokokové PNC

penicilinázo - rezistentné



⌘ *meticilín* (acidolabilný)

⌘ *oxacilín*

⌘ *kloxacilín*

⌘ *dikloxacilín*

⌘ acidostabilné, p.o.

⌘ absorpcia v závislosti od látky

⌘ silná väzba na alb.

⌘ dobrá difúzia do parenchymatóznych org.

⌘ zlý prechod cez HEB

⌘ vylučovanie obličkami

Protistafylokokové PNC

penicilinázo - rezistentné



Citlivosť

☞ stafylokoky

- ☞ produkujúce – β -laktamázu



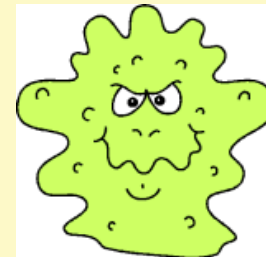
Rezistencia

☞ enterokoky

- ☞ modifikácia PBP

☞ G⁻ baktérie

- ☞ nepriepustnosť BS



Indikácie



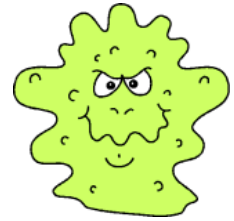
- ∞ pri infekciách citlivými stafylokokmi

- ∞ inf. kože, ORL inf., chron. osteomyelitídach, inf. pľúc aj u novorodencoch

- ∞ ťažké stafylokokové infekcie, septikémie, endokarditídy, sepetický šok sa liečia v kombinácii s:
 - aminoglykozidmi
 - vankomycínom
 - rifampicínom
 - cefalosporínmi III. generácie

- ∞ pri infekciách metecilín → rezistentnými stafylokokmi je liek voľby *vankomycín*

Nežiaduce účinky



∞ alergické reakcie

○ *metecilín* (nefritídy, hemolytická anémia)

∞ neurotoxicita u pacientov s insuficienciou obličiek

○ *kloxacilín*

∞ hepatotoxicita

○ *kloxacilín, dikloxacilín*

Amino - PNC

penicilinázo - labilné



⌘ *ampicilín* (i.v.)

⌘ *amoxicilín* (p.o.)

⌘ kombinácia s
k. klavulánovou

⌘ acidostabilné

⌘ absorpcia variabilná

⌘ 30 – 95%

⌘ nízka väzba na alb.

⌘ dobrá difúzia do
zapálených tkanív

⌘ dobrá koncentrácia v žlči

⌘ mierna nefrotoxicita

⌘ vylučovanie obličkami

Amino - PNC

penicilinázo - labilné



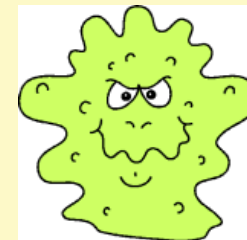
Citlivosť

- ∞ G⁺ koky
- ∞ enterokoky
- ∞ G⁻ koky
 - *N. meningitis a gonorrhoeae*
- ∞ *Haemophilus influenzae*
- ∞ aeróbne G⁻ bacily
 - *E.coli, Salmonella, Shigella*



Rezistencia

- ∞ *Enterobacteriaceae*
- ∞ stafylokoky
 - β-laktamázo-pozitívne
- ∞ *Pseudomonas*
- ∞ *Bacillus fragilis*



Nežiaduce účinky



∞alergie

- kožné erupcie



∞GIT ťažkosti

- nauzea, vracanie, hnačka
- po i.m. dochádza k \uparrow transamináz

Indikácie



- ⌘ respiračné infekcie (aj u detí do 5. roku)
 - ⌘ prevencia sekundárnych infekcií pri pertussis, osýpkach
 - ⌘ genito-urinárne infekcie (tehotné ženy)
 - ⌘ liečba týfusu (náhrada *chloramfenikolu*)
-
- ⌘ injekčné formy:
 - pri ťažkých infekciách typu septikémie, endokarditídy, meningitídy, respiračných infekcií, infekcií po ťažkých popáleninách

Cefalosporíny I. generácie



☞ *cefazolín*

☞ *cefalotín*



☞ *cefalexín*

☞ *cefadroxil*

☞ dobrá absorpcia p.o.

☞ vyššie hladiny a účinnosť parent.

☞ renálna eliminácia aktívnej látky

☞ alergie, flebitídy, krvotvorba

Cefalosporíny I. generácie

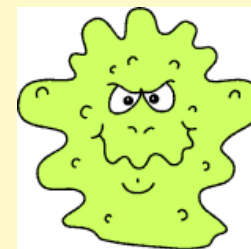
Citlivosť

- ⌘ vysoká účinnosť
G⁺ koky
- ⌘ odolnosť voči
β-laktamázam
stafylokokov



Rezistencia

- ⌘ G⁻ baktérie
- ⌘ slabá odolnosť voči β-
laktamázam G⁻ baktérií



Cefalosporíny II. generácie



⌘ *cefuroxim*

⌘ *cefamandol*



⌘ *cefuroxim-axetil*

⌘ *cefaklor*

⌘ bežné G- infekcie s
dobrou citlivosťou

⌘ renálna eliminácia

- 85 – 95% dávky
- 50% u *cefuroxim-axetilu*

⌘ riziko krvácania

- *cefamandol*

Cefalosporíny II. generácie

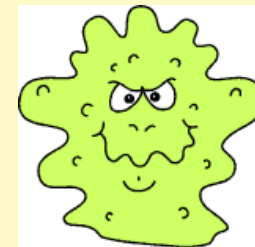
Citlivosť

- ⌘ vysoká účinnosť G⁺ koky
- ⌘ dobrá účinnosť na niektoré G⁻ baktérie



Rezistencia

- ⌘ *Proteus vulgaris*
- ⌘ *Providencia spp.*
- ⌘ *Serratia spp.*



Cefalosporíny III. generácie

⌘ *cefotaxim*

⌘ *ceftrizoxim*

⌘ *ceftriaxom*

⌘ *ceftazidín*



⌘ *cefixim*

⌘ *ceftibutem*

⌘ *cefetamet-pivoxil*



- ⌘ zriedkavé G⁻ inf.
- ⌘ zmiešané G⁻ a G⁺
- ⌘ G⁻ meningitídy
- ⌘ ťažké infekcie pseudomonádové
- ⌘ závažné infekcie Haemophilus inf.
- ⌘ renálna eliminácia v závislosti od odávky
- ⌘ pseudomembranózna kolitída, krvácanie, alergia

Cefalosporíny III. generácie

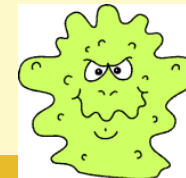
Citlivosť

- ⌘ nižšia účinnosť
G⁺ koky
- ⌘ najvyššia účinnosť
na G⁻ baktérie
- ⌘ väčšina pseudomonád



Rezistencia

- ⌘ *Klebsiella pneumoniae*
 - produkuje cefotaximázy
- ⌘ niektoré *E.Coli*,
Proteus mirabilis,
Salmonella spp.
 - chromozómovo
kódované β -laktamázy



Cefalosporíny IV. generácie



⌘ *cefpirom*
⌘ *cefepim*

⌘ vysoká účinnosť G⁺ aj G⁻

⌘ *Pseudomonas aer.*

enterobacter spp
citrobacter spp.



rezist. na III. generáciu



Cefalosporíny V. generácie



∞ *Ceftarolin*

- ∞ Schválený na terapiu nozokomiálnych nákaz spôsobených citlivými G- a G+ baktériami vrátane MRSA/VRSA
- ∞ Širšie spektrum voči G+ ako iné CFS



Tetracyklíny



☞ bakteriostatické ATB, širokospektrálne

☞ zástupcovia:

☞ chlórtetracyklín (*Streptomyces aureofaciens*)

☞ tetracyklín

○ pripravený dehalogenáciou chlór TTC

☞ oxytetracyklín (*Streptomyces rimosus*)

☞ rolitetracyklín

○ prvý TTC rozpustený vo vode

☞ doxycyklín (*Doxybene, Doxyhexal*)

☞ minocyklín

☞ tigecyklín (*Tygacil*)

○ glycylycyklínový polosyntetický derivát minocyklínu

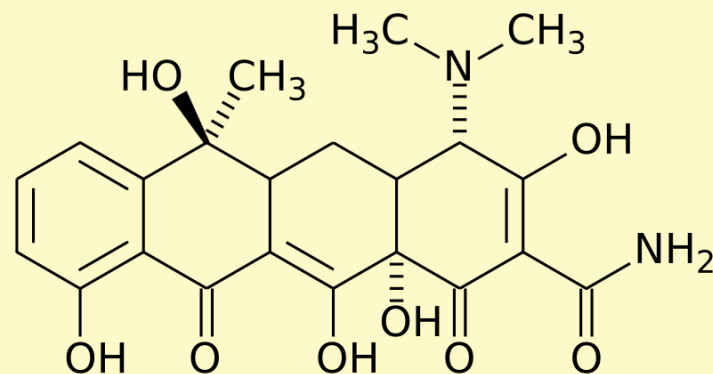
} $t_{1/2} = 6-8$ hod.

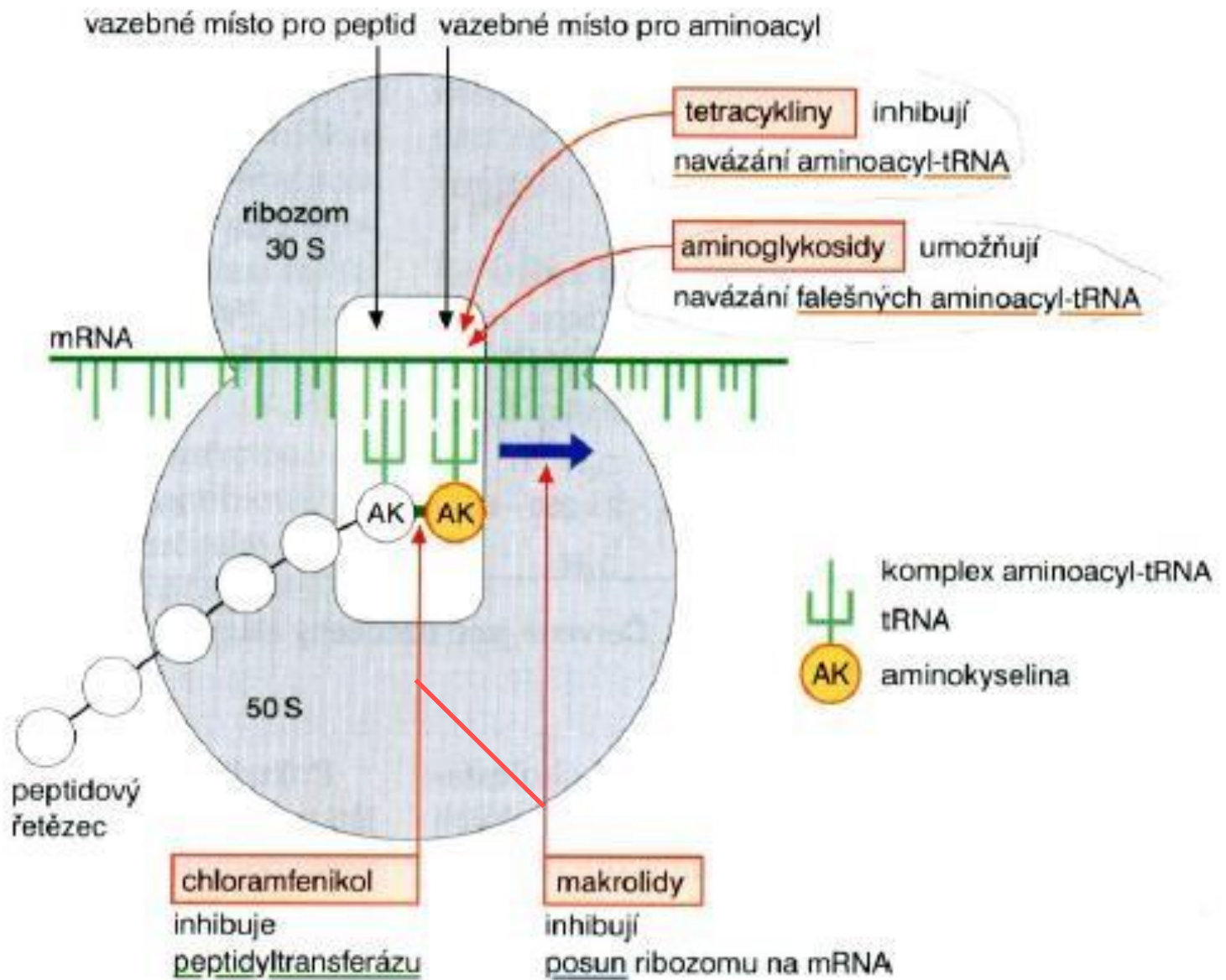
} $t_{1/2} = 16-18$ hod.

Mechanizmus účinku



- ∞ účinok vo vnútri bakteriálnej bunky → prechod ATB cez bunkovú stenu aj cytoplazmatickú membránu → kumulácia v bunke
- ∞ väzba na **30S** podjednotku bakt. **ribozómu** → inhibícia väzby transportnej aminoacyl-RNA na komplex ribozóm mRNA → inhibícia syntézy bakt. proteínov

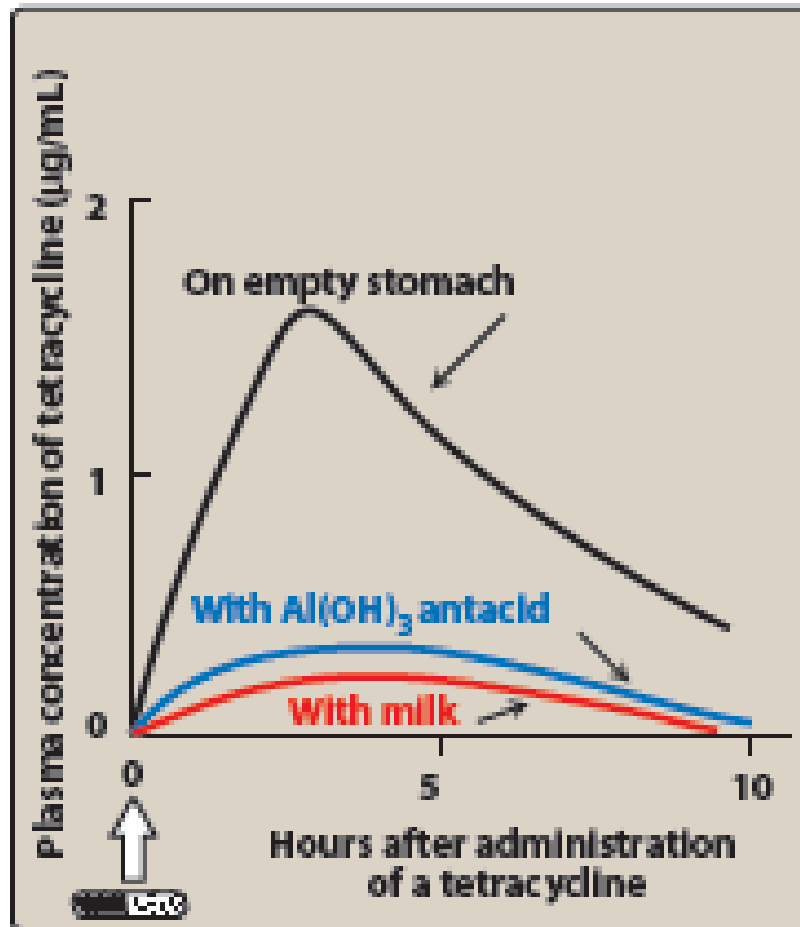




Farmakokinetika



- ⌘ stabilné v kyslom aj alkalickom prostredí GIT
 - ⌘ dostatočne liposolubilné (novšie)
 - ⌘ rozdielna resorpcia
 - ↓katióny kovov (Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+}) → tvorba neresorbovatelných komplexov s TTC
 - vplyv má aj mlieko a mliečne výrobky, antacidá → 3 hodinový odstup
 - ⌘ dobrá distribúcia do tkanív a telesných tekutín, aj do nekrotických tkanív a nádorov
 - ⌘ vysoká afinita ku kostnému tkanivu a zubom
 - ⌘ vylučovanie predovšetkým močom
- } p.o. podanie okrem !!!
tigecyklínu – i.v.



Antimikrobiálne spektrum



⌘ G⁺ koky

- stafylokoky, streptokoky

⌘ G⁺ tyčinky

- *L. monocytogenes*, *C. diphtheriae*, *B. anthracis*, *Clostridium spp.*

⌘ G⁻ koky

- *Nisseria*

⌘ G⁻ tyčinky

- *Pasteurella*, *Brucella*, *Yersinia*, *H. influenzae*

⌘ intracelulárne parazity

- *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae*, spirochéty

⌘ účinok aj proti hubám a protozoám

Indikácie



- ∞ u nešpecifických typov infekcií ako náhrada chloramfenikolu
 - infekcie IC bakteriámí → exantematikový týfus a horúčka Q (liečivá voľby)
 - infekcie respiračného traktu (vyv. *Mycoplasma pneumoniae*)
 - leptospirózy, boreliózy (lymská ch.), amébiózy
 - cholera

- ∞ akné

- ∞ infekcie GIT a uropoetického systému

- ∞ zápaly žlčových ciest

Nežiaduce účinky



⌘ GIT

- stomatitída, nauzea, vracanie
- krvácanie, hnačky
- kolonizácia čreva, príp. aj ústnej dutiny kvasinkami

⌘ toxické

- poškodenie zubov u detí → KI u detí do 8 r. a v III. trimestri gravidity
- depozity v kostiach (žltá až tmavohnedá pokožka)
- fototoxické dermatitídy, poškodenie nechtov



- renálna insuficiencia (okrem *doxycyklínu*)
 - ✦ hepatotoxicita
 - ✦ tuková degenerácia pečene (prvé preparáty TTC)
- hepatálna nekróza
- poruchy vestibulárneho aparátu (*minocyklín*)
- zvýšený intrakraniálny tlak (u detí)
- svalová slabosť až neuromuskulárny blok
(u pacientov s MG po *i.v.* podaní)

Makrolidy

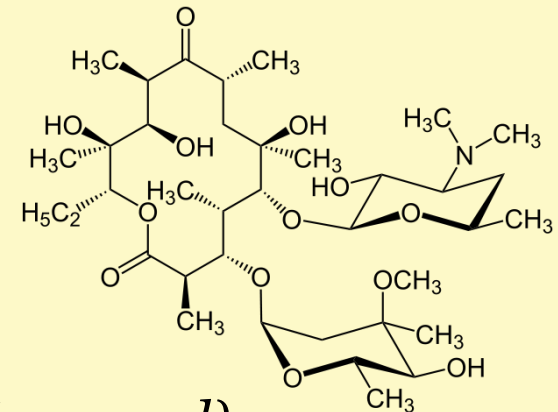


∞ bakteriostatické ATB, širokospektrálne

∞ základ štruktúry → makrocyclický laktámový kruh

∞ zástupcovia:

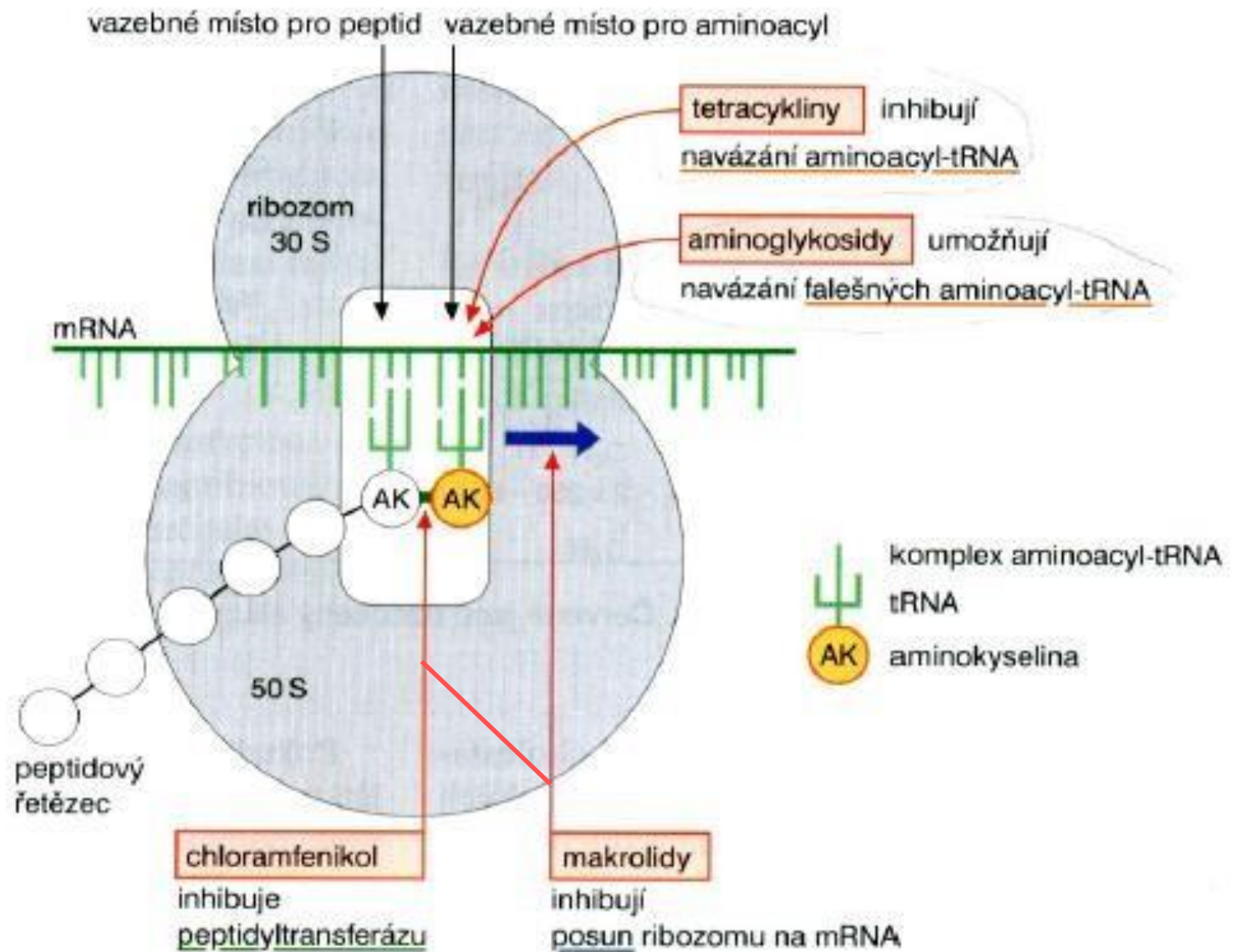
- ✦ erytromycín (*Streptomyces erythreus*),
(Aknemycin, Eryfluid, Zineryt)
- ✦ klaritromycín (*Fromilid, Klacid*)
- ✦ roxitromycín (*R. Biotika*)
- ✦ azitromycín (tzv. azalidové ATB) (*Azitrox, Sumamed*)
- ✦ spiramycín (*Rovamycine*)
- ✦ josamycín
- ✦ telitromycín (tzv. ketolidové ATB)



Mechanizmus účinku



- ∞ **ireverzibilná** väzba na **50S** podjednotku bakt. ribozómov
→ inhibícia tvorby peptidových väzieb medzi AMK
inhibíciou enz. **peptidyltransferáza** → blokáda syntézy bakt.
proteínov
- ∞ inhibícia posunu ribozómov na mRNA
- ∞ niekedy baktericídny účinok
 - v závislosti od koncentrácie ATB, citlivosti bakt. kmeňa, rýchlosti rastu miktróbov, ...



Farmakokinetika



- ⌘ acidolabilné → v kyslom prostredí inaktivované (okrem *spiramycínu*) → príprava odolných p.o. tabletových foriem (*etlysukcinát, stearát*)
- ⌘ variabilná resorpcia → ovplyvnená chemickou štruktúrou, počtom dávok alebo prítomnosťou potravy
- ⌘ dobrý prechod do tkanív aj telesných tekutín (nie do CNS)

- ⌘ koncentrácia v pečeni
- ⌘ vylučovanie predovšetkým žľčou

Spektrum



- ⌘ G⁺ koky
 - (stafylokoky, streptokoky)
- ⌘ G⁺ bacily
 - (*Listeria*, *Corynebacterium diphtheriae*)
- ⌘ G⁻ koky
 - (*Neisseria gonorrhoeae*)
- ⌘ G⁻ tyčinky
 - (*Legionella*, *H. influenzae*)
- ⌘ anaeróby
 - (*Clostridium perfringens*)
- ⌘ IC patogény
 - *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*, *Rickettsia spp.*, *Treponema palidum*

- ⌘ **rezistentné** → *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*

Indikácie



- ⌘ chronická bronchitída (*Str. pneumoniae*, *H. influenzae*)
- ⌘ pneumónia (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp.*)
 - náhrada TTC
- ⌘ legionelózy
- ⌘ infekcie v ORL, pľúc, infekcie kože a kostí
 - ako náhrada u pacientov alergických na PNC
- ⌘ tetanus
- ⌘ dentálne infekcie
 - *spiramycín* prechádza do slín
- ⌘ toxoplazmóza
 - u imunokompetentných pacientov (*spiramycín*)
- ⌘ eradikácia *H. pylori* (*klaritromycín*)
- ⌘ profylaxia v kolorektálnej chirurgii (v kombinácii s *neomycínom*)

Nežiaduce účinky



⌘ GIT intolerancia

- nauzea, vracanie, hnačky, bolesti brucha

⌘ poruchy pečene

- ↑ transamináz

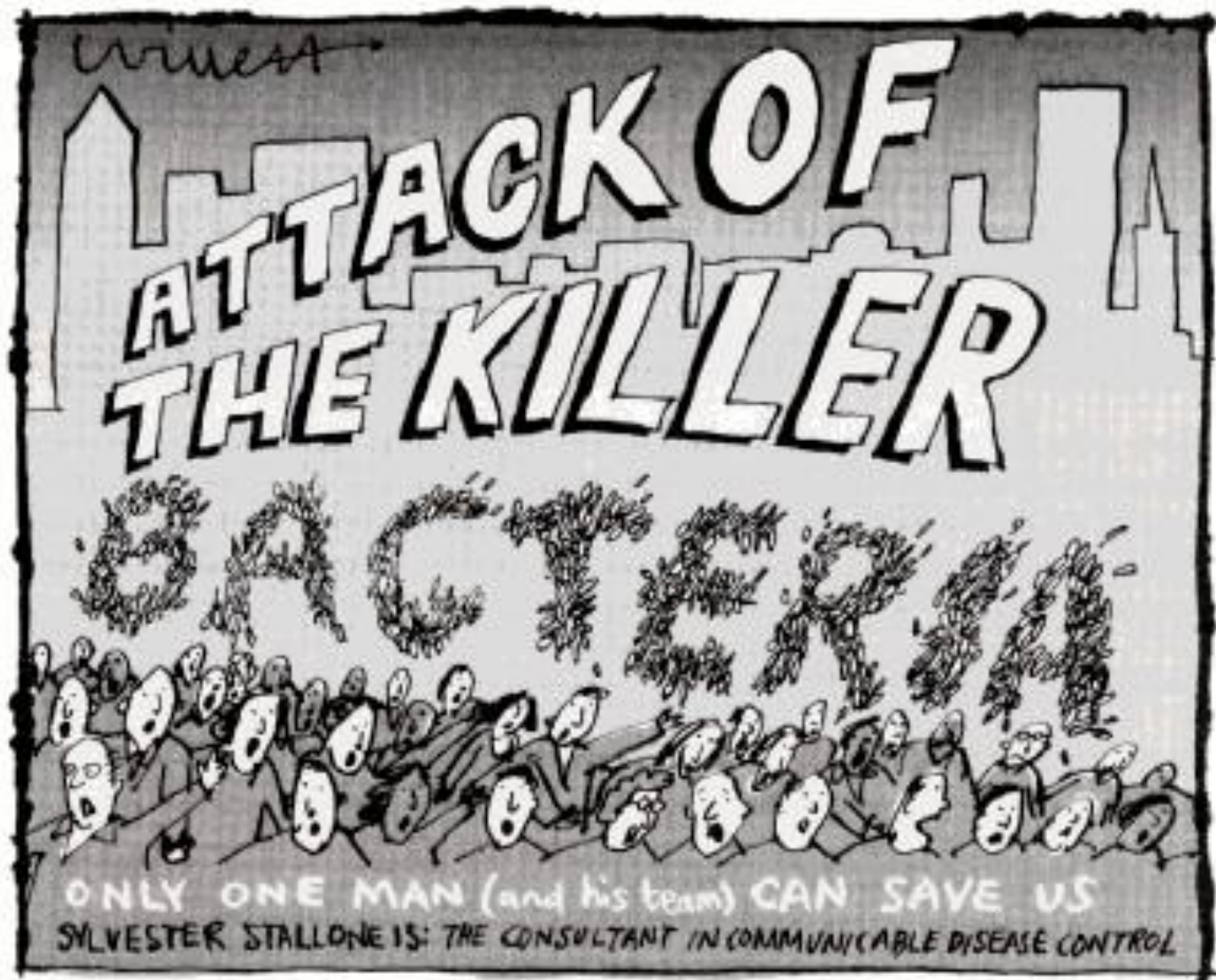
⌘ cholestatická hepatitída

- na alergickom základe
- sprevádzanie kožnými reakciami a hypereozinofíliou

⌘ ototoxicita

- *erytromycín*, vysoké dávky *klaritromycínu*





Careers : Become a Microbiologist.

Ďakujem za pozornosť

