

PŮVODNÍ PRÁCE

Předpověď délky klinického účinku rocuronia pomocí dávky a rychlosti nástupu účinku – prospektivní studie

Adamus M.¹, Adamus P.², Bělohávek R.³, Vujčíková M.¹, Janásková E.¹

¹Klinika anesteziologie a resuscitace, LF Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice, Olomouc

²Rapid System, s. r. o., Olomouc

³Katedra informatiky, PřF Univerzity Palackého, Olomouc

Souhrn

Cíl studie: Po podání rocuronia lze předpovědět průměrnou délku klinického účinku pomocí aplikované dávky. V práci jsme se snažili určit, zda lze tuto predikci zpřesnit pro konkrétního nemocného zavedením rychlosti nástupu účinku jako další proměnné.

Typ studie: Klinická, prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná studie.

Název a sídlo pracoviště: Klinika anesteziologie a resuscitace FN Olomouc.

Materiál a metoda: Po získání souhlasu etické komise a informovaného souhlasu bylo 350 nemocných, podstupujících operační výkon v totální intravenózní anestezii s tracheální intubací, náhodně rozděleno do 7 skupin, které se lišily podanou dávkou rocuronia (0,3–1,20 mg · kg⁻¹). U každého nemocného jsme stanovili rychlost nástupu účinku (95% deprese T₁) a délku klinického účinku do 25% zotavení T₁. Jednoduchou a vícenásobnou lineární regresní analýzu jsme použili k předpovědi délky účinku pomocí dávky a/nebo rychlosti nástupu účinku. Hlavním kritériem příslušného modelu byla mocnina korelačního koeficientu (r²). Vyhodnotili jsme potenciálně užitečný efekt různých transformací proměnných.

Výsledky: Klinický účinek bylo možno předpovědět přesněji pomocí dávky (r² = 0,64) než podle rychlosti nástupu účinku (r² = 0,59). Predikce klinického účinku byla přesnější při současném použití obou nezávislých proměnných (dávka, nástup účinku) ve vícenásobné regresní analýze (r² = 0,68). Další zlepšení přinesla logaritmická transformace dat (r² = 0,72).

Závěr: Předpověď délky klinického účinku rocuronia lze zpřesnit zohledněním dávky a rychlosti nástupu účinku ve srovnání s použitím dávky (nebo nástupu účinku) samostatně. Přidání proměnné odrážející odpověď konkrétního nemocného (nástup účinku) tak zvýšilo sílu předpovědi klinického účinku rocuronia. **Klíčová slova:** nervosvalová blokáda – rocuronium – klinické trvání účinku – nástup účinku – jednoduchá a vícenásobná lineární regresní analýza

Abstract

Duration of rocuronium-induced neuromuscular block predicted by its dose and onset time: a prospective study

Objective: Following a bolus dose of rocuronium, the average duration of neuromuscular block until 25% recovery (= clinical duration) can be predicted by the dose-duration relationship. In the present study we investigated whether the predictive power could be improved by the addition of another independent variable – onset time.

Design: Clinical, prospective, randomized, controlled study.

Settings: Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital, Olomouc.

Materials and Methods: Following local ethics committee approval and obtaining informed consent, 350 patients scheduled for elective surgery under total intravenous anaesthesia with tracheal intubation were randomized into 7 groups with different rocuronium doses administered (0.30; 0.45; 0.60; 0.75; 0.90; 1.05; 1.20 mg · kg⁻¹, respectively). For each consecutive patient the onset time for 95% depression of T₁ and clinical duration until 25% recovery were determined. To predict clinical duration for different values of two independent variables (dose and onset time), statistical analyses were performed by simple and multiple linear regression (least-square method). The squared correlation coefficient (r²) was used as the primary criterion for the evaluation of each model. In addition, the possible useful effect of different transformations of the variables was studied.

Results: The duration of action was better predicted by dose (r² = 0.64) than by onset time (r² = 0.59). The predictability of clinical duration was improved by combining the two independent variables (dose and onset time) in a multiple regression model (r² = 0.68). The explanatory power was further increased when using the logarithm of clinical duration as the dependent variable (r² = 0.72).

Conclusion: The duration of rocuronium-induced neuromuscular block can be predicted more precisely by the combined use of dose and onset time than by dose (or onset time) alone. The addition of an individual response parameter, the onset time, improved the prediction of the duration of action.

Key words: neuromuscular block – rocuronium – clinical duration – onset time – simple and multiple linear regression analysis

Anest. intenziv. Med., 2006, 17, č. 5, s. 241–245.

Úvod

Po aplikaci jednotlivé dávky rokuronia lze průměrnou délkou klinického efektu odhadnout ze závislosti účinku na dávce [1, 2]. Pro konkrétního nemocného je však tato předpověď méně spolehlivá v důsledku obrovské interindividuální variability citlivosti k účinku kurarimimetik [3]. Ve studii jsme zjišťovali, zda lze predikci klinického účinku zpřesnit, zahrneme-li do kalkulací kromě velikosti podané dávky další proměnnou, která odráží citlivost nemocného k podanému rokuroniu. Tímto parametrem je rychlost nástupu účinku.

Materiál a metoda

Po schválení Etickou komisí LF Palackého univerzity v Olomouci a získání informovaného souhlasu jsme vyšetřovali 350 nemocných podstupujících plánovaný operační výkon s nutností tracheální intubace. Vylučovací kritéria představovaly: ASA klasifikace nemocného nad 3, věk pod 18 let, vysoká nadváha (BMI – body mass index – vyšší než 30), užívání léků ovlivňujících účinek kurarimimetik (antikonvulziva, aminoglykozidy nebo polypeptidová antibiotika), předpokládaná obtížná intubace (skóre podle Mallampatiho 3 a více) a přítomnost komplikujících onemocnění ovlivňujících nervosvalový přenos (myopatie).

Z anesteziologického dotazníku jsme zjistili demografická data nemocných – pohlaví, věk, hmotnost, výšku, klasifikaci podle ASA a vypočítali BMI (body mass index) a BSA (body surface area, tělesný povrch) podle [4].

Anestezie

Po příjezdu nemocného na operační sál jsme založili základní monitorování (kontinuálně EKG a SpO₂, NIBP – neinvazivní TK – v pětiminutových intervalech). Ke sledování a záznamu všech funkcí během anestezie jsme použili přístroj Datex-Ohmeda S/5™ Anaesthesia Monitor s příslušnými moduly (EKG křivka, NIBP, pulzní oxymetrie, složení dechové směsi v inspiriu a na konci expirace – O₂, CO₂, spirometrie, teplota tělesného jádra, kožní teplota, NMT – nervosvalový přenos). Během operačního výkonu jsme dbali o tepelnou homeostázu pacientů tak, aby teplota v místě monitorování NMT neklesla v průběhu anestezie pod 34 °C a změny výchozí hodnoty kožní teploty nepřesáhly 1 °C.

Před úvodem do anestezie jsme u nemocných zajistili nitrožilní vstup zavedením periferní kanyly velikosti 18 nebo 20 G a intravenózně podali premedikaci – midazolam (Dormicum, F. Hoffmann-La Roche, 0,05 mg · kg⁻¹) a sufentanil (Sufenta forte, Janssen Pharmaceutica, 0,1 µg · kg⁻¹). Zahájili jsme podávání kyslíku obličejovou maskou. U všech nemocných jsme použili totální intravenózní anestezii v režimu

TCI (target controlled infusion) pomocí infuzního přístroje Base Primea® (Fresenius Vial). Tímto způsobem jsme zabezpečili hypnotickou složku anestezie (propofol, Propofol Abbott, Abbott Laboratories) a analgetickou složku anestezie (sufentanil, Sufenta forte, Janssen Pharmaceutica). Dávkovací zařízení Base Primea® bylo naprogramováno pro dosažení cílové plazmatické hladiny propofolu 2,0 µg · ml⁻¹ – model podle Schnidera [5] a sufentanilu 1,8 ng · ml⁻¹ – model podle Geptse [5]; tyto hodnoty byly následně korigovány podle klinického stavu nemocných během anestezie.

Svalovou relaxaci jsme zajistili podáním rokuronia (ROC, Esmeron®, Organon). Soubor nemocných byl počítačem náhodně rozdělen do 7 stejně velkých skupin (ROC 0,30 – ROC 0,45 – ROC 0,60 – ROC 0,75 – ROC 0,90 – ROC 1,05 – ROC 1,2), které se lišily velikostí podané úvodní dávky rokuronia (0,30 – 0,45 – 0,60 – 0,75 – 0,90 – 1,05 – 1,20 mg · kg⁻¹, tj. 1,0 – 1,5 – 2,0 – 2,5 – 3,0 – 3,5 – 4,0 x ED₉₅). Vypočtené množství rokuronia jsme podali během 5 sekund do rychle běžící infuze fyziologického roztoku. U každého nemocného jsme určili rychlost nástupu účinku (od konce aplikace ROC do 95% deprese svalového záškubu T₁). Po dosažení maximální deprese T₁ jsme provedli tracheální intubaci a parametry umělé plicní ventilace (směs 40 % kyslíku a vzduchu) jsme nastavili v režimu „low-flow“ k dosažení hodnoty EtCO₂ mezi 4,7–5,0 kPa. U každého nemocného jsme během anestezie umožnili po úvodní dávce ROC spontánní zotavení na 25 % svalové síly, a stanovili tak délku klinického účinku. Pokud to vyžadoval průběh operace, další svalovou relaxaci jsme udržovali doplňujícími dávkami ROC (0,1 mg · kg⁻¹).

Sufentanil jsme vysadili 20 minut před koncem operace. Dekurarizaci (neostigmin, Syntostigmin, Hoechst-Biotika, 0,04 mg · kg⁻¹) jsme podali po předchozí aplikaci parasympatolytika (atropin, Atropin, Hoechst-Biotika, 0,015 mg · kg⁻¹), jestliže to bylo nutné podle hodnot měření NMT na konci anestezie.

Monitorování nervosvalového přenosu (NMT)

V metodice monitorování nervosvalového přenosu jsme dodržovali zásady GCRP – good clinical research practice [6, 7]. K monitorování jsme použili modul NMT monitoru Datex-Ohmeda S/5™. Kalibraci a stanovení výchozích parametrů relaxace (supramaximální impulz na *n. ulnaris*, elektromyografická odpověď na *m. adductor pollicis*, TOF-ratio, T_{1ref}) jsme uskutečnili po indukci celkové anestezie, ale ještě před podáním rokuronia. Všechny relevantní údaje se vztahem k měření NMT (rychlost nástupu 95% účinku, délka klinického účinku do 25% zotavení T₁) byly bezdrátově přenášeny systémem Relax 2005 [8] do přenosného počítače k dalšímu zpracování.

Statistická podpora

Ke zpracování dat a prezentaci výsledků jsme použili statistické softwarové balíky SPSS a Systat

(SPSS for Windows v. 14.0, Systat SigmaStat for Windows v. 3.5, Systat SigmaPlot for Windows v. 9.01).

Podle charakteru a rozložení získaných demografických údajů jsme porovnali skupiny analýzou rozptylu při jednoduchém třídění (ANOVA) s *post hoc testem* (metoda nejmenších čtverců, *post hoc test* podle Bonferroniho) nebo Kruskalovým-Wallisovým testem. Kategorické údaje (distribuce podle pohlaví, ASA klasifikace) jsme analyzovali přesným testem podle Fishera nebo chí-kvadrát testem.

Jednoduchou a vícenásobnou lineární regresní analýzu – LSD, metoda nejmenších čtverců [9, 10] – jsme použili k predikci klinického účinku rokuronia jako závislé proměnné. Nezávislé proměnné představovaly dávka a rychlost nástupu účinku buď samostatně, nebo v kombinaci. Jako rozhodující ukazatel pro posouzení příslušného modelu jsme použili mocninu korelačního koeficientu (r^2). Ověřili jsme rovněž

potenciální zlepšení korelace pomocí transformace dat (logaritmicizace, umocnění, odmocnění, převrácená hodnota). Za statisticky významnou jsme považovali hodnotu $p \leq 0,01$.

Výsledky

Skupiny nemocných (ROC 0,3 – 1,20) se nelišily v demografických údajích (tab. 1). Délku klinického účinku bylo možno přesněji odhadnout na základě velikosti podané dávky ($r^2 = 0,64$, obr. 1, tab. 2) než z rychlosti nástupu jejího účinku ($r^2 = 0,59$, obr. 2, tab. 2). Predikci pomocí rychlosti nástupu bylo možno zlepšit její logaritmickou transformací. Přesnost odhadu ($r^2 = 0,62$) se pak blížila hodnotě dosažené pro aplikovanou dávku ($r^2 = 0,64$).

Nejspolehlivější předpovědi klinického účinku jsme

Tabulka 1. Demografická charakteristika nemocných

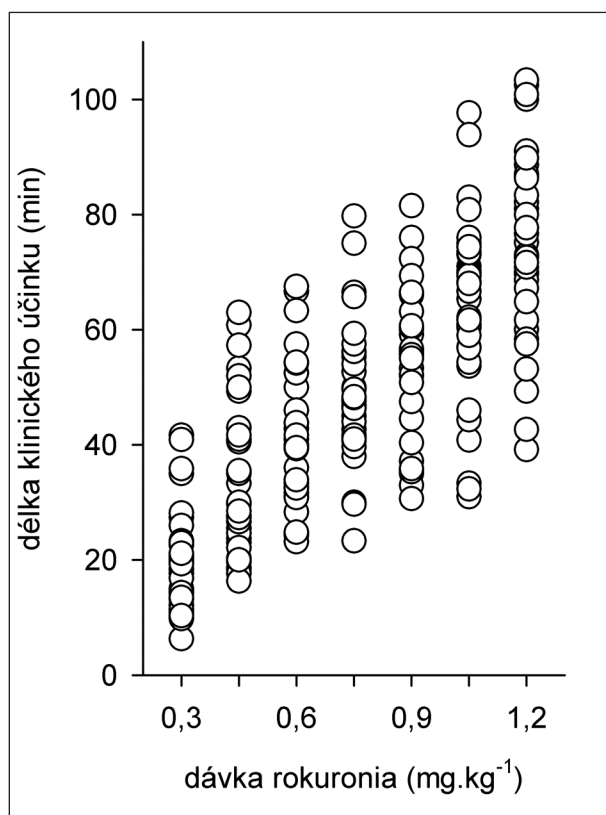
Skupina	Pohlaví [M/Ž]	Věk [roky]	Výška [cm]	Hmotnost [kg]	BSA [m ²]	BMI [kg . m ⁻²]	ASA [1/2/3]
ROC 0,30	22/28	48,9 (15,6)	171,1 (7,9)	77,0 (14,2)	1,91 (0,21)	26,20 (3,70)	15/29/6
ROC 0,45	24/26	48,5 (15,0)	170,2 (8,1)	77,9 (11,1)	1,92 (0,17)	26,83 (2,77)	14/33/3
ROC 0,60	21/29	49,9 (12,6)	170,7 (7,9)	77,1 (12,2)	1,91 (0,19)	26,35 (3,12)	16/26/8
ROC 0,75	26/24	47,8 (14,0)	172,7 (7,8)	77,0 (11,6)	1,92 (0,18)	25,77 (3,11)	13/30/7
ROC 0,90	23/27	50,7 (12,2)	170,6 (8,8)	75,3 (8,2)	1,89 (0,14)	25,90 (2,52)	16/27/7
ROC 1,05	25/25	49,8 (14,0)	169,9 (7,0)	74,6 (8,2)	1,87 (0,12)	25,88 (2,85)	13/30/7
ROC 1,20	27/23	52,7 (10,7)	170,9 (8,0)	75,6 (10,2)	1,89 (0,16)	25,86 (3,25)	10/33/7

Údaje jsou ve formátu průměr (SD), nebo počty oddělené lomítkem; n = 50 v každé skupině; ROC – množství podaného rokuronia v mg . kg⁻¹

Tabulka 2. Predikce délky klinického účinku rokuronia pomocí podané dávky a rychlosti nástupu účinku

Použitá statistická metoda	jednoduchá lineární regresní analýza
Závislá proměnná (y)	clinical duration (min)
Nezávislá proměnná (x)	dose (mg . kg ⁻¹)
Regresní rovnice: clinical duration = (57,321 . dose) + 6,731 ($r^2 = 0,64$)	
Použitá statistická metoda	jednoduchá lineární regresní analýza
Závislá proměnná (y)	clinical duration (min)
Nezávislá proměnná (x)	onset time (min)
Regresní rovnice: clinical duration = 90,94 – (26,011 . onset time) ($r^2 = 0,59$)	
Použitá statistická metoda	jednoduchá lineární regresní analýza
Závislá proměnná (y)	clinical duration (min)
Nezávislá proměnná (x)	log [onset time (min)]
Regresní rovnice: clinical duration = 66,784 – (101,914 . log onset time) ($r^2 = 0,62$)	
Použitá statistická metoda	vícenásobná lineární regresní analýza
Závislá proměnná (y)	clinical duration (min)
Nezávislé proměnné (x ₁ , x ₂)	dose (mg . kg ⁻¹), onset time (min)
Regresní rovnice: clinical duration = 39,849 + (37,249 . dose) – (11,399 . onset time) ($r^2 = 0,68$)	
Použitá statistická metoda	vícenásobná lineární regresní analýza
Závislá proměnná (y)	log [clinical duration (min)]
Nezávislé proměnné (x ₁ , x ₂)	dose (mg . kg ⁻¹), onset time (min)
Regresní rovnice: log clinical duration = 1,712 + (0,281 . dose) – (0,173 . onset time) ($r^2 = 0,72$)	

Uvedena příslušná regresní rovnice, v závorce mocnina korelačního koeficientu (r^2); clinical duration – délka klinického účinku (min); onset time – rychlost nástupu účinku (min); log – dekadický logaritmus.



Obr. 1. Závislost délky klinického účinku (min) na podané dávce (mg.kg⁻¹)

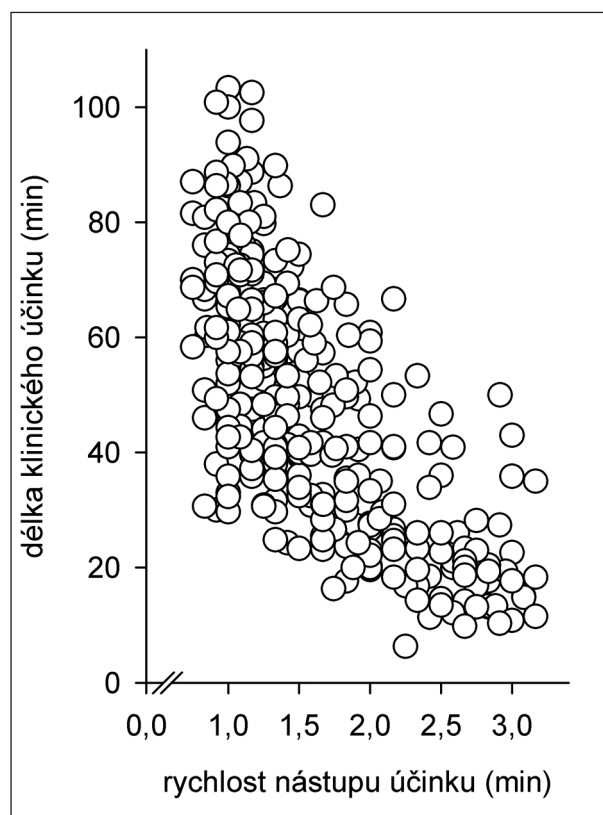
dosáhli vícenásobnou regresní analýzou kombinace dávky a rychlosti nástupu jako nezávislých proměnných ($r^2 = 0,68$). Tuto hodnotu bylo možno dále zlepšit použitím logaritmické transformace ($r^2 = 0,72$). Téměř 75 % variací v délce trvání klinického účinku tak bylo možno vysvětlit, pokud jsme do výpočtů zahrnuli současně obě nezávislé proměnné (tj. velikost podané dávky a rychlost nástupu jejího účinku).

Diskuse

Rychlost nástupu účinku je důležitou vlastností kurarimimetika. Tradiční rozdělení nedepolarizujících relaxancií podle délky účinku na krátkodobá, intermediární a dlouhodobá nezohledňuje rychlost nástupu účinku, takže např. nástup krátce působícího mivakuraria se příliš neliší od intermediárního atrakuria nebo vekuronium. Kombinací obou kritérií (délka účinku, rychlost nástupu) byla kategorie intermediárních látek rozdělena do dvou podskupin:

- relaxancia s intermediárním nástupem účinku (např. vekuronium),
- relaxancia s rychlým nástupem účinku (např. rocuronium) [1].

K dosažení rozdílného klinického efektu může být rocuronium podáno v různém množství [2]. Přesnost odhadu délky účinku pouze na základě podaného množství je však omezena velkými rozdíly v citlivosti nemocných ke kurarimimetikům. Prokázali jsme, že



Obr. 2. Závislost délky klinického účinku (min) na rychlosti nástupu (min)

přidání dalšího nezávislého parametru, jímž je rychlost nástupu, zvyšuje přesnost předpovědi trvání klinického účinku. Faktory pro tuto předpověď jsou k dispozici nedlouho po úvodu do celkové anestezie:

1. Velikost dávky v přepočtu na tělesnou hmotnost známe již před úvodem.
2. Měříme-li *lege artis* nervosvalový přenos, druhý parametr potřebný pro výpočet (tj. rychlost nástupu účinku) je u rocuronia dostupný v naprosté většině do třetí minuty po podání.

Pokud použijeme k výpočtu naprogramovaný kalkulátor, těsně po aplikaci rocuronia, tak můžeme s přijatelnou přesností u většiny nemocných určit, jak dlouhé bude chirurgické stadium svalové relaxace. Měření nervosvalového přenosu těsně po aplikaci bolusové dávky není při kvantifikaci hloubky bloku přínosné (no response period). Pomocí naměřených údajů tak nelze v tomto okamžiku ani přibližně odhadnout délku trvání svalové relaxace. Teprve při postupném odeznívání blokády můžeme stupeň relaxace vyjádřit pomocí režimu PTC [11], svalová odpověď na dráždění nejčastěji používaným vzorcem TOF (train-of-four) však stále chybí (TOF-ratio je neměřitelné, TOF-count nulový a $T_1 = 0$). Až při dalším zmeščením bloku se objevuje reakce na stimulaci TOF. Nejdříve lze detekovat svalovou odpověď na 1. impuls v sérii TOF (T_1), její obnovení na 25 % výchozí hodnoty pak odpovídá ukončení klinického účinku kurarimimetika.

Maximální klinický účinek po podání 0,3 mg . kg⁻¹

rokuronia přesáhl u nejcitlivějšího nemocného svou délkou efekt u nejrezistentnějšího pacienta ve skupině ROC 1,20 (viz obr. 1). Z tohoto překryvu rozptýlů délky klinického efektu v obou krajních skupinách (ROC 0,3 a ROC 1,20) vyplývá, že klinického účinku v délce kolem 40 minut bylo možné v závislosti na citlivosti nemocného dosáhnout kteroukoli dávkou rokuronie mezi 0,3 a 1,2 mg · kg⁻¹.

Rychlost nástupu účinku odráží farmakodynamickou citlivost nemocného ke kurarimimetiku. Ovlivňují ji však i jiné faktory, např. výkonnost oběhového systému. Predikce klinického účinku relaxancia tak může být zhoršena u stavů se sníženým srdečním výdejem nebo u poruch místního prokrvení [3]. Známý je rovněž vliv volatilních anestetik, která působení kurarimimetik prohlubují. Tuto interakci jsme ve studii vyloučili použitím totální intravenózní anestezie.

Již dříve jsme prokázali obrovské rozdíly v citlivosti nemocných k účinku rokuronie [2] a současná studie tento fakt potvrdila. Tato vysoká variabilita je vlastně pravděpodobně všem nedepolarizujícím kurarimimetikům.

Závěry

1. Pro bezpečnou aplikaci kurarimimetik je nutno počítat s obrovskými interindividuálními rozdíly v citlivosti nemocných.

2. Délku klinického účinku rokuronie lze předpovědět přesněji ($r^2 = 0,72$) kombinací dvou proměnných (aplikovaná dávka, rychlost nástupu účinku) než každou z nich samostatně ($r^2 = 0,64$, respektive 0,59).

3. Uvedená metodika umožňuje přesně popsat časový průběh klinického účinku rokuronie u tří čtvrtin nemocných do tří minut od aplikace.

Literatura

1. **Herold, I.** Svalová relaxancia v anesteziologii a intenzivní péči. 1. vydání. Praha : Maxdorf 2004, 268 s., ISBN 80-7345-025-9.
2. **Adamus, M., Adamus, P., Bělohávek, R., Vujčíková, M., Janásková, E.** Vliv odlišných dávek rokuronie na jeho farmakodynamický profil: prospektivní studie. *Anest. intenziv. Med.*, 2004, 15, s. 269–275.

3. **Rorvik, K., Husby, P., Gramstad, L., Vamnes, J. S., Boe, O. E.** Duration of vecuronium-induced neuromuscular blockade predicted by dose and onset time. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1993, 37, p. 481–483.
4. References and formulas used by the Body Surface Area Calculator. Formula for Body Mass Index. Formulas for Body Surface Area (on line) [citováno 12. července 2006]. Dostupné na [www: http://www.halls.md/body-surface-area/refs.htm](http://www.halls.md/body-surface-area/refs.htm).
5. **Servin, F., Cazalaa, J. B., Levron, J. C.** *Propofol, Sufentanil, Remifentanyl in TCI*. Bibliographical study of anesthetic agents used in the Base Primea®, Fresenius Vial. Le Grand Chemin, Brezins (France) : Fresenius Vial; 2003.
6. **Viby-Mogensen, J., Engbaek, J., Eriksson, L. I., Gramstad, L., Jensen, E., Jensen, F. S. et al.** Good Clinical Research Practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesth. Scand.*, 1996, 40, p. 59–74.
7. **Viby-Mogensen, J., Ostergaard, D., Donati, F., Fisher, D., Hunter, J., Kampmann, J. P.** Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents: Good Clinical Research Practice (GCRP). *Acta Anaesth. Scand.*, 2000, 44, p. 1169–1190.
8. **Adamus, M., Bělohávek, R.** Automatické dávkování svalových relaxancií u náročných neurochirurgických výkonů. *Čes. Slov. Neurol. Nepochir.*, (v tisku).
9. **Kasal, P., Svačina, Š. et al.** Lékařská informatika. 1. vydání. Praha : Karolinum – nakladatelství Univerzity Karlovy 1998, 543 s. ISBN 80-7184-594-9.
10. **Zbinden, A., M., Thomson, D.** Conducting Research in Anesthesia and Intensive Care Medicine. 1. vydání. Oxford : Butterworth-Heinemann 2001, 550 p. ISBN 0-7506-4544-X.
11. **Muchhal, K. K., Viby-Mogensen, J., Fernando, P. U. E., Tamilarasan, A., Bonsu, A. K., Lambourne, A.** Evaluation of intense neuromuscular blockade caused by vecuronium using posttetanic count (PTC). *Anesthesiology*, 1987, 66, p. 846–849.

Poděkování: Děkuje ing. Josefu Zákravskému (Hoyer, Praha, s. r. o.) a Mgr. Vladimíru Šrekovi (Fresenius Medical Care, Česká republika, s. r. o.) za podporu a technickou pomoc.

Poznámka: Předběžné výsledky této studie byly předneseny na kongresu Euroanaesthesia 2005 ve Vídni a XII. kongresu ČSARIM v Olomouci.

Došlo 26. 7. 2006.

Přijato 22. 8. 2006.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Milan Adamus, Ph.D.
Kaštanová 11
772 00 Olomouc
e-mail: milan.adamus@seznam.cz