

Liekmi indukovaná fotosenzitivita – 2. časť

MUDr. Martina Čižmáriková, PhD.

Ústav farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika, Košice

Liekmi indukovaná fotosenzitivita je nežiaduca kožná reakcia, ktorá je výsledkom pôsobenia lokálne alebo systémovo podaného lieku za súčasnej expozície ultrafialového žiarenia alebo viditeľného svetla. Všeobecne sa fotosenzitívne reakcie klasifikujú ako fototoxické alebo fotoalergické. Klinicky a morfológicky však často pripomínajú aj mnohé ďalšie dermatologické ochorenia. Druhá časť článku poskytuje prehľad klinických prejavov fotosenzitivity najbežnejšie používaných fotoreaktívnych liečiv.

Kľúčové slová: liek, fotosenzitivita, nežiaduca reakcia, ultrafialové žiarenie, viditeľné svetlo

Drug-induced photosensitivity – part II

Drug-induced photosensitivity is an adverse cutaneous reaction that results when a certain drug is applied topically or taken systematically at the same time when a person is exposed to ultraviolet radiation or visible light. Generally, photosensitivity reactions are classified as phototoxic or photoallergic. However, clinically and morphologically photosensitive reactions are often resembled to many other dermatological diseases. The second part of the article summarizes the clinical features of photosensitivity of the most common photoreactive medications.

Key words: drug, photosensitivity, adverse reaction, ultraviolet radiation, visible light

Prakt. lekárn., 2018;8(4):161-164

Úvod

Mnohé liečivá sú zodpovedné za vznik fototoxických alebo fotoalergických reakcií, prípadne ďalších kožných prejavov opísaných v 1. časti článku (Prakt. lekárn., 2018;8(3):116-121). Frekvencia ich výskytu sa v jednotlivých populáciách môže líšiť v závislosti od používaného spektra liečiv, ako aj od rizika expozície ultrafialového (UV) a svetelného žiarenia. Celkovo sa za hlavné topické látky zodpovedné za fotosenzitívne reakcie považujú nesteroidné protizápalové liečivá (angl. Non-Steroidal AntiInflammatory Drugs – NSAID), zatiaľ čo hlavnými systémovými liekmi vyvolávajúcimi fotosenzitivitu sú antimikrobiálne látky, NSAID i liečivá na ochorenia kardiovaskulárneho systému. Na základe dostupnej literatúry sme vytvorili stručný prehľad doposiaľ známych poznatkov o fotosenzibilizujúcom potenciáli a konkrétnych fotosenzitívnych prejavoch jednotlivých liečiv z uvedených skupín, ktorý je zhrnutý v nasledujúcich odsekoch (1, 2, 3).

Antimikrobiálne liečivá

Antibakteriálne látky

Tetracyklíny (TTC), fluorochinolóny (FCH) a sulfónamidy (SA) sú v súčasnosti najvýznamnejšie antibakteriálne liečivá spájané so vznikom fotosenzi-

tivity, zriedkavejšie tento typ nežiaducich účinkov spôsobujú aj iné antibakteriálne látky (2, 3).

Z TTC sa najvyššie riziko fotosenzitívnych reakcií zaznamenalo pri demeklocyklíne, ktorý sa na Slovensku nepoužíva. Preto sa v klinickej praxi stretávame takmer výhradne s fotosenzitivitou indukovanou doxycyklínom, ktorá sa prejavuje vo forme typických fototoxických erupcií či ako fotoonycholýza. V niektorých krajinách sa používajú aj ďalšie TTC. Tetracyklín vyvoláva podobné prejavy ako doxycyklín, ale aj pseudoporfýriu alebo solárnu urtikáriu, pričom na koži zostávajú často reziduálne pigmentácie. Užívanie lymecyklínu a minocyklínu obyčajne nevedie ku klasickým kožným fototoxickým reakciám, avšak výskyt onycholýzy sa už zaznamenal. Vznik fotosenzitivity sa predpokladá aj po tigecyklíne, ktorý patrí medzi glycylycyklíny a je derivátom minocyklínu (4).

Kyselina nalidixová, prvý chinolón používaný v klinickej praxi, vyvoláva v kombinácii s UV žiarením klasické prejavy fototoxicity, prípadne vzniká porfýria cutanea tarda alebo pseudoporfýria. FCH, novšie deriváty chinolónov, si zachovávajú fotosenzibilizujúci potenciál, ktorého závažnosť sa líši v závislosti od konkrétneho liečiva. Klinická manifestácia varíruje od mierneho erytému až po

závažné bulózne prejavy. Viaceré štúdie realizované *in vitro* a *in vivo* potvrdili indukciu fototoxických i fotoalergických prejavov, ako aj fotomutagénne účinky. Za fotosenzitivitu FCH zodpovedá predovšetkým halogenácia uhlíka v pozícii C-8, preto liečivá s fluoridovým substituentom (lomefloxacin a sparfloxacin) a chlórovým substituentom (klnafloxacin) v danej pozícii majú najvýraznejší fotosenzibilizujúci potenciál. Na druhej strane, prítomnosť metoxyskupiny v pozícii C-8 zvyšuje fotostabilitu gatifloxacinu a moxifloxacinu. Často používané FCH levofloxacin a ciprofloxacin majú relatívne nízku incidenciu výskytu fotosenzitivity. Fotosenzibilizujúci potenciál FCH postupne klesá v nasledujúcom poradí: lomefloxacin, fleroxacin, klnafloxacin, sparfloxacin, enoxacin, pefloxacin, ulifloxacin, ciprofloxacin, grepafloxacin, gemifloxacin, levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, gatifloxacin a moxifloxacin. FCH spôsobujú predovšetkým fototoxicitu, hoci niekoľko autorov zaznamenalo aj výskyt fotoalergie po enoxacine a lomefloxacine.

Z antibiotík obsahujúcich síru sa výskyt fotosenzitivity potvrdil pri SA a ich derivátoch. Typickým fototoxickým liečivom je sulfametoxazol, ktorý je zložkou kotrimoxazolu. Napriek neprítomnosti síry aj trimetoprim, druhá zložka ko-

trimoxazolu, môže vyvolať fotosenzitívne reakcie. Zriedkavejšie je fototoxickou látkou i dapsón. Po sulfasalazine sa na miestach vystavených svetelnému žiareniu pozoroval výskyt difúzných hyperpigmentácií.

Na vzniku fototoxicity sa zriedkavo podieľajú aj cefalosporíny tretej generácie. Hlásil sa výskyt teleangiectázií na miestach vystavených slnečnému žiareniu po užití cefotaximu i zvýšená náchylnosť na spálenie pri slnení vplyvom ceftazidímu.

Tiež pri izoniazide a pyrazinamíde zo skupiny antituberkulotík sa zaznamenal výskyt fototoxicity, a to prevažne vo forme lichenoidných erupcií.

Antiparazitiká

Chinín i ďalšie syntetické anti-malariká (chlorochín, primachín, quinakrín alebo meflochín) môžu indukovať fototoxické alebo častejšie fotoalergické prejavy (2, 5). Pozoroval sa výskyt edému, ekzematózných lézií, lichenoidu, fotoonycholýzy i lichenoidných kožných erupcií.

Antimykotiká

Z antimykotík fotosenzitivitu spôsobujú najmä vorikonazol, itrakonazol, ketokonazol, grizeofulvín, terbinafín alebo flucytozín (2, 6). Tieto liečivá vedú k vzniku fototoxicity, ale aj ďalších fotosenzitívnych reakcií. Prejavy po vorikonazole najčastejšie pripomínajú erytém podobný spáleniu slnkom, objavujú sa tiež hyperpigmentácie, papulovezikulózne lézie, exfoliatívna dermatitída, kožný lupus erythematosus, príležitostne aj cheilitída alebo pseudoporfýria. Dlhodobejšia liečba vorikonazolom sa u imunokompromitovaných jedincov spája s vyšším rizikom vzniku týchto nežiaducich účinkov. V miestach výskytu fotosenzitívnych reakcií dochádza po určitom čase k vzniku skvamocelulárneho karcinómu alebo melanómu. Pre flukonazol nie je typická fototoxicita ani fotoalergia.

Antivirotiká

Z antivirotik sú fotosenzibilizujúce prejavy typické pre antiretrovírusové liečivá používané na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedo-

statočnosti (2). Napríklad efavirenz môže indukovať fototoxicitu i fotoalergiu, ale najčastejšie sa v súvislosti s vystavením svetelnému žiareniu pozoroval výskyt papuloskvamózneho anulárneho erytému. Opisuje sa aj výskyt fotosenzitivity po amantadíne či fotoalergické prejavy po lokálnom podaní acykloviru (7, 8). V japonskej populácii sa objavila fotosenzitivita po semiprevire a ribavirine, ako aj po vakcínach používaných na prevenciu infekcií ľudskými papilomavírusmi (9).

Nesteroidné protizápalové liečivá

NSAID patria medzi látky s relatívne vysokým rizikom vzniku fotosenzitivity. Patria medzi najviac používané liečivá u nás i vo svete, preto je ich fotosenzibilizujúci potenciál najlepšie zdokumentovaný. Do tejto skupiny liečiv zaraďujeme viaceré chemicky heterogénne látky, ktoré sa vzájomne líšia svojim fotosenzibilizujúcim potenciálom (2, 3). Najvyššie riziko sa prisudzuje derivátom kyseliny 2-arylpropiónovej (benoxapofén, ketopofén, naproxén, kyselina tiapofénová), ale netreba zabúdať ani na ďalšie NSAID, akými sú piroxikam, diklofenak, aceklofenak, celekoxib, etofenamát, fenylbutazón, benzydamin alebo nabumetón. K fotosenzitivite po NSAID dochádza nielen po ich systémovom, ale, naopak, častejšie po ich lokálnom podaní vo forme masť, gélov, náplastí a pod. (ketopofén, piroxikam, diklofenak a benzydamin).

Pri vzniku fotosenzitivity sa najrizikovejšie správal benoxapofén, pri ktorom predstavovala incidencia fototoxických prejavov takmer 50 %. U pacientov navyše dochádzalo na slnku exponovaných miestach k vzniku melanómov. Z týchto dôvodov, ako aj pre riziko hepatotoxicity sa liečivo následne stiahlo z klinickej praxe. Zatiaľ čo benoxapofén, naproxén, nabumetón a ibuprofén indukujú takmer výlučne fototoxicitu, piroxikam, benzydamin vedú k fotoalergii. Niektoré NSAID indukujú oba typy fotosenzitívnych prejavov (ketopofén, kyselina tiapofénová, aceklofenak, celekoxib). Ibuprofén sa napriek ojedinelému výskytu fototoxicity vo všeobecnosti nepovažuje za fotosenzitívne liečivo.

Najzávažnejšie fotosenzitívne reakcie vznikajú po ketopoféne. Až v 47 % je pri liečbe závažných kožných reakcií nevyhnutná systémová kortikoterapia a približne 26 % pacientov vyžaduje hospitalizáciu. Po chemickej stránke nie je ketopofén iba derivátom kyseliny propiónovej, ale aj substituovaným benzofenónom. Viacerí autori poukázali práve na význam benzofenónovej skupiny pri vzniku fotoalergických reakcií po použití tohto liečiva, ako aj na výskyt skríženej reaktivity medzi ketopofénom a ďalšími chemickými látkami, ktoré sú derivátmi benzofenónu, ako sú kyselina tiapofénová, fenofibrát alebo benzofenón-3 = oxybenzón (zložka opaľovacích krémov) (10). Raritnou nie je ani skrížená reakcia medzi ketopofénom a non-benzofenónovými zlúčeninami (triklosan, hexachlorofén...) (11). V týchto prípadoch sa predpokladá sa, že za skríženú fotosenzitivitu môže zodpovedať prítomnosť benzénového kruhu s naviazaným atómom kyslíka. U pacientov fotoalergických na ketopofén sa často vyskytuje fotosenzitivita na oktokrylén, ktorý je jednou z pomocných látok opaľovacích prípravkoch i kozmetických a hygienických produktov, ako sú šampón, prípravky po holení, sprchové gély, pleťové krémy, rúže na pery, krémy proti starnutiu, odličovače make-upu alebo vlasové spreje (12). Vo väčšine prípadov je za fotosenzibilizáciu zodpovedné lokálne podanie liečiva. Fotosenzitivita systémovo i lokálne podaného piroxikamu zodpovedá za vznik erytematózno-bulóznych erupcií. Vplyvom UVA vzniká z piroxikamu fotoprodukt podobný kyseline tiosalicylovej, čím sa vysvetľuje výskyt skríženej fotosenzitivity medzi piroxikamom, kyselinou tiosalicylovou a tiomersalom, ktorý sa môže použiť ako konzervačná látka v kozmetike, lokálnych prípravkoch a vakcínach. V japonskej štúdii sa pozorovala fotosenzitivita aj po lornoxikame. Naproxén obyčajne spôsobuje pseudoporfýriu, ale zaznamenali sa tiež prípady multiformného erytému i lichenoidnej fotodermatitídy. Napriek známej fotosenzitivite diklofenaku je v literatúre spomenutých iba niekoľko prípadov fotosenzitívnych reakcií vznikajúcich po systémovom alebo lokálnom podaní tohto liečiva. V prípade

jeho lokálnej aplikácie išlo najčastejšie o fotoalergickú kontaktnú dermatitídu, napríklad vo forme exsudatívneho, svrbiaceho erytému. Benzydamin je NSAID, ktoré sa používa iba lokálne vo forme granulátu určeného na prípravu vaginálneho roztoku, ako orálny roztok, pastilky alebo ako sprej. Má fototoxické i fotoalergizujúce vlastnosti. V klinickej praxi sa fotosenzitivita na toto liečivo dostatočne nediagnostikovala. Najčastejšie sa pozorovala cheilitída alebo lichenifikovaný ekzém na slnku exponovaných miestach (tvár, krk, horná časť hrudníka, ramená, ruky) (13, 14). Ojedinele sa zaznamenala fotosenzitivita po kyseline acetylsalicylovej (9).

Kardiovaskulárne liečivá

Diuretiká

Podobne ako iné liečivá obsahujúce síru aj tiazidy sa spájajú s výskytom fototoxicity alebo fotoalergie (15). Prevalencia fotosenzitivity sa pri týchto liečivách odhaduje na 1 až 100 prípadov/100 000 pacientov. Najčastejšie sa v klinickej praxi používa hydrochlórotiazid, preto sa najviac fotosenzitívnych reakcií zaznamenalo práve v súvislosti s týmto liečivom. Vo väčšine prípadov ide o reakcie pripomínajúce spálenie slnkom alebo ekzém, prípadne vzniká erythema multiforme, lichenoidné erupcie, kožný lupus erythematosus, pseudoporfýria, vaskulitída, fotoonycholýza, fotoleukomelanoderma alebo pigmentácie, zriedkavo aj cheilitída či kožné nádory. Ojedinele sa opisuje prítomnosť chronickej fotosenzitivity. Fotoonycholýza je typická tiež pre indapamid. V klinickej praxi existujú skrížené fotosenzitívne reakcie medzi tiazidmi, sulfónamidmi, parafenyléndiaminom a kyselinou paraaminobenzoovou. Napriek chemickej podobnosti tiazidov so slučkovými diuretikami sú skrížené reakcie medzi týmito liečivami veľmi raritné. Slučkové diuretiká sú v porovnaní s tiazidmi menej rizikové, avšak po podaní furosemidu prevažujú bulózne reakcie charakteristické pre fototoxicitu, a to najmä v prípade užitia liečiva vo vyšších dávkach. Fotosenzitivita sa zaznamenala aj v prípade amiloridu a triamterénu.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a receptorov pre angiotenzín (sartany)

Vplyvom inhibítorov ACE dochádza predovšetkým k rozvoju fotoalergie. Celkovo sa fotosenzitivita spomína pri kaptoprile, ramiprile, kvinaprile a enalaprile. V prípade sartanov sa výskyt potvrdil pri valsartane, losartane, olmesartane a kandesartane (2, 9). Vyššie riziko vzniku fotosenzitivity sa vyskytuje u pacientov užívajúcich sartany v kombinácii s hydrochlórotiazidom.

Blokátory kalciových kanálov

Fototoxicita je typická pre amlodipín a nifedipín, pričom sa prejavuje najmä vo forme teleangiectázií v oblasti tváre (2, 16). Diltiazem zodpovedá za fototoxické i fotoalergické prejavy, ako aj za vznik hyperpigmentácií. Nie sú zriedkavé ani skrížené reakcie medzi jednotlivými blokátormi kalciových kanálov.

Iné antihypertenzíva

Z betablokátorov sa fotosenzitivita zaznamenala v jednom prípade po užití tilisololu. Patofyziologický mechanizmus vzniku tejto reakcie sa neobjasnil. Príležitostne sa fotosenzitivita objavuje aj po menej často používaných antihypertenzívach, ako je rilmenidín a metyldopa (2). Zatiaľ čo rilmenidín spôsobuje fototoxicitu, pre metyldopu sú charakteristické fotoalergické prejavy vo forme erytematóznych, svrbiacich papulovezikulárnych erupcií.

Antidysrytmiká

Amiodarón je najtypickejším liečivom zodpovedným za vznik fotosenzitivity zo skupiny antidysrytmík (2, 17). Incidencia fotosenzitivity po tomto liečive sa odhaduje na 25 – 75 %. Kožné zmeny zahŕňujú fototoxické i fotoalergické prejavy, časté sú tiež hyperpigmentácie. Dlhodobá liečba amiodarónom indukuje u niektorých pacientov charakteristické modrosivé sfarbenie slnkom exponovaných častí kože (< 10 %). Vzhľadom na dlhý eliminačný čas liečiva sa fotosenzitivita môže u jedincov objaviť aj niekoľko mesiacov po ukončení terapie. K úplnej remisii fotoindukovaných pigmentácií obyčajne dochádza až po niekoľkých me-

siacoch či rokoch. Predpokladá sa vzťah amiodarónom indukovanej fotosenzitivity s následným vývojom bazaliómov. Novšie antidysrytmikum dronedarón, so štruktúrou podobnou amiodarónu, si zachováva fotosenzibilizujúci potenciál a spôsobuje difúzne fototoxické erytematózne lézie.

Chinidín indukuje vznik rovnakého fotoproduktu ako chinín, preto medzi oboma liečivami pozorujeme výskyt skrížených reakcií (5).

Hypolipidemiká

Hoci hypolipidemiká zriedkakedy spôsobujú fotosenzitivitu, pri simvastatíne a fenofibráte sa zdokumentovala fotoalergia, pri atorvastatíne fototoxicita a pri pravastatíne fotosenzitívna reakcia s neznámym patofyziologickým mechanizmom (3). Fotosenzitivita po fenofibráte sa klinicky prejavuje vo forme ekzematózných alebo lichenoidných reakcií. Atorvastatín spôsobuje najmä erytém a edém. Pre simvastatín a pravastatín je charakterický multiformný erytém, pričom simvastatín môže indukovať aj vývoj chronickej aktinickej dermatitídy. Za potenciálny fotosenzibilizátor sa považuje aj rosuvastatín (18).

Záver

Z uvedeného prehľadu vyplýva, že spektrum látok zodpovedných za vznik fotosenzitívnych reakcií je široké a zahrnuje mnohé v klinickej praxi často používané, lokálne i systémovo podávané liečivá. Hoci vzniknuté kožné reakcie nie sú vo väčšine prípadov život ohrozujúce, môžu znižovať kvalitu života pacienta a obmedzovať používanie rizikových liečiv, ktoré nemusia byť vždy nahraditeľné. Ďalším dôležitým problémom je existencia skrížených reakcií s inými liečivami, ako aj ďalšími látkami používanými v kozmetických a hygienických produktoch. Poznatok o význame určitých chemických skupín pri vzniku fotosenzitívnych reakcií poukazuje na dôležitosť vývoja nových liečiv s modifikovanou chemickou štruktúrou, ktoré by boli z hľadiska rizika fotosenzitivity bezpečnejšie. V súčasnosti nemôžeme žiadne liečivo považovať za absolútne bezpečné, preto sa odporúča v priebehu každej terapie obmedzenie vplyvu

pôsobenia intenzívneho ultrafialového i svetelného žiarenia. Výnimku tvorí tzv. fotodynamická liečba, pri ktorej je nao-pak fotosenzitívna reakcia žiaduca.

V úvodnej časti článku *Liekmi indukovaná fotosenzitívnosť – 1. časť. (Prakt. lekár., 2018;8(3):116–121)* bolo v tabuľke 2 chybné uvedené: inhibitory spätného vychytávania sérotonínu: venlafaxín, správny údaj je: inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu: venlafaxín.

Literatúra

- Gonçalo MM. Phototoxic and photoallergic reactions [online]. Available from: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Phototoxic-and-Photoallergic-Reactions-Gonçalo/7485fbd2f2aaf203567f9eab40b131dc9558bb52>>. Accessed May 14, 2018.
- Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):571-581.
- Zuba EB, Koronowska S, Osmola-Mańkowska A, Jenerowicz D. Drug-induced photosensitivity. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24(1):55-64.
- Shankar C, Nabarro LEB, Anandan S, Veeraraghavan B. Minocycline and Tigecycline: What Is Their Role in the Treatment of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Organisms? *Microb Drug Resist.* 2017;23(4):437-446.
- Spikes JD. Photosensitizing properties of quinine and synthetic antimalarials. *J Photochem Photobiol B.* 1998;42(1):1-11.
- Koehler JM. Photosensitivity. In Tisdale JE, Miller DA. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.* Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2010: 117-134.
- Van den Berg WH, van Ketel WG. Photosensitization by amantadine (Symmetrel). *Contact Dermatitis.* 1983;9(2):165.
- Rodríguez-Serna M, Velasco M, Miquel J, de la Cuadra J, Aliaga A. Photoallergic contact dermatitis from Zovirax cream. *Contact Dermatitis.* 1999;41(1):54-55.
- Nakao S, Hatahira H, Sasaoka S, et al. Evaluation of Drug-Induced Photosensitivity Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(12):2158-2165.
- Bosca F, Miranda MA, Carganico G, Mauleón D. Photochemical and photobiological properties of ketoprofen associated with the benzophenone chromophore. *Photochem Photobiol.* 1994;60(2):96-101.
- Durbize E, Vigan M, Puzenat E, et al. Spectrum of cross-photosensitization in 18 consecutive patients with contact photoallergy to ketoprofen: associated photoallergies to non-benzophenone-containing molecules. *Contact Dermatitis.* 2003;48(3):144-149.
- Karlsson I, Broecke KV, Martensson J, Goossens A, Börje A. Clinical and experimental studies of octocrylene's allergic potency. *Contact Dermatitis.* 2011;64(6):343-352.
- Canelas MM, Cardoso JC, Goncalo M, Figueiredo A. Photoallergic contact dermatitis from benzydamine presenting mainly as lip dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2010;63(2):85-88.
- Elgezua OA, Gorrotxategi PE, Garcia JG, et al. Photoallergic hand eczema due to benzydamine. *Eur J Dermatol.* 2004;14(1):69-70.
- Gómez-Bernal S, Álvarez-Pérez A, Rodríguez-Pazos L, et al. Photosensitivity due to thiazides. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(4):359-366.
- Rojas Mora E, Martínez Sánchez D, Hernández-Núñez A, Borbujo Martínez J. Amlodipine-associated photo-distributed teleangiectasia. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(1):76-77.
- Rappersberger K, Hönigsmann H, Ortel B, et al. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol.* 1989;93(2):201-209.
- Nardi G, Lhiaubet-Vallet V, Leandro-Garcia P, Miranda MA. Potential phototoxicity of rosuvastatin mediated by its dihydrophenanthrene-like photoproduct. *Chem Res Toxicol.* 2011;24(10):1779-1785.

MUDr. Martina Čížmariková, PhD.

Ústav farmakológie Lekárskej fakulty Univerzity Pavla Jozefa Šafárika
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
martina.cizmarikova@upjs.s

