

Doporučení pro vedení anestezie u Poruch autistického spektra

Název nemoci: Poruchy autistického spektra (ASD) podle DSM-5

ICD 10: F 84: Pervazivní vývojové poruchy

F 84.0: Autistická porucha

F 84.2: Rettův syndrom (není součástí ASD)

F 84.3: Jiná dětská dezintegrační porucha

F 84.5: Aspergerův syndrom

F 84.8: Jiné pervazivní vývojové poruchy

F 84.9: Pervazivní vývojová porucha, nespecifická

Synonyma: Autistická porucha, dětský autismus, pervazivní vývojové poruchy – dále nespecifikované, atypický autismus, Aspergerův syndrom, vysokofunkční autismus

Souhrn o nemoci:

ASD je neurovývojová porucha, často identifikovaná v časném dětství a charakterizovaná funkčním zhoršením sociální komunikace, omezenými zájmy a opakovaným chováním. Termín ASD je definován podle DSM-5 (Diagnostický a statistický manuál duševních poruch), zahrnuje všechny diagnostické termíny, které byly dříve použity, včetně Aspergerova syndromu, autistické poruchy, pervazivní vývojové poruchy – dále nespecifikované (PDD-NOS).

Medicína se stále vyvíjí



Možná nové znalosti

Každý pacient je jedinečný

Možná špatná diagnóza



Více informací o nemoci, referenčním centřum a organizační informace naleznete na webu Orphanet: www.orpha.net

Souhrn o nemoci

Porucha autistického spektra (ASD) postihuje 1 z 88 dětí v USA, jeden z 56 chlapců je postižen. Je spojena s mentálním postižením v 55 %, s jinými poruchami mentálního zdraví, včetně ADHD, úzkosti a poruch chování v 70 % a s epilepsií ve 30 %. Časté i vzácné genetické varianty, stejně jako environmentální faktory, pravděpodobně přispívají k riziku ASD. Integrovanou analýzou de novo vzniklých čísel variant kopií, indelů a jednoduchých nukleotidových variant, je v současné době s rizikem ASD spojeno 71 genetických lokusů. Geny, které regulují chromatin, transkripci a tvorbu synapse, jsou zapojeny i do patogeneze ASD. Tento komplexní genetický obraz s velkou variabilitou klinické prezentace naznačuje, že v budoucnu mohou být identifikovány další subtypy ASD.

Přestože „žádné dvě děti s autismem nejsou stejné“, všichni sdílejí některé společné rysy včetně abnormální smyslové zpracování, které je může predisponovat ke smyslovému přetížení v běžném nemocničním prostředí. Smyslová citlivost může postihnout 42–80 % jednotlivců s ASD. Mohou na ni reagovat přemrštěně, nebo naopak nedostatečně. Patří mezi ně zvukové, vizuální, chuťové a hmatové vjemy.

Management je rozdělen do farmakologických a nefarmakologických intervencí. Farmakologické intervence zahrnují atypická antipsychotika, které mají za cíl kontrolovat náročné chování a agresivitu, antidepresiva (SSRI a SNRI) ke zlepšení opakujícího se chování stejně jako úzkosti/deprese, alfa-2 agonisty ke zlepšení iritability a smyslové přecitlivělosti a také poruch spánku a stimulancia k terapii hyperreaktivity, impulzivity a nepozornosti. Antikonvulziva jsou používána ke kontrole křečových záchvatů.

Nefarmakologické intervence zahrnují rozmanitou skupinu přístupů, jako je aplikovaná analýza chování, použití sociálních příběhů a vizuální strategie pro usnadnění porozumění. Kromě toho se široce používají doplňkové a alternativní terapie (CAM). V době, kdy je dítěti přidělena diagnóza ASD, už tyto intervence vyzkoušela téměř třetina pacientů. Ve svých pokynech nedoporučuje Národního institutu pro zdraví a péči (National Institute for Health and Care Excellence) používat k léčbě ASD sekretinovou, chelační nebo hyperbarickou kyslíkovou terapii, protože neexistuje žádný důkaz, že je účinná, a protože s jejich použitím je spojeno potenciální poškození. Je důležité upozornit na používání doplňkové a alternativní medicíny.

Může být mnoho specifických anesteziologických obav u každého dítěte s ASD, společnými anesteziologickými problémy je kombinace významné úzkosti, nedostatku porozumění okolí, smyslové hyperstimulace a smyslového přetížení ve hlučné nemocnici, komunikační problémy a změna rutiny, které mohou ve svém důsledku vyvolat problematické chování při úvodu a v zotavovací místnosti, stejně jako na oddělení.

Tradičně jsou používány omezovací prostředky a intramuskulární ketamin. Dále je udáváno podávání perorálního ketaminu v kombinaci s midazolamem. Také jsou uváděny případy podání alfa-2 agonisty s 93% úspěšným dokončením EEG ve studii Mehta po perorálním klonidinu, 98,7% úspěšností s MRI nebo EEG v Lubischově studii po především intravenózním dexmedetomidinu a 84% adekvátní sedací pro umístění intravenózní kanyly nebo úvodu ve studii Zub po perorálním dexmedetomidinu. V další retrospektivní studii od Ray a kolektiv byl podáván perorální dexmedetomidin během sedace pro EEG u 18 pacientů. Nedávno byl použit více systematický přístup. Zahrnoval přípravu nemocnice, personálu a dítěte, stejně jako podání premedikace, pokud to bylo nutné.

Je popisována časná identifikace a plánování v předstihu a klidná místnost pro přijetí pacienta i jeho zotavení. Je efektivní a potřebné věnovat větší pozornost přípravě dítěte se zapojením sociálních příběhů a použitím premedikace a osobních počítačů/her k rozptýlení

při úvodu. Rodiče jsou experty na své děti a na jejich názory by měl brán ohled. Mnoho dětí s ASD může spolupracovat, pokud jsou připravené a chápou, co se od nich očekává.

Edukace personálu a uvědomění si alternativních komunikačních metod, používání jednoduchého jazyka s obrázky, vyhnutí se spouštěčům problematického chování a znalost způsobů, jak se vyrovnat s agresivním chováním, jsou rovněž důležité.

Intramuskulární ketamin a významné omezování by měly být používány vzácně a pouze v krajních případech.

Typické výkony

Děti s ASD mají zvýšený kontakt s nemocničním prostředím z mnoha důvodů. Úprava chrupu, MRI, EEG a mnoho dalších běžných procedur, vyžadujících celkovou anestezii a sedaci. Ve studii Van Der Walta a Morana z roku 2011, 57 % pacientů vyžadovalo dentální a ORL péči a dalších 25 % bylo uspáváno na vyšetření (CT v 9 případech, MRI v 6 případech, 4 endoskopie, dva pro kardiální katetrizaci a 2 pro vybavení potenciálů mozku kmene).

Jak již bylo zmíněno, Zub, Lubisch, Mehta a Ray uváděli, že pacienti s ASD měli MRI nebo EEG v celkové anestezii, a Arnoldova studie zahrnovala dentální výkony. Jsou hlášeny případy jednoho dítěte a jednoho dospělého, vyžadujících anestezii pro onkologickou operaci. Jiná studie uvádí, že děti s ASD jsou o 20 % častěji hospitalizovány než neurotypické děti.

Typ anestezie

Je popisován inhalační i intravenózní způsob úvodu do anestezie. Záleží na individuální preferenci. Je možné dítě buď sedovat, avšak kde je to možné, tam se může spolupracující, připravené dítě cítit povzbuzeno možností si vybrat. Dítě s ASD může být rozptýleno hračkou nebo mobilním zařízením během kanylace periferní žíly, ale zřejmě nebude profitovat z vedené představitosti nebo magických příběhů během inhalačního úvodu do anestezie. Vysvětlení musí být jasná a upřímná.

Některé děti nemají rády obličejovou masku nebo vůni volatilních anestetik, jiné nemusí tolerovat krém lokálního anestetika pro kanylaci. Náhlý úvod byl popisován u neurotypických dětí, při podání perorálního klonidinu a melatoninu v premedikaci a může být potencionálně užitečný i v této skupině pacientů. Je doporučeno provedení dalších studií.

Nezbytná doplňková předoperační vyšetření (vedle standardní péče)

„Je známo, že mnohé vzácné medicínské nebo genetické stavy jsou spojeny s autismem. Desítky genetických syndromů, včetně Joubertova syndromu, Smith-Lemli-Opitzova syndromu, tuberkulózní sklerózy a syndromu fragilního X jsou známé tím, že způsobují autismus, některé s méně než 50 % penetrací. Nicméně, tyto syndromické formy jsou považovány za vzácné případy, žádná z nich není odpovědná za více jak 1 % z ASD případů.“

Nejvíce dětí s ASD podstupuje genetické testování s chromozomálním microarray a testování syndromu fragilního X. Pokud je diagnostikován známý genetický syndrom s

anestetickým rizikem, pak je třeba jej nejprve zvážit, ale pro jejich specifický typ chování je třeba o diagnóze ASD rovněž informovat. Například tuberózní skleróza je spojena s křečemi, mentální retardací a faciálními angiofibromy. Může být spojena s kardiálními rhybdomyosarkomy, velkobuněčnými astrocytomy s renální účastí a orálními lézemi [20]. Lidé s autismem kvůli delecí 22q11 (DIGeorgův syndrom) mají kongenitální hypoplázii thymu s výslednou hypokalcémií a defektem buňkami mediované imunity, predisponující k infekcím. Pacienti se Smith-Lemli-Opitzovým syndromem mohou být vnímaví k maligní hypertermii a mají všeobecně horší prognózu. Stejně tak pacienti s autismem kvůli delecí 17p11.2 (Syndrom Smithové- Magenisové) nebo TCF4 (Pitt-Hopkins syndrom) mají dechové a spánkové problémy, které by byly velmi relevantní pro výkony prováděné v celkové anestezii. Pokud je iniciálním fenotypem některé z těchto poruch nejprve autismus, pak by tito pacienti mohli být zahrnuti pod společný termínem autismus, přičemž by chyběly důležité důsledky poznání jejich specifické genetické diagnózy. Chromozomální microarray testování je standardem péče o autistické pacient a může být schopno identifikovat mnoho těchto genetických podkladů.

Nejsou nutná žádná specifická předoperační vyšetření u pacientů s ASD, nicméně je lepší provést základní vyšetření potřebná pro chirurgické a diagnostické výkony jako rutinní krevní testy, když je pacient v anestezii. Navíc je možné provést rutinní kontrolu, například dentální prohlídku oportunisticky během celkové anestezie, požadované z jiného důvodu (např. MRI sken).

Zvláštní psychologická příprava

Děti s ASD mohou mít široké rozmezí intelektuálních a komunikačních schopností. Vysoce funkční děti mohou dobře reagovat na detailní vysvětlení postupů od profesionála, který je připraven odpovědět na všechny jejich otázky. Nemusí mít prospěch z příběhů o fiktivních postavách, ale mohou se naučit, jak postupovat při přijetí do nemocnice a léčbě pomocí sekvence časových řad, sociálních příběhů, které modelují vhodné chování, a zkoušení některých neznámých aspektů péče, jako je aplikace lokálního anestetického krému nebo úvod pomocí obličejové masky. Pokud jsou předem připraveni, mohou tyto děti velmi dobře spolupracovat s lékařskou péčí bez potřeby sedativní premedikace, je ale třeba vnímavý pacient a citlivý přístup. Oblíbená hračka nebo hra může poskytnout užitečný komfort a rozptýlení.

Pro děti s kognitivním poškozením a jazykovými a komunikačními dysfunkcemi mohou být v časové linii také užitečné, zejména pokud jsou doplněny symboly nebo obrázky, které jsou prezentovány ve formě známé dítěti. Mohou pomoci dítěti ve spolupráci s nutnými postupy, jako je poznávání nových lidí, vážení a vyšetření, a podávání sedativní premedikace k usnadnění klidného úvodu do anestezie. Přítomnost rodiče při úvodu může být rovněž užitečná, neboť rodiče jsou zkušení v jemném držení, kterým pomáhají dítěti v každodenních činnostech doma nebo jej udržují v bezpečí, když jsou rozrušeny. Intramuskulární ketamin a významné omezování pohybu by měl být používány jen výjimečně a pouze při extrémních situacích. Pokud je pravděpodobné, že bude třeba použít omezovací prostředky, měl by být pečující tým informován a připraven zasáhnout podle potřeby s pomocí rodiče nebo pečovatele, a to pokud možno co nejjemnějším způsobem.

Zvláštní příprava před zahájením antikoagulace

Není hlášena.

Zvláštní opatření při polohování, transportu a mobilizaci pacienta

Nejsou hlášeny.

Interakce chronické medikace a anesteziologických agens

Antipsychotika mohou způsobit hypotenzi v celkové anestezii a mohou mít proarytmické vlastnosti. Je doporučné je podávat jen s opatrností. Klozapin může způsobovat agranulocytózu a hypertermii, problémy se srdečním vedením a hypotenzí. Je doporučené psychiatrické konzilium, přerušlení léčby může predisponovat k dystonii, dyskinézám, deliriu a psychóze.

Psychostimulancia mohou zvyšovat požadované dávky sedativ a rovněž riziko hypertenze a arytmií, snížit práh pro křeče a interagovat s vazopresory. Je zde riziko náhlé hypertenze při současném podání metylfenidátu a halogenovaných agens. Informace k léku doporučují, aby stimulancia nebyla v den operace podávána.

V podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) by se mělo pokračovat, ale ne u pacientů podstupujících významné zákroky v oblasti centrálního nervového systému, neboť mohou zvýšit riziko nutnosti podávání transfúze, kvůli svým účinkům na destičky, zejména pokud jsou podávány společně s nesteroidními antiflogistiky.

Karbamazepin a valproát jsou často používány v terapii epilepsie. Valproát má potenciál zvyšovat krvácivost kvůli dysfunkci destiček, jeho nežádoucí účinky se mohou pohybovat od drobných gastrointestinálních poruch a dysfunkce destiček po idiosynkrastické reakce. Karbamazepin indukuje jaterní enzymy a zkracuje trvání efektu jiných léčiv, zejména nedepolarizujících aminosteroidních nervosvalových blokátorů, jako je vecuronium. Jeho nežádoucí účinky zahrnují syndrom nepřiměřené sekrece ADH, hepatitidu a hematologickou dyskrázii.

Anesteziologický postup

Je doporučeno perioperačně podávat antiemetika, analgézii a intravenózní hydrataci. Mnoho dětí s ASD může odmítat medikaci v různých formách kvůli přecitlivělosti na chuť, takže může být pro rodiče těžké tuto medikaci podat. Předoperačně a během výkonu je doporučené podat medikaci, která snižuje riziko emergentní agitace. Tyto léky zahrnují: alfa-2 agonisty, propofol v udržovací dávce nebo jako bolus a/nebo podání opioidů, ketamin nebo midazolam při konci výkonu.

Zvláštní či doplňující monitorace

Není hlášena.

Možné komplikace

Nejsou hlášeny.

Pooperační péče

Děti s ASD mohou být agitované, když nabudou vědomí. Může být těžké odlišit bolest, nauzeu, úzkost a emergentní delirium a používání formálních škál hodnocení bolesti může být velmi náročné. U jednodenní chirurgie je na zvážení časné vytažení periferních venózních vstupů a zotavování pacienta v klidné místnosti za přítomnosti rodičů a věcí zvyšujících komfort. Pokud je to možné, naplánovat včasné propuštění do rodinného prostředí domova. Není nutné trvat na jídle a pití u pacienta před propuštěním, pokud se rodiče domnívají, že by jejich dítěti bylo příjemnější jíst doma.

Intravenózní a jiné invazivní vstupy (nasogastrická sonda, močový katetr atd.) by měly být bezpečně připevněny u dětí, které podstupují náročnější výkony, neboť se mohou snadno dislokovat, když je dítě agitované a v dyskomfortu. Pokud je třeba intenzivního pooperačního monitorování, například po operacích skoliózy, může být nutné pacienta přechodně pooperačně sedovat a ventilovat, dokud nebude fyziologicky stabilní.

Akutní komplikace spojené s nemocí a její vliv na průběh a zotavení z anestezie

způsobené nemocí a poskytující nástroj k rozlišení mezi nežádoucími účinky anestezie a manifestací onemocnění

Nejsou hlášeny.

Ambulantní anestezie

Ambulantní anestezie je doporučována. Čím dříve se dítě vrátí do svého domova, tím se snižuje šance závažných pooperačních problémů s chováním.

Porodnická anestezie

Není hlášena.

Reference:

1. Almenrader NR, Haiberger, Passariello M. Steal induction in preschool children: is melatonin as good as clonidine? A prospective, randomized study. *Paediatric Anaesthesia* 2013;23(4):328-33
2. Almenrader N, et al. Premedication in children: A comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Paediatric Anaesthesia* 2007;17(12):1143-1149
3. Armstrong C. AAP Releases Guidelines on Management of Autism Spectrum Disorder. *American Family Physician* 2008;78(12):1399-1404
4. Atladottir HO, Schendel DE, Lauritsen MB. Patterns of contact with hospital for children with an autism spectrum disorder: a Danish register-based study. *J Autism Dev Disorder* 2012;42(8):1717-28
5. Bachenberg KL. Oral ketamine for the management of combative autistic adult. *Anesthesiology* 1998;89(2):549-50
6. Bagshaw M. Anaesthesia and the autistic child. *Journal of Perioperative Practice* 2011;21(9):313-7
7. Baio J, et al. Prevalence of autism spectrum disorders-Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network 2012; United States, 2008
8. Blitz M, Britton KC. Management of the uncooperative child. *Oral & Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 2010;22(4):461-9
9. Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, et al. Epilepsy in autism: features and correlates. *British Journal of Psychiatry* 2011;198(4):289-294
10. Charman TA, Pickles, Chandler E. IQ in children with autism spectrum disorders: data from Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychological Medicine* 2011;41:619-627
11. Christiansen E, Chambers N. Induction of anesthesia in a combative child; management and issues. *Paediatric Anaesthesia* 2005;15(5):421-5
12. Costi D, Cyna AM, Ahmed S. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children (review) 2014. *The Cochrane library* (9)
13. Courtman S, Mumby D. Children with learning disabilities. *Pediatric Anesthesia* 2008;18:198-207
14. Dwayne D, Zachary W, McPheeters M. Medication for Adolescents and young adults with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Pediatrics* 2012;130:717-722
15. Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in Cognitive Sciences* 2012;15(9):409-416
16. Heflin LJ, Alaimo DF. Students with autism spectrum disorders: effective instructional practices 2007;141-170: Upper Saddle River, N.J.: Pearson/Prentice Hall
17. Hollander E, Phillips A, Chaplin W. A Placebo Controlled Crossover Trial of Liquid Fluoxetine on Repetitive Behaviours in Childhood and Adolescent Autism. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:582-589
18. Huyse, Frits J, Touw DJ, Van Schijndel RS. Psychotropic Drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics* 2006;47(1):8-22
19. Johnson NL, Rodriguez D. Children with autism spectrum disorder at a pediatric hospital. *Pediatric Nursing* 2013;39(3):131-141
20. Kendall T, et al. Management of autism in children and young people: summary of NICE and SCIE guidance. *BMJ* 2013;347:f4865
21. Lubisch NR, Roskos, Berkenbosch JW. Dexmedetomidine for Procedural Sedation in Children With Autism and Other Behavior Disorders. *Pediatric Neurology* 2009;41(2):88-94
22. Mc Pheeters M, Warren LZ, Sathe N. A systematic Review of Medical Treatment for Children with Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics* 2013;127:e1312-e1321
23. McDermott S, Zhou L, Mann J. Injury treatment among children with autism or pervasive developmental disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2008;38(4):626-633
24. Mehta UC, Patel I, Castello F. EEG sedation for children with autism. *J Developmental and Behavioral Pediatrics* 2004;25:102-104
25. Muluk V, Macpherson DS. Perioperative medication management. 2012; <http://www.uptodate.com>.
26. Nitta Y, et al. Use of structured teaching method and behavior management for a patient with autism undergoing general anesthesia. [Japanese]. *Journal of Japanese Dental Society of Anesthesiology* 2009;37(5):548-553

27. Peck T, Wong A, Norman E. Anaesthetic implication of psychotropic drugs. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain 2010;10(6):177-181
28. Petros AJ. Oral ketamine. Its use for mentally retarded adults requiring day care dental treatment. Anaesthesia 1991;46(8):646-647
29. Rainey L, Van Der Walt JH. The anaesthetic management of autistic children. Anaesthesia & Intensive Care 1998;26(6):682-6
30. Seid M, Sherman M, Seid AB. Perioperative psychosocial interventions for autistic children undergoing ENT surgery. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 1997;40(2-3):107-13
31. Shah S, et al. Combination of oral ketamine and midazolam as a premedication for a severely autistic and combative patient. Journal of Anesthesia 2009;23(1):126-128
32. Short JA, Calder AC. Anaesthesia for Children With Special Needs Including Autistic Spectrum Disorder. Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain 2013;13(4):107-112
33. Simonoff E, Pickles A, Charman T. Psychiatric Disorders in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. Journal of American Acad. Child Adolescent Psychiatry 2008;47(8):921-929
34. Stoelting RK, Dierorf SF. Anesthesia and Co-Existing Disease: Churchill Livingstone 2002
35. Thompson, Debbie G, Tielsch-Goddard A. Improving management of patients with autism spectrum disorder having scheduled surgery: optimising practice. Journal of Pediatric Health Care 2013;28:394-403
36. Van Der Walt JH, Moran C. An audit of perioperative management of autistic children. Paediatric Anaesthesia 2001;11(4):401-8
37. Vaz I. Visual symbols in health care settings for children with learning disabilities and autism spectrum disorder. British Journal of Nursing 2013;22:156-159
38. Volkmar F. Ask the editor. Journal of Autism & Developmental Disorders 2006;36(3):437-8
39. Whinney C. Perioperative medication management: General principles and practical applications. Cleveland clinic journal of medicine 2009;76(Suppl.):S126-S132
40. Zub D, Berkenbosch JW, Tobias JD. Preliminary experience with oral dexmedetomidine for procedural and anesthetic premedication. Paediatric Anaesthesia 2005;15(11):932-938.

Datum poslední úpravy: červenec 2016 (přeloženo duben 2020)

Toto doporučení bylo připraveno:

Autoři

Neda Taghizadeh, Anaesthesiologist, Murdoch Children's Research Institute, Victoria, Australia
nedat@optusnet.com.au

Prohlášení: Autoři **nemají** žádný finanční ani jiný konkurenční zájem na zveřejnění. Příprava tohoto doporučení nebyla honorována.

Toto doporučení bylo recenzováno:

Recenzenti

Recenzent 1

Judith Short, Anaesthesiologist, Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Western Bank, Sheffield, United Kingdom
judith.short@sch.nhs.uk

Recenzent 2

Daniel Moreno de Luca, Department of Psychiatry, Yale University, New Haven CT, USA
daniel.moreodeluca@yale.edu

Aaron Besterman, Research, Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, USA
aaron.besterman@ucsf.edu

Prohlášení: Recenzenti neměli žádný finanční ani jiný prospěch z provedení recenze.

Toto doporučení bylo přeloženo do českého jazyka:

Překladatel:

Tamara Skříšovská, anesteziolog, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika
skrisovska.tamara@fnbrno.cz

Editoři českého překladu:

Martina Kosinová, **Martin Vavřina**, **Martina Klincová**, **Petr Štourač**, Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika, **Olga Smékalová**, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Plzeň a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni, Plzeň, Česká republika

Záštita překladu do českého jazyka :

<https://www.csarim.cz/>

<https://www.akutne.cz/>