

Vybrané problémy manažmentu liečby priamych orálnych antikoagulancií z pohľadu kardiológa

Doc. MUDr. Matej Samoš, PhD.¹, MUDr. Tomáš Bolek¹, Ing. Ingrid Škorňová, PhD.², MUDr. Lucia Stančiaková, PhD.², prof. MUDr. Ján Staško, PhD.², prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc., FRCP Edin¹

¹I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

²Národné centrum trombózy a hemostázy SR, Klinika hematológie a transfuziológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

Priame (direktné) orálne antikoagulanciá (DOAK) sú v súčasnosti preferovanou skupinou liečiv vo farmakologickej prevencii cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulovou fibriláciou predsiení. V súčasnosti je k dispozícii priamy inhibítor trombínu dabigatran a niekoľko priamych inhibítorov faktora Xa, z nich najčastejšie je využívaný rivaroxaban a apixaban. Čoraz intenzívnejšie využívanie týchto liečiv v kardiologickej praxi odhalilo niekoľko problematických oblastí, v ktorých doteraz chýbajú dostatočné klinické skúsenosti. Je to najmä úloha terapeutických koncentrácií DOAK, manažment krvácajúcich komplikácií a možnosti využitia DOAK v liečbe ďalších trombotických ochorení. Tieto vybrané problémy sú diskutované v predkladanom článku.

Kľúčové slová: priame orálne antikoagulanciá; terapeutické koncentrácie DOAK, reverzné stratégie DOAK, heparínom indukovaná trombocytopenia

Chosen problems in management of DOACs from cardiologist point of view

Direct oral anticoagulants (DOACs) are currently preferred for pharmacologic prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Direct thrombin inhibitor dabigatran and several direct factor Xa inhibitors are recently available for clinical use, from these rivaroxaban and apixaban are the most frequently used agents. There are several new questions connected with DOAC therapy, and there is also a lack of evidence based data for their satisfactory responding. These include the problem of therapeutic on treatment levels, reversal strategies for DOAC-induced bleeding and the use of DOACs to treat other thrombotic diseases than atrial fibrillation. The article discusses these chosen clinical problems connected with DOAC therapy.

Key words: direct oral anticoagulants; therapeutic DOAC levels, reversal strategies; heparin induced thrombocytopenia

Vask. med., 2019,11(1):29-32

Úvod

Priame (direktné, nové, non-vitamín K-dependentné) orálne antikoagulanciá (DOAK) – priamy inhibítor trombínu dabigatran a priame inhibítory faktora Xa rivaroxaban, apixaban a edoxaban sa čoraz častejšie uplatňujú ako lieky voľby pri farmakologickej prevencii cievnej mozgovej príhody (CMP) a systémovej embolizácie u pacientov s fibriláciou predsiení (FiP). Výhodou týchto liekov je ich celkovo predpokladateľnejší farmakokinetický a farmakodynamický profil v porovnaní s antagonistami vitamínu K. Čoraz častejšie využívanie týchto liekov však otvorilo niekoľko doteraz nie celkom jednoznačne diskutovaných otázok, a to najmä otázku vzťahu medzi terapeutickými koncentraciami a rizikom vzniku nežiaducich príhod, otázku, ako optimálne zvládnuť krvácanie indukované DOAK a otázku, či možno DOAK účinne a bezpečne použiť aj na zvládnutie iných (zriedkavých) trombotických ochorení, akým je napr.

heparínom indukovaná trombocytopenia (HIT). Tieto otázky sú predmetom diskusie v predkladanom prehľadovom článku.

Je potrebná snaha o dosiahnutie optimálnych terapeutických koncentrácií DOAK v manažmente pacientov s fibriláciou predsiení?

Napriek podávaniu štandardne odporúčaných dávok môžu byť skutočne dosiahnuté koncentrácie DOAK iné, než je očakávané (1, 2). Navyše niekoľko recentne publikovaných prác upozornilo na skutočnosť, že výskyt nežiaducich príhod u pacientov liečených DOAK s najväčšou pravdepodobnosťou koreluje s koncentraciami DOAK. Ako prvá na túto asociáciu upozornila subanalýza štúdie RE-LY (3). Autori tejto subanalýzy preukázali, že výskyt krvácajúcich, ako aj trombotických/ischemických príhod v štúdií DOAK koreloval (pozitívne – krvácajúce, negatívne/inverzne – ischemic-

ké) s bazálnymi plazmatickými koncentraciami dabigatranu. Autori poukázali na fakt, že bazálne koncentrácie dabigatranu > 210 ng/ml boli v tejto štúdií asociované s dvojnásobne vyšším rizikom krvácania na liečbe dabigatranom. Ďalej táto subanalýza potvrdila, že aj výskyt trombotických komplikácií (teda výskyt ischemickej cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie) inverzne koreloval s plazmatickými koncentraciami dabigatranu. Pacienti s bazálnymi koncentraciami dabigatranu 28 ng/ml a menej mali v tejto štúdií dvojnásobne vyššie riziko trombotických príhod. Ďalšou zaujímavou štúdiou pri hľadaní cesty k odpovedi na našu prvú otázku je recentne publikovaná prospektívna analýza 565 pacientov s FiP liečených DOAK (4) zameraná na zistenie vzťahu medzi terapeutickými koncentraciami DOAK a rizikom vzniku trombotických nežiaducich príhod počas 1-ročného obdobia klinického sledovania. Priemerná bazál-

na koncentrácia dabigatranu u pacientov zaradených do tejto štúdie bola 82 ng/ml (rozmedzie 36 – 324 ng/ml), priemerná bazálna koncentrácia rivaroxabanu bola 39 ng/ml (17 – 273 ng/ml) a priemerná bazálna koncentrácia apixabanu bola 111 ng/ml (22 – 515 ng/ml). Autori tejto práce potvrdili, že všetky trombotické príhody v sledovanom období jedného roku (celkovo 10 príhod) vznikli u pacientov, ktorých bazálne koncentrácie DOAK boli v najnižšom intervale. Autori teda v práci potvrdili inverznú asociáciu medzi rizikom trombotických príhod a koncentráciou DOAK. Ďalšou prácou, ktorú by v uvedenej súvislosti bolo potrebné spomenúť, je štúdia analyzujúca pacientov liečených rivaroxabanom (5), ktorí prekonal na uvedenej liečbe ischemickú alebo hemoragickú cievnu mozgovú príhodu. V tejto analýze bolo poukázané na skutočnosť, že až viac ako 50 % pacientov s ischemickou cievnu mozgovou príhodou liečených rivaroxabanom (108 z 190 pacientov) malo v čase vzniku ischemickej cievnej príhody bazálne koncentrácie rivaroxabanu < 100 ng/ml. Na druhej strane až 2/3 z pacientov s hemoragickou cievnu príhodou malo tieto koncentrácie > 75 ng/ml (čo je koncentrácia umožňujúca podať špecifické antidotum pre orálne inhibítory faktora Xa). Výsledky tejto štúdie teda naznačujú asociáciu medzi rizikom vzniku ischemickej/hemoragickej cievnej mozgovej príhody a koncentraciami rivaroxabanu. Nakoniec spomenieme analýzu 94 japonských pacientov s FiP liečených rivaroxabanom, z ktorých 22 pacientov malo klinicky relevantné krvácanie na tejto liečbe (6). V tejto štúdii mali pacienti liečení rivaroxabanom s krvácaním signifikantne vyššiu maximálnu anti-Xa aktivitu v porovnaní s pacientmi bez krvácania, pričom autori tejto práce identifikovali maximálne koncentrácie rivaroxabanu ako nezávislý prediktor vzniku krvácania na liečbe rivaroxabanom. Všetky uvedené práce teda súhlasne poukázali na asociáciu medzi terapeutickými koncentraciami DOAK a rizikom vzniku nežiaducich klinických príhod. U pacientov s FiP liečených DOAK je teda potrebné vynaložiť čo najväčšie úsilie na dosiahnutie optimálnych terapeutických koncentrácií DOAK.

Ako prakticky postupovať pri krvácaní indukovanom DOAK?

Fenomén krvácania asociovaného s liečbou DOAK je široko diskutovaný od zavedenia DOAK do klinickej praxe. Liečba DOAK je asociovaná (podobne ako každá iná antikoagulačná liečba) s možným výskytom život ohrozujúceho krvácania priamo asociovaného s DOAK (7). V období začatia liečby DOAK bolo jednou z hlavných nevýhod tejto liečby práve chýbanie špecifického antidota schopného dosiahnuť rýchle odstránenie antikoagulačnej aktivity indukovanej DOAK (8). Táto nevýhoda sa však zdá prekonaná zavedením viacerých molekúl schopných dosiahnuť rýchlu a úplnú reverziu antikoagulačnej aktivity indukovanej DOAK, ako sú idarucizumab a andexanet α (9, 10). Ako teda postupovať pri krvácaní indukovanom DOAK? V zásade je terapeutický postup pri krvácaní indukovanom DOAK závislý od závažnosti a lokalizácie krvácania. Majeed et al. (11) analyzovali 696 prípadov dabigatranom indukovaného klinicky významného krvácania u dabigatranom liečených pacientov, ktorí boli zaradení do 5 klinických štúdií III fázy klinického skúšania dabigatranu. Táto analýza preukázala, že 37 % prípadov vyžadovalo len prerušenie medikácie, 38 % prípadov prerušenie medikácie a transfúziu liečbu koncentrátmi erytrocytov, 23 % prerušenie medikácie a podanie čerstvej mrazenej plazmy (ČMP) a iba v 2 % prípadov bolo nevyhnutné podanie koncentrátov koagulačných faktorov (v čase publikovania tejto analýzy nebolo dostupné žiadne antidotum špecificky určené na reverziu antikoagulačnej aktivity dabigatranu). Vo všeobecnosti pri klinicky nevýznamnom alebo stredne významnom krvácaní je vzhľadom na počas DOAK väčšinou postačujúce prerušenie liečby a prípadne podporná liečba (kryštaloidy, transfúzia erytrocytov, prípadne podanie hemostiptickej liečby). Použitie hemodialýzy je možné u pacientov so stredne závažným a závažným krvácaním indukovaným dabigatranom. Hemodialýza však vyžaduje zavedenie akútneho cievneho prístupu, čo môže byť náročné u pacientov s nadmernou inhibíciou koagulácie indukovanou dabigatranom. Navyše 4-hodinová hemodialýza dosiahne len 50 % eliminá-

ciu dabigatranu; hemodialýza teda nebude najvhodnejšia, ak je potreba zrušenia antikoagulačného účinku dabigatranu emergentná. Podanie čerstvej mrazenej plazmy (ČMP) u pacientov s dostatočnou kardiálnou rezervou a zachovanou funkciou obličiek, avšak ČMP samotná nepôsobí ako pravé antidotum DOAK, pretože inhibícia koagulácie indukovaná DOAK je sprostredkovaná inhibíciou a nie depléciou koagulačného faktora; väčšie množstvo podanej ČMP je spojené aj s rizikom objemového preťaženia pacienta. K ďalším možnostiam nešpecifickej reverzie antikoagulačného účinku DOAK patrí podanie koncentrátov protrombínového komplexu („prothrombin complex concentrate“ = PCC), podanie rekombinovaného aktivovaného koagulačného faktora VII (rVIIa) alebo podanie koncentráty koagulačných faktorov FEIBA („Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity“). Podanie týchto prípravkov bolo opakovane preukázané ako účinné v menších štúdiách z čias pred zavedením špecifického antidota; stále však chýbajú údaje o účinnosti a bezpečnosti tohto postupu z väčších štúdií a existuje aj isté riziko nežiaducich trombotických príhod indukovaných podaním koncentrátov koagulačných faktorov (12). Nakoniec dnes už existujú dve molekuly špecificky určené na zvládnutie antikoagulačnej aktivity indukovanej DOAK – idarucizumab a andexanet α (9, 10), ktoré boli schválené na klinické použitie v prípade závažných krvácaní indukovaných DOAK a v prípade potreby urgentného zvrátenia antikoagulačnej aktivity indukovanej DOAK pri potrebe realizácie operačného/invazívneho výkonu. Podanie týchto liekov viedlo v klinických skúškach k rýchlemu a kompletnému odstráneniu antikoagulačnej aktivity DOAK, a to s relatívne priaznivým bezpečnostným profilom.

Je liečba DOAK použiteľná na zvládnutie heparínom indukovanej trombocytopenie?

V tejto časti článku sa budeme venovať otázke, či je možné využiť liečbu DOAK na zvládnutie zriedkavých, ale potenciálne život ohrozujúcich trombotických ochorení, konkrétne HIT. Táto trombotická trombocytopenia je

závažnou komplikáciou liečby heparínom a nízkomolekulovými heparínmi. HIT býva tradične liečená podaním inhibítorov faktora IIa, ako sú bivalirudín, lepirudín a argatroban (13). Tieto lieky však vyžadujú parenterálne podávanie a nie sú bežne dostupné v každej krajine (v Slovenskej republike nie je bežne dostupný ani jeden z uvedených liekov). Fondaparín, parenterálny inhibítor faktora Xa, predstavuje ďalšiu alternatívnu možnosť v liečbe HIT u pacientov s normálnou funkciou obličiek (14). Fondaparín však stále vyžaduje parenterálne podávanie a jeho použitie je asociované s nízkym rizikom rozvoja fondaparínom indukovanej HIT (15). Liečba NOAK poskytuje niekoľko potenciálnych výhod, ako sú konzistentná a predpokladateľná antikoagulačná aktivita, možnosť perorálneho podávania vo fixnom dávkovaní zaisťujúca dobrú compliance pacienta a výhodný bezpečnostný profil. Klinické skúsenosti s použitím NOAK v liečbe HIT sú však stále veľmi limitované. V našej predchádzajúcej práci (16) sme publikovali prípad dovtedy zdravej pacientky s HIT spojenej so závažnými trombotickými komplikáciami, ktorá bola úspešne a bezpečne zvládnutá liečbou rivaroxabanom; účinnosť liečby sme v tomto prípade monitorovali aj pomocou stanovenia špecifickej anti-Xa aktivity. V čase publikovania tohto prípadu (16, 17) bolo DOAK celosvetovo liečených 37 pacientov s HIT; 60 % z týchto pacientov však bolo pred podaním DOAK liečených aj venóznym podávaním argatrobanu. Rivaroxaban bol použitý v 50 % z prípadov, z nich samotný rivaroxaban (t. j. bez predchádzajúceho podania parenterálnych inhibítorov faktora IIa) iba v 7 prípadoch (vrátane nami opísaného prípadu). Z týchto prípadov mali dvaja pacienti artériovú trombózu, dvaja pacienti venóznou trombózu, jeden pacient artériovú a venóznou trombózu a dvaja pacienti nemali trombotické komplikácie HIT. Problematické stále zostáva dávkovanie rivaroxabanu v liečbe HIT, lebo neexistuje dostatočné množstvo klinických údajov pre jeho exaktné stanovenie. Trombocytopenia samotná totiž môže predstavovať zvýšené riziko pre krvácanie, je teda otázne, či nie je u pacientov s HIT potrebná redukcia dávkovania. Vo

väčšine z doteraz publikovaných prípadov (vrátane opísaného prípadu) však bolo použité štandardné dávkovanie rivaroxabanu pre venóznou trombózu – 15 mg 2-krát denne prvých 21 dní, následne 20 mg 1-krát denne. Použitie analýzy anti-Xa aktivity na vedenie liečby HIT sa zdá prinajmenšom vhodné, ale klinické skúsenosti s jeho využitím sú veľmi limitované. Okrem nami publikovaného prípadu bola analýza anti-Xa aktivity použitá len u dvoch ďalších pacientov. Ng et al. (18) opisali bazálne koncentrácie rivaroxabanu v rozmedzí 31,4 – 74,5 ng/ml u pacienta s HIT a renálnou dysfunkciou, ktorý bol liečený 10 mg rivaroxabanu denne a bazálne koncentrácie rivaroxabanu v rozmedzí 128,7 – 157,1 ng/ml u pacienta s HIT liečeného 15 mg rivaroxabanu 2-krát denne, u ktorého bola podávaná súčasná liečba rifampicínom pre tuberkulózu. Monitorovanie anti-Xa aktivity a následná úprava dávkovania podľa zistených hodnôt tejto aktivity môže byť teda u pacientov s HIT prínosná; táto stratégia však ešte bude musieť byť overená v klinických štúdiách. U všetkých pacientov s HIT liečených DOAK bolo pozorované zlepšenie klinického stavu a zvýšenie počtu trombocytov. U týchto pacientov zároveň nebolo opísané krvácanie a ani rekurencia trombózy počas obdobia ich klinického sledovania (4 dni – 19 mesiacov). Ďalšie zaujímavé informácie priniesla práca Warkentina et al. (19). Autori tejto práce publikovali skúsenosti s liečbou HIT DOAK z Hamiltonu (Ontario, Kanada) od roku 2015. Autori liečili rivaroxabanom celkovo 16 pacientov s HIT, z toho 10 pacientov dostávalo rivaroxaban ako primárnu liečbu (t. j. neboli predliečení parenterálnym antikoagulačným liekom). Ani jeden z týchto pacientov nemal na liečbe rivaroxabanom recidívu trombózy (medián sledovania pacientov bol tri mesiace), stav ani jedného z pacientov nevyžadoval amputáciu končatiny, ani jeden z pacientov nemal závažné krvácanie a v sledovanom období nebolo zaznamenané úmrtie ani jedného z týchto pacientov. V ďalšej práci publikovali iní autori (20) skúsenosti s 9 pacientmi s HIT, ktorí boli liečení apixabanom (s predchádzajúcou liečbou argatrobanom alebo bez nej). Z týchto pacientov nemal ani jeden

pacient trombózu po začatí liečby apixabanom či závažné krvácanie a u všetkých pacientov sa pri liečbe DOAK obnovil počet trombocytov na úroveň ich počtu pred epizódou HIT. Podobné výsledky boli opakovane pozorované aj pri použití dabigatranu v liečbe HIT (21, 22). Liečba HIT rivaroxabanom (ako aj liečba HIT dabigatranom a apixabanom) sa teda zdá efektívna a bezpečná. V súčasnosti je plánovaná realizácia klinickej štúdie špecificky skúmajúcej použitie rivaroxabanu v liečbe HIT (23), ktorej výsledky môžu významne ovplyvniť stratégiu liečby HIT v budúcnosti.

Záver a implikácie pre klinickú prax

Z uvedených faktov vyplýva niekoľko praktických záverov pre klinickú prax:

1. plazmatické koncentrácie DOAK sú s najväčšou pravdepodobnosťou asociované s rizikom nežiaducich príhod, a preto je u pacientov s FiP dôležité vynaložiť maximálne úsilie na dosiahnutie optimálnych terapeutických koncentrácií DOAK;
2. idarucizumab a andexanet α sú prvými molekulami schválenými na klinické použitie na špecifickú reverziu antikoagulačnej aktivity indukovanej DOAK u pacientov s klinicky významným krvácaním alebo pacientov vyžadujúcich urgentný chirurgický/intervenčný zákrok (andexanet α však zatiaľ nie je na Slovensku registrovaný);
3. DOAK sú dobre použiteľné v liečbe HIT; liečba HIT DOAK má veľmi dobrý bezpečnostný profil (nízke riziko krvácajúcich komplikácií).

Literatúra

1. Samoš M, Stančiaková L, Ivanková J, et al. Monitoring of dabigatran therapy using Hemoclot(®) Thrombin Inhibitor assay in patients with atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(1):95-100.
2. Bolek T, Samoš M, Škorňová I, et al. Dabigatran Levels in Elderly Patients with Atrial Fibrillation: First Post-Marketing Experiences. *Drugs Aging*. 2018;35(6):539-544.
3. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. RE-LY Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):321-328.
4. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation pa-

- tients treated with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2018;16(5):842-848.
5. Seiffge DJ, Kägi G, Michel P, et al. Novel Oral Anticoagulants in Stroke Patients study group. Rivaroxaban plasma levels in acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol*. 2018;83(3):451-459.
6. Sakaguchi T, Osanai H, Murase Y, et al. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: A study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban. *J Cardiol*. 2017;70(3):244-249.
7. Sigawy C, Apter S, Vine J, Grossman E. Spontaneous Hemopericardium in a Patient Receiving Apixaban Therapy: First Case Report. *Pharmacotherapy*. 2015;35(7):e115-117.
8. Siegal DM, Garcia DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood* 2014;123:1152-1158.
9. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-441.
10. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. AN-NEXA-4 Investigators. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-1141.
11. Majeed A, Hwang HG, Eikelboom JW, et al. Effectiveness and outcome of management strategies for dabigatran- or warfarin-related major bleeding events. *Thromb Res*. 2016;140:81-88.
12. Samoš M, Stančiaková L, Škorňová I, et al. Review of the Pharmacology of the Emerging Possibilities of the Direct Oral Anticoagulants' Reversal. *Curr Drug Metab* 2017;18:643-650.
13. Hook KM, Abrams CS. Treatment options in heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2010;17(15):424-431.
14. Kelton JG, Arnold DM, Bates SM. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2013;368:73-744.
15. Bhatt VR, Aryal MR, Shrestha R, Armitage JO. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;91(5):437-441.
16. Samoš M, Bolek T, Ivanková J, et al. Heparin-induced Thrombocytopenia Presenting With Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism Successfully Treated With Rivaroxaban: Clinical Case Report and Review of Current Experiences. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;68(5):391-394.
17. Dhakal P, Pathak R, Giri S, et al. New Oral Anticoagulants for the Management of Heparin Induced Thrombocytopenia: A Focused Literature Review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2015;13(2):87-91.
18. Ng HJ, Than H, Teo EC. First experiences with the use of rivaroxaban in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res*. 2015;135(1):205-207.
19. Warkentin TE, Pai M, Linkins LA. Direct oral anticoagulants for treatment of HIT: update of Hamilton experience and literature review. *Blood*. 2017;130(9):1104-1113.
20. Davis KA, Davis DO. Direct acting oral anticoagulants for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2017;99(4):332-335.
21. Ho PJ, Siordia JA. Dabigatran approaching the realm of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Res*. 2016;51(12):77-87.
22. Nasiripour S, Saif M, Farasatinasab M, et al. Dabigatran as a Treatment Option for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(1):107-111.
23. Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, et al. Design of the rivaroxaban for heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 38: 485 - 492.

Doc. MUDr. Matej Samoš, PhD.

I. interná klinika JLF UK a UN Martin
Kollárova 2, 036 59 Martin
matej.samos@gmail.com