

Akútna rinosinuitída

MUDr. Patrik Štefanička, PhD.

I. ORL klinika LF UK, UNB a SZU Bratislava

Rinosinuitída patrí k jedným z najčastejších diagnóz v klinickej praxi. Súčasne odhadovaná prevalencia akútnej rinosinuitídy je okolo 18 %. Akútna rinosinuitída je najčastejšie spôsobená vírusovou infekciou, ktorá môže byť komplikovaná bakteriálnou superinfekciou. Najjednoduchším spôsobom ako oddiferencovať vírusovú a bakteriálnu rinosinuitídu je zhodnotenie trvania symptómov. Ciele medikamentózneho liečby pri akútnej rinosinuitíde sú eliminácia infekcie, redukcia zápalu, zlepšenie priechodnosti cez nosovú dutinu a ostio-meatálne komplexy sínusov, podpora drenáže, a tým celkovo zlepšenie a úprava symptómov. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu akútnej rinosinuitídy smerujú k zlepšeniu výsledkov a následne k zníženiu nákladov na liečbu.

Kľúčové slová: akútna rinosinuitída, vírusová, bakteriálna, symptómy, liečba.

Acute rhinosinusitis

Rhinosinusitis is one of the more frequent diagnoses in clinical practice. Currently estimated prevalence of acute rhinosinusitis is 18%. Frequently, acute rhinosinusitis is caused by viral infection, which may be complicated by secondary bacterial infection. Duration of symptoms is the most common way physicians differentiate between acute viral or bacterial rhinosinusitis. The goals of acute rhinosinusitis treatment are eliminate infection, reduce inflammation, improve nasal and ostiomeatal complex patency, promote drainage, and generally improve and relief of symptoms. Guidelines for the diagnosis and treatment of the acute rhinosinusitis provide algorithms to improve outcomes and decrease costs.

Key words: acute rhinosinusitis, viral, bacterial, symptoms, treatment.

Via pract., 2012, 9(5): 224–227

Úvod

Rinosinuitída (RS) je významným zdravotným problémom so značným finančným zaťažením spoločnosti. Patrí k jedným z najčastejších diagnóz v klinickej praxi. Odhadovaná prevalencia rinosinuitídy je 15 % v USA, postihujúca viac ako 35 miliónov pacientov. Incidencia sa za posledných 10 rokov zvyšuje na približne 18 %, čo predstavuje viac ako 11 miliónov návštev u lekára za rok, viac než 13 miliónov predpísaných antibiotík za rok. Akútna rinosinuitída je piatou najčastejšou diagnózou, pri ktorej sú v ambulanciách predpisované antibiotiká (1, 2, 3).

Klinická definícia, definícia pre praktických lekárov

Rinitída a sinusitída sa obyčajne vyskytujú súčasne, preto je správnym termínom **rinosinuitída (RS)**. S diagnostikovaním RS sa stretáva mnoho lekárov, praktických lekárov aj viacerých špecialistov. RS je klinicky definovaná ako **zápal nosa a prínosových dutín charakterizovaný dvoma alebo viacerými symptómami:**

- upchanie/kongescia nosa;
- výtok z nosa alebo zatekanie do hltana;
- tlaková bolesť v oblasti tváre;
- zníženie alebo strata čuchu;
- a jeden z ďalších znakov buď z endoskopického nálezu alebo z nálezu CT prínosových dutín. V endoskopickom náleze možno zistiť mukopurulentný výtok zo stredného nosového priechodu, edém/slizničnú obštrukciu najmä stredného nosového priechodu.

V náleze CT prínosových dutín sa pozorujú slizničné zmeny ostiomeatálnej jednotky a/alebo v prínosových dutinách (4, 5).

Podľa stupňa závažnosti choroby sa RS rozdeľuje na **miernu a stredne ťažkú/ťažkú**.

Rozdelenie je založené na vizuálnej analógovej škále. Pacientovi sa kladie otázka: „Ako obťažujúce sú príznaky rinosinuitídy?“ Pacient subjektívne klasifikuje svoj stav na stupnici od 0 (bez ťažkosti) po 10 (najobťažujúcejšie príznaky). V rozsahu 0 – 4 je rinosinuitída klasifikovaná ako mierna a v rozmedzí 5 – 10 ako stredne ťažká/ťažká.

Podľa trvania choroby sa RS rozdeľuje na:

- **akútnu/intermitentnú** – trvanie do 12 týždňov s kompletnou úpravou symptómov;
- **chronickú/perzistentnú** – trvanie viac ako 12 týždňov a nedochádza ku kompletnej úprave symptómov (4, 5).

Pre praktických lekárov je RS **definovaná z epidemiologického hľadiska** (definícia je založená na symptomatológii, bez ORL a rádiologického vyšetrenia):

- **akútna/intermitentná RS** je definovaná ako náhly nástup dvoch alebo viacerých už spomínaných symptómov, ktoré trvajú do 12 týždňov, alebo s krátkotrvajúcim bezpríznakovým obdobím, ak je choroba intermitentná;
- **jednoduchá nádcha/vírusová RS** je v prípade, ak trvajú symptómy do 10 dní;
- **akútna/intermitentná nevírusová RS** je definovaná, ak dôjde k zhoršeniu symptómov po 5 dňoch, alebo perzistujúce symptómy po 10 dňoch, ale s trvaním do 12 týždňov;

- **perzistujúca/chronická RS**, ak trvajú symptómy viac ako 12 týždňov (4, 5).

Epidemiológia, etiológia a patogenéza

Akútna vírusová rinosinuitída. Incidencia akútnej vírusovej RS (jednoduchej nádchy) je veľmi vysoká. Odhaduje sa, že dospelí prekonajú 2 – 5 RS ročne a deti v školskom veku až 7 – 10 RS ročne. Presná incidencia je ťažko odhadnuteľná, pretože väčšina pacientov s jednoduchou nádchou nevyhľadá lekára. Vírusovú infekciu spôsobuje množstvo druhov vírusov, najčastejšie rinovírusy, potom influenza vírusy, parainfluenza vírusy a iné. Udáva sa, že iba 0,5 až 2 % vírusových infektov horných dýchacích orgánov je komplikovaných bakteriálnou infekciou (4, 6). Asi jedna tretina pacientov so symptómami akútnej RS má mikrobiologicky dokázanú bakteriálnu infekciu (3, 7). Vírusová infekcia spôsobuje poškodenie respiračného epitelu, stratu cilií, pričom maximum poškodenia býva asi po jednom týždni po infekcii. Tri týždne po začiatku infekcie sa epitel obyčajne normalizuje. V dôsledku poškodeného mukociliárneho transportu vírusovou infekciou sa ochrana pred bakteriálnou superinfekciou znižuje. Vyšší výskyt ARS v teréne alergickej rinitídy na podklade opuchu ostiomeatálnych jednotiek, zníženej ventilácie a následnej retencie hlienu, čo by umožňovalo ľahší rozvoj infekcie, sa nepotvrdil (8).

Akútna bakteriálna rinosinuitída. Oddiferencovanie akútnej vírusovej RS od bakteriálnej zostáva diagnostickým problémom,



Aliamare®

BLAHODARNÝ ÚČINOK KYSELINY HYALURÓNOVEJ A MORSKEJ VODY

NOVINKA
JEDINEČNÉ ZLOŽENIE



VHODNÝ PRI:

- AKÚTNEJ, CHRONICKEJ ALEBO ALERGICKEJ NÁDCHĚ
- SUCHEJ SLIZNICI NOSA
- ODVYKANÍ OD DEKONGESTÍV
- OPERÁCIÁCH NOSA
- ÚRAZOCH NOSA
- KRVÁCANÍ Z NOSA
- REDUKUJE OPUCH A TLMÍ RIEDKY VÝTOK Z NOSA
- ZLEPŠUJE PRIRODZENÚ OBRANYSCHOPNOŠŤ SLIZNICE
- UDRŽIAVA SLIZNICE VLHKÉ A HYDRATOVANÉ
- URÝCHĽUJE HOJENIE A REGENERÁCIU
- PÔSOBÍ PROTIZÁPALOVO
- VHODNÝ AJ PRE APLIKÁCIU DO UCHA
- VEĽKÉ BALENIE VHODNÉ PRE CELÚ RODINU

ČISTÍ, ZVLHČUJE A REGENERUJE SLIZNICU NOSA

Návod na použitie:

Zloženie: roztok morskej vody a sodnej soli kyseliny hyaluronovej. **Indikácie:** Nos: pomáha odstraňovať nadmernú sekréciu, poskytuje rýchlu úľavu pre suchú sliznicu, je prospešný po operáciách nosa. Ucho: bráni vzniku zátok ušného mazu, pomáha udržiavať voľný zvukovod u osôb používajúcich načúvací aparát. **Dávkovanie:** vstreknite do nosa resp. ucha 1-2 krát, podľa potreby. **Kontraindikácie:** Aliamare je kontraindikovaný u pacientov s otoreou, s perforáciou bubienkovej blanky alebo chronickou infekciou stredného ucha. **Dátum poslednej revízie návodu na použitie:** január 2010. Výdaj zdravotníckej pomôcky: výdaj nie je viazaný na lekársky predpis.

Zastúpenie pre SR: IBSA Slovakia, s. r. o., Šancová 72, 811 05 Bratislava, Tel.: 02/ 5262 0978, Fax: 02/5262 0979, E-mail: ibsa@ibsa.sk



pretože symptómy sú podobné, prechod medzi vírusovou RS a bakteriálnou býva neostrý a súčasne diagnostické možnosti majú pomerne nízku senzitivitu a špecifickosť. Punkcia čelustnej dutiny s kultivačným vyšetrením je zlatým štandardom na dôkaz bakteriálnej infekcie, ale v rutínnej praxi nie je štandardne odporúčaná (7). Keďže vo väčšine prípadov je diagnóza akútnej bakteriálnej RS postavená na základe symptómov a klinického vyšetrenia, stupeň falošnej positivity je vysoký. Trvanie symptómov je jedným z najbežnejších znakov ako oddiferencovať vírusovú infekciu od bakteriálnej. Ak je diagnóza postavená na klinikom vyšetrení, asi 41 % pacientov má významné zmeny na RTG prínosových dutín (PND) a asi 50 % pacientov na ultrasonografickom vyšetrení (9). Na základe vyšetrenia aspirátu z prínosových dutín má 49 – 83 % symptomatických pacientov potvrdenú RS. V porovnaní s vyšetrením aspirátu z prínosových dutín natívna RTG snímka prínosových dutín nemá veľkú presnosť v diagnostikovaní RS. Ak je zatielenie alebo tekutinová kolekcia na RTG PND kritériom RS, tak senzitivita je 73 % a špecifickosť 80 % (3).

Na sliznici nosa a prínosových dutín, ktorá je poškodená vírusovou infekciou, ľahko môže dôjsť k rozvoju bakteriálnej superinfekcie a vzniká bakteriálna RS. Najčastejšie bakteriálne patogény izolované z maxilárnej dutiny pri akútnej rinosinuitide (ARS) sú *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* a *Moraxella catarrhalis*. Zriedkavo sa vyskytujú iné druhy streptokokov, anaeróbne baktérie a *Staphylococcus aureus* (10).

Uplatnenie zápalových mediátorov a cytokínov pri ARS je menej preskúmané oproti chronickej rinosinuitide, pretože odber sliznice sínusov pri ARS je problematický. Možnosť získania sliznice je však pri rozvoji komplikácií ARS a následnej chirurgickej liečbe. Vo výplachoch nosovej dutiny u pacientov s ARS je dokázané zvýšené množstvo IL-8, TNF-alfa (*tumor necrosis factor*) a celkového proteínu. Mukopurulentný výtok pri ARS obsahuje významne vyššie hodnoty TNF-alfa a IL-8. Cytokíny ako IL-1 β , IL-6 a TNF-alfa hrajú rozhodujúcu úlohu v pretrvávajúcej zápalovej reakcii aktivovaním endotelálnych buniek, T-lymfocytov a ďalších, navodením expresie bunkových adhezívnych molekúl a uvoľnením ďalších cytokínov ako IL-8 (11, 12).

Diagnostika

V diagnostike je dôležitá anamnéza, subjektívne hodnotenie symptómov, ich intenzita a trvanie. K vyšetreniam patria predná rinoskopia a endoskopia nosovej dutiny na ORL pracovisku, ale už v ambulancii praktického lekára môže byť stanovená

diagnóza na základe zhodnotenia symptómov. Hoci punkcia čelustnej dutiny s kultivačným vyšetrením aspirátu dáva dobré možnosti diagnostiky a dôkazu bakteriálnej infekcie, v súčasnosti je iba zriedkavo opodstatnená a pre pacienta zväčša nepríjemná. Klasická snímka RTG PND je nedostatočne senzitivná s množstvom falošne pozitívnych aj falošne negatívnych nálezov. Pri ARS nie je CT PND štandardne indikované, indikuje sa pri rozvoji komplikácií a plánovaní chirurgickej liečby.

Liečba

Ciele **medikamentózneho liečby** pri ARS sú eliminácia infekcie, redukcia zápalu, zlepšenie priechodnosti cez nosovú dutinu a ostiomeatálne komplexy sínusov, podpora drenáže, a tým celkovo zlepšenie a úprava symptómov. V liečbe ARS sa uplatňujú najmä **antibiotiká, topické kortikosteroidy, celkové a topické dekongestíva**. Ďalej sú to **mukolytiká, antihistaminiká, soľné roztoky a roztoky s obsahom kyseliny hyalurónovej**.

Liečba miernej formy a vírusovej ARS je symptomatická, odporúčajú sa topické eventuálne celkové dekongestíva, môžu sa podávať analgetiká. Dekongestíva slúžia na redukciu kongescie, zlepšenie ventilácie a drenáže prínosových dutín. Antihistaminiká možno odporúčať pre zníženie produkcie hlienu, výtoku z nosa a zmiernenie kýchania, ale hlavne vtedy, ak je podozrenie na alergiu. Mukolytiká na zriedkovanie hlienových sekrétov, redukciu stázy hlienov a podporu čistenia sínusov. Soľné roztoky podporujú odstraňovanie hlienov a sú nápomocné v hojení nosovej sliznice (4).

Pri stredne ťažkej, ťažkej forme sa odporúča pridávať topické kortikosteroidy, antibiotiká. Antibiotiká indikujeme tiež pri klinicky diagnostikovanej bakteriálnej RS.

Ak dôjde k zhoršeniu symptómov po 5 dňoch, alebo symptómy perzistujú po 10 dňoch, ide veľmi pravdepodobne o bakteriálnu RS (4, 7).

Cieľom antibiotickej liečby je eliminácia bakteriálnej infekcie. Výber antibiotík je podľa regionálnych odporúčaní a bakteriálnej rezistencie. Všeobecne odporúčané antibiotiká pri iniciálnej liečbe sú amoxicilin/klavulanát, v prípade alergie na betalaktamáty sa odporúčajú makrolidy (klaritromycín), alebo potom klindamycín, doxycyklin.

Pridaním topických kortikosteroidov k antibiotikám sa zvyšuje účinnosť liečby (1, 2, 13, 14, 15). Pri aplikácii topických kortikosteroidov sa využíva ich protizápalový efekt, podporujú uvoľnenie ostiomeatálnej jednotky, obnovu mukociliárneho transportu a zúčastňujú sa aj

na očisťovanie sliznice od baktérií. Topické kortikosteroidy možno podávať samostatne bez antibiotík, ale aj ako doplnujúcu liečbu pri antibiotikách (2, 13, 16).

Pridanie intranazálnych kortikosteroidov (mometazón, flutikazón) k antibiotickej liečbe významne zredukovalo symptómy ARS, zlepšilo úspešnosť liečby a zrýchľilo zotavenie pacientov pri ARS v porovnaní s antibioticou liečbou samostatne (amoxicilín klavulanát, cefuroxim). Tieto výsledky pochádzajú z randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií. Incidencia lokálnych nežiaducich účinkov kortikosteroidov sa nelíšila od placebo (1, 14, 15). Meltzer et al. (2) v randomizovanej dvojito zaslepenej štúdií dokázali v súbore 981 pacientov účinnosť topických kortikosteroidov v monoterapii pri akútnej rinosinuitide. Intranazálne topické kortikosteroidy v monoterapii (mometazón furoát) významne zlepšili symptómy v porovnaní s antibiotikami (amoxicilín) a placebom pri akútnej nekomplikovanej rinosinuitide. Pritom sa nezistilo zvýšené riziko bakteriálnej infekcie, rekurencie alebo exacerbácie rinosinuitídy pri liečbe topickými kortikosteroidmi v porovnaní s antibiotikami alebo placebom. Výsledky tejto práce podporujú odporúčania na zníženie preskripcie antibiotík pri tejto diagnóze. Vzhľadom na účinnosť intranazálnych kortikosteroidov v monoterapii pri ARS môžu byť užitočnou alternatívou antibiotík a môžu prispievať k zníženiu nadmernej preskripcie antibiotík, a tak k zníženiu vývoja antimikrobiálnej rezistencie (7).

Pri akútnom bakteriálnom zápale prínosových dutín môže časté vymývanie nosa izotonicným soľným roztokom skrátiť antibiotickú liečbu, a tak zvýšiť úroveň dodržiavania liečby pacientmi a znížiť náklady na lieky a iné typy liečby (17).

Záver

Správna diagnostika akútnej rinosinuitídy, uplatňovanie odporúčaných terapeutických postupov umožňuje rýchle a efektívne navodenie bezpríznakového stavu pacienta. Optimálny výber liečby znižuje náklady na liečbu pacienta a súčasne predchádza k vzniku nechcených komplikácií.

Literatúra

1. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinnreich SJ, Lorber RR, Danzig MR, and the Nasonex Sinusitis Group. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 630–7.
2. Meltzer EO, Bachert C, Staudiger H. Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1289–95.

3. Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic test for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2000; 53 (8): 852–62.
4. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol Suppl* 2005; 18: 1–87.
5. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, Jones N, Kalogjera L, Kennedy D, Kowalski M et al. EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Executive Summary. *Allergy* 2005; 60: 583–601.
6. Gwaltney JM, Jr., Jones JG, Kennedy DW. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The international Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995; 167: 22–30.
7. Small CB, Bachert C, Lund VJ, Moscattello A, Nayak AS, Berger WE. Judicious antibiotic use and intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *The American Journal of Medicine* 2007; 120: 289–94.
8. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989; 44 (2): 116–22.
9. Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology* 2003; 41 (1): 37–43.
10. Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis* 1988; 20 (5): 511–6.
11. Repka-Ramirez S, Naranch K, Park YJ, Clauw D, Baraniuk JN. Cytokines in nasal lavage fluids from acute sinusitis, allergic rhinitis, and chronic fatigue syndrome subjects. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23 (3): 185–90.
12. Roseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Arch Otorhinol* 1995; 252 Suppl 1: S61–3.
13. Meltzer EO, Teper A, Danzig M. Intranasal corticosteroids in the treatment of acute rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8 (2): 133–8.
14. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW Jr, Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286 (24): 3097–3105.
15. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Rikken G, Danzig MR. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89 (3): 271–8.
16. Sičák M. Lokálne kortikosteroidy v liečbe akútnej rinosinuzitídy. *Otorinolaryngol. chir. hlavy a krku* 2011; 5 (1): 5–9.
17. Seppely M, Krayenbuhl M. Traitement combiné de la sinusite aiguë avec Rhinomer et Zinat. *ORL Highlights* 1998; 5 (4): 3–6.

MUDr. Patrik Štefanička, PhD.

I. ORL klinika LF UK, UNB
a SZU Bratislava
Antolská 11, 851 07 Bratislava
patrikstefanicka@yahoo.com

Dagmar Lincová, Hassan Farghali et al.:

ZÁKLADNÍ A APLIKOVANÁ FARMAKOLOGIE

Druhé, doplněné a přepracované vydání - DOTISK

Publikace je druhým vydáním celostátní učebnice farmakologie, která poprvé vyšla v roce 2002 a její dotisk o tři roky později. Některé kapitoly jsou v textech zcela nové (např. kapitola věnovaná apoptóze, erektilní dysfunkci, léčivům používaným v očním lékařství a použití léků u speciálních skupin nemocných – tj. v těhotenství, při kojení, u dětí a ve stáří), některé jsou v souladu s novými poznatky zcela nově zpracovány (např. farmakodynamika, celková anestezika, léky používané u nemocí GIT a léková závislost). Doplněna byla kapitola vysvětlující základní pojmy ve farmakologii. Všechny kapitoly jsou aktualizovány a doplněny o nové lékové skupiny a léky. V závěru knihy jsou zařazeny i dvě nové modelové klinické studie.

Uspořádání textů se přidrží klasického dělení, které se ve farmakologii zatím nejvíce osvědčilo, tj. v první části (obecná farmakologie) jsou uváděny základní principy interakce mezi lékem a organismem a v druhé části (speciální farmakologie) jsou jednotlivé skupiny farmak orientovány podle systémů a jejich onemocnění. Většina kapitol speciální farmakologie začíná krátkým obsahem, souhrnem a přehledem jednotlivých skupin léčiv (a léků těchto skupin). Ve druhém vydání je obrazová dokumentace výrazně rozšířena a velmi podrobně je zpracován i rejstřík, obsahující více než 5000 pojmů.

OBSAH:

Předmluva k druhému vydání · Úvod k prvnímu vydání · Zkratky · Část A: OBECNÉ PRINCIPY INTERAKCE MEZI LÉKEM A ORGANISMEM · 1. Úvod do farmakologie · 2. Farmakodynamika: buněčné a molekulární aspekty působení látek v organismu · 3. Farmakokinetika: absorpce, distribuce, biotransformace a exkrece léčiva · 4. Nežádoucí účinky léků – xenobiotik · 5. Vývoj a registrace nových léčiv · Část B: SKUPINY FARMAK ORIENTO VANÉ PODLE SYSTÉMŮ A ONEMOCNĚNÍ · 6. Látky ovlivňující periferní nervový systém · 7. Látky ovlivňující centrální nervový systém · 8. Látky ovlivňující kardiovaskulární a renální systém · 9. Látky používané při poruchách krevní srážlivosti a onemocněních krve · 10. Látky používané k tlumení bolestí a k léčbě onemocnění pohybového aparátu · 11. Lokální hormony (autakoidy) a látky modulující jejich účinek · 12. Oxid dusnatý – NO · 13. Léčiva chorob trávicího a močového ústrojí · 14. Léčiva chorob dýchacího systému · 15. Léčiva ovlivňující funkci žláz s vnitřní sekrecí · 16. Chemoterapie mikrobiálních, virových, parazitárních a nádorových onemocnění · 17. Speciální kapitoly · 18. Apendix: modelové studie (Modelová studie č. 1 – Antipyretická léčba u dětí · Modelová studie č. 2 – Farmakoterapie tonzilitidy u dětí) · Rejstřík

Praha : Galén, 2012, – Dotisk druhého, doplněného a přepracovaného vydání, ISBN 978-80-7262-373-0, 672 s.



Kontakt: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz

www.galen.cz