



OSTEOPORÓZA

Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře.
2006

Autoři:

Jaroslav Blahoš
Vladimír Palička
Svatopluk Býma

Oponenti:

Vladimír Dvořák
Pavel Dungl
Zdeněk Hamouz
Otto Herber
Igor Karen
Karel Pavelka
Václav Vyskočil



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, Praha 10

OSTEOPORÓZA

Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře.
2006

Autoři:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP
Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP
Doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc., Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Oponenti:

Prof. MUDr. Pavel Dungal, DrSc., Česká společnost pro ortopedii a traumatologii
MUDr. Vladimír Dvořák, Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP
MUDr. Zdeněk Hamouz, Sdružení praktických lékařů ČR
MUDr. Otto Herber, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
MUDr. Igor Karen, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc., Česká revmatologická společnost ČLS JEP
MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

OBSAH

1. ÚVOD	1
2. PATOGENEZE OSTEOPORÓZY	1
2.1. Podpůrné faktory životního stylu pro vznik a rozvoj osteoporózy	1
2.2. Klinické příznaky osteoporózy	1
3. DIAGNÓZA OSTEOPORÓZY	1
3.1. Klinická: přítomnost rizikových faktorů	1
3.2. Zobrazovací a morfometrické metody	1
3.3. Laboratorní	2
3.4. Posouzení rizika zlomenin	2
4. LÉČBA OSTEOPORÓZY	2
4.1. Současný stav terapie	2
4.1.1. Hormonální substituční terapie	2
4.1.2. Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)	3
4.1.3. Bisfosfonáty	3
4.1.4. Kalcitonin	3
4.2. Zdokonalení dosavadních léčebných prostředků a postupů	3
4.3. Nové přípravky s anabolickými terapeutickými účinky	3
4.4. Nové perspektivní léčebné postupy	3
5. LITERATURA	4
Schema 1: Základní postup všeobecného praktického lékaře při podezření na osteoporózu	4

1. ÚVOD

Osteoporózou rozumíme progresivní systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem anorganické i organické složky kosti, poruchou její mikrostruktury a zvýšenou lomivostí. Osteoporóza je nejčastějším metabolickým kostním onemocněním, které postihuje především ženy po menopauze a muže i ženy v pokročilých věkových kategoriích. Klinický význam osteoporózy spočívá především ve zlomeninách. Typickými osteoporotickými zlomeninami jsou zlomeniny obratlů, distálního předloktí (Collesova fraktura) a zlomenina proximální části stehenní kosti, která je klinicky nejzávažnější. Do jednoho roku po ní umírá až 20 % nemocných.

V roce 2000 bylo v České republice hospitalizováno se zlomenou proximální části stehenní kosti téměř 12 000 žen a přes 4 000 mužů starších 50 let. Na komplikace zemřelo téměř 900 nemocných. Nemocní, kteří přežijí jeden rok po zlomenině proximálního femoru jsou až ve 2/3 odkázáni na pomůcky a pomoc okolí a až polovina zůstává imobilizována nebo odkázána na ústavní péči.

Podle statistických údajů trpí osteoporózou 7 – 8 % obyvatelstva České republiky. Každá třetí žena utrpí v životě některou z osteoporotických zlomenin. Po 65. roce věku se jejich výskyt zvyšuje.

Osteoporóza je tedy epidemiologicky závažné onemocnění, které kromě utrpení nemocných má i důsledky sociální a ekonomické. Náklady na léčbu a doléčení zlomeniny proximálního femoru činí téměř 3 miliardy Kč ročně.

2. PATOGENEZE OSTEOPORÓZY

Osteoporóza je důsledkem nerovnováhy kostní přestavby ve smyslu převažující resorpce nad novotvorbou. Důsledkem je pokles obsahu kostního minerálu i narušení organické kostní matrice. Dochází k úbytku kostní hmoty a ztrátě její kvality především v trabekulární kosti. Ztenčení kostních trámčů až jejich přerušení vede ke ztrátě mechanické pevnosti kosti a ke zvýšenému riziku zlomenin. Na buněčné úrovni je kostní remodelace výsledkem aktivity osteoblastů, které tvoří kostní kolagen, do něhož se ukládají minerály, a osteoklastů, které kost odbourávají. Třetím druhem kostních buněk jsou osteocyty, spojené navzájem kanálky. Jde o osteoblasty zabudované do kosti. Fungují jako mechanosenzor.

Za **predispoziční fyziologické faktory** pro vznik a rozvoj osteoporózy se považují:

- Věk nad 65 let
- Období po menopauze
- Pozdní menarche
 - Nulliparita
 - Etnický původ (kavkazské etnikum)

Silné rizikové faktory pro vznik a rozvoj osteoporózy jsou:

- Zlomeniny po nepřiměřeném malém úrazu v osobní anamnéze
- Zlomeniny a jasné projevy osteoporózy v rodinné anamnéze (u matky)
- Hypogonadismus různého původu
- BMI < 19 (kg/m²)
- Rizikové choroby (imobilizující choroby, laktázová nedostatečnost, zánětlivá střevní onemocnění, celiakie s malabsorpcí, mentální anorexie, Cushingův syndrom, tyreotoxikóza, onemocnění jater a ledvin jakož i stavy po transplantacích těchto (i jiných) orgánů, hypercalciurie, osteogenesis imperfecta.
- Děle trvající léčba kortikoidy, antiepileptiky, nethiazidovými diuretiky, antikoagulancii, antihormony (sexuálními).

2.1. PODPŮRNÉ FAKTORY ŽIVOTNÍHO STYLU PRO VZNIK A ROZVOJ OSTEOPORÓZY

- Sedavý způsob života
- Malá tělesná zátěž
- Silné kouření
- Nadměrná konzumace alkoholu
- Stresový způsob života (pravděpodobně)

Bezprostřední příčinou osteoporotických zlomenin jsou pády

- U starších nemocných s oslabenou svalovou silou a orientací, revmatická onemocnění
- Při poruchách zraku, špatném osvětlení
- Při léčbě sedativy, antihypertonyky, požití alkoholu
- Při nevhodných podlahách a obuvi
- V zimním období

Asi 30 % osob starších 65 let upadne jedenkrát za rok, 6 % si zlomí předloktí a 1 % utrpí zlomeninu proximálního femoru.

2.2. KLINICKÉ PŘÍZNAKY OSTEOPORÓZY

Pacient nemusí mít při osteoporóze žádné obtíže (osteoporóza jako „tichý zloděj“) a přichází až se zlomeninou. Při rozvinuté chorobě však pacienti udávají bolest, nejčastěji v zádech a dlouhých kostech. Bolesti však nejsou patognomické.

3. DIAGNÓZA OSTEOPORÓZY

3.1. KLINICKÁ: PŘÍTOMNOST RIZIKOVÝCH FAKTORŮ

Objektivně snížená výška (proti údajům z dřívějška je nezbytné měřit tělesnou výšku i při kontrolách). Deformity páteře (kyfóza). Ke klinickému vyšetření patří vyšetření gynekologické a mammografie a vyšetření endokrinologické

3.2. ZOBRAZOVACÍ A MORFOMETRICKÉ METODY

- Rtg Th a L páteře v AP a boční projekci
- Osteodenzitometrie jako základní vyšetření, zjišťující množství kostního minerálu (BMD – Bone mineral density).

Z dostupných měřících technik je možno použít především:

- dvouenergiíovou kostní absorpciometrii (DXA), která stanoví množství kostního minerálu obvykle v oblasti bederní páteře (doporučenými místy měření jsou bederní obratle L1, L2 a L3, resp. L4 a jejich průměr, u osob vyššího věku a u osob s deformitami a onemocněními páteře je preferovaným místem proximální oblast femoru). Je možno měřit i jiná místa skeletu, např. distální předloktí. Při této metodě je radiační zátěž velmi nízká, asi 20 krát nižší než při běžném snímku plic.
- ultrazvukovou techniku, která měří zeslabení širokopásmového ultrazvukového paprsku při průchodu trámčitou kostí a změnu jeho rychlosti. Tato technika vypovídá nejen o obsahu kostního minerálu, nýbrž i některých funkčních vlastnostech kosti.
- počítačovou tomografii se speciálním softwarovým vybavením
- jednoenergiíovou kostní absorpciometrii, periferní dvouenergiíovou kostní absorpciometrii, klasickou rtg metodu a další.

Diagnostický závěr je v současné době založen na srovnání změřené kostní denzity s maximálním obsahem kostního minerálu v mladém věku. Odchylka od této hodnoty, vyjádřená v počtu standardních deviací a označovaná jako T skóre, je základním diagnostickým kritériem. Zdravé osoby mají T skóre vyšší než -1 (optimálně nulové). Hodnoty T skóre v pásmu od -1,0 do -2,5 jsou označovány jako osteopenie, hodnoty nižší než -2,5 jako osteoporóza. U dětí a mladistvých a u osob starších 70 let je vhodnějším diagnostickým kritériem hodnota Z skóre, která udává počet standardních odchylek od průměrné hodnoty osob stejného věku a pohlaví. Hodnota T skóre (resp. Z skóre ve vybraných věkových skupinách) je základním diagnostickým kritériem, nevypovídá však o dynamice procesu. Při současné přesnosti měření u přístrojů typu DXA je možno signifikantní změnu obsahu kostního minerálu zaznamenat obvykle nejdříve v ročních odstupech.

3.3. LABORATORNÍ

- Základní (S – Ca, U – Ca/24 hod., S – P, U – P/24 hod., U – kreatinin, „jaterní“ testy, lipidy, glykemie, Na, K, Cl, albumin, ev. elfo bílkovin).
- markery kostní přestavby, a to osteoresorpce a osteoformace. Jde o důležitá vyšetření ukazující aktivitu kostní přestavby, ale i účinek léčby případně compliance pacienta
 - markery osteoresorpce (aktivity osteoklastů) – měří se nejvhodněji vyšetřením fragmentů kolagenu, tzv. telopeptidů označované jako pyridinoliny a deoxypyridinoliny, (které jsou specifickéjší). Stanoví se v moči. Dnes se nejčastěji používá vyšetření N-telopeptidu (sérový NTx).
 - markery osteoformace (aktivity osteoblastů). Klasickým ukazatelem je aktivita alkalické fosfatázy, resp. jejího kostního izoenzymu. Dnes se nejčastěji používá stanovení osteokalcinu, což je nekolagenní protein.

Oba markery se stanoví v séru.

Je ovšem nutno upozornit, že uvedená laboratorní vyšetření nejsou specifická výhradně pro osteoporózu.

3.4. POSOUZENÍ RIZIKA ZLOMENIN

Na základě hodnocení BMD, markerů a rizikových faktorů se uzavírá, že:

- dvojnásobně zvýšené riziko zlomenin je při úbytku BMD o jedno T skóre nebo jedno Z skóre a při abnormálně zvýšených markerech osteoresorpce.
- trojnásobně zvýšené riziko je v přítomnosti dvou silných rizikových faktorů.
- čtyřnásobně zvýšení je při T nebo Z skóre nižší než -2,5 a osteoporotická zlomenina v anamnéze.
- vícenásobně při kombinaci rizik.

4. LÉČBA OSTEOPORÓZY

Cílem léčby je útlum kostní resorpce a podpora kostní tvorby, prevence pádů, zmenšení bolesti a zvětšení pohyblivosti.

4.1. SOUČASNÝ STAV TERAPIE

Základem terapeutických postupů osteoporózy je úprava životního stylu s dostatkem pohybu a přiměřená životospráva. Bez dostatku vápníku a vitamínu D nelze spoléhat na léčebný efekt prakticky žádné medikamentózní terapie a aktivní spoluúčast pacienta je nezbytná. Ve většině případů se neobejdeme bez další suplementace kalcia. Obvyklou terapeutickou dávkou je 500 až 1000 mg kalcia, obvykle ve formě kalcium karbonátu. Vitamin D je stále považován za „vhodný doplněk terapie“. Poslední údaje poukazují na překvapivě nízkou saturaci vitaminem D i u mladých lidí. Lze soudit, že i v české populaci bude nedostatek vitamínu D, a to především u osob starších věkových skupin, které jsou osteoporózou ohroženy nejvíce. U nich je doplňování vitamínu D naprostou nezbytností. S věkem pokračující snížená schopnost střevní sliznice resorbovat vitamin D ze stravy pak nedotčený příjem tohoto vitamínu ještě potencuje s následným poklesem resorpce kalcia, hraniční hypokalcemií a vznikem mírné sekundární hyperparatireózy s následně zvýšenou kostní resorpcí. PTH stimuluje renální 1α -hydroxylázu, která zvyšuje konverzi 25-dihydroxy-vitamínu D3 na 1,25-dihydroxyvitamin D3, který následně stimuluje expresi genů ovlivňujících kalciovou homeostázu v cílových tkáňích aktivací receptoru pro vitamin D. Důležitou složkou základní léčby je i pohybová aktivita, přiměřená stavu a věku pacienta.

K základní terapii osteoporózy v současné době můžeme dnes počítat především antiresorpční léky, tedy léky, které tlumí vznik, dozrávání a aktivitu osteoklastů a zvyšují jejich apoptózu. Léky osteoanabolické, které zvyšují novotvorbu kostní tkáně, jsou zatím v submisivním postavení. Byly mezi ně řazeny především fluoridy a látky typu anabolonu. Rozsáhlé studie posledních let prokázaly, že fluoridy v terapeutických dávkách sice výrazně zvyšují kostní denzitu a vedou k nárůstu kostní hmoty, ale vlivem nedostatečné kvality kostní hmoty a změnou mikroarchitektury kosti nesnižují riziko fraktur. V současné době se tedy až na výjimky v terapii osteoporózy nepoužívají. Superanabolon má své místo především v terapii senilní osteoporózy. Jeho užití je však poměrně vzácné a vždy krátkodobé a především u mužů spojené s nutností posouzení rizika nežádoucích účinků, zvláště hypertrofie nebo karcinomu prostaty. Z antiresorpčních léků je třeba jmenovat přinejmenším čtyři skupiny.

4.1.1. HORMONÁLNÍ SUBSTITUČNÍ TERAPIE

Substituce estrogenů je logickým terapeutickým

zásahem u postmenopauzální osteoporózy, jejímž hlavním důvodem je právě deficit tvorby estrogenních hormonů. Je nepochybně velmi účelnou prevencí vzniku a rozvoje osteoporózy a při dominujících menopauzálních příznacích i vhodnou léčbou. Kvalitních studií, které by vyhověly nárokům EBM, je málo, jistě i pro velmi rozsáhlé spektrum přípravků a poměrně malou compliance pacientek. Výsledky studie WHI (World Health Initiative) zpochybnila bezpečnost této léčby, je však třeba objektivně konstatovat, že přípravky hodnocené touto studií se na českém trhu příliš nepoužívají. Dle EBM snižuje hormonální terapie relativní riziko fraktur obratlů na 0,66 (0,31 – 1,07) a non-vertebrálních fraktur na 0,89 (0,71 – 1,08). Velký rozptyl hodnot podporuje výše uvedená fakta. Hormonální substituční léčbu předepisuje zpravidla gynekolog, který také nemocné sleduje a provádí příslušná vyšetření (mammografie, ev. probatorní kyretáž s endometriální biopsií).

4.1.2. SELEKTIVNÍ MODULÁTORY ESTROGENNÍCH RECEPTORŮ (SERM)

Selektivní modulátory receptorů pro estrogeny zajišťují pozitivní účinek na kostní tkáň (a rovněž na jiné tkáně, především kardiovaskulární a na tkáň prsu) při absenci negativních vlivů na děložní sliznici a další orgány. Zvyšují kostní denzitu tím, že inhibují osteoresorpci a pravděpodobně současně zlepšují kvalitu kosti, čímž lze vysvětlit jejich velmi dobrý efekt na snížení relativního rizika fraktur – 0,60 (0,50 – 0,70) pro páteř a 0,91 (0,79 – 1,06) pro non-vertebrální fraktury. Vliv na osteoklasty je pravděpodobně zprostředkován cestou interleukinu-6 (IL-6) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF α). Kontraindikací je onemocnění žil (i v anamnéze). K lékům typu SERM patří např. tamoxifen a v osteologii především raloxifen.

4.1.3. BISFOSFONÁTY

Bisfosfonáty, chemické sloučeniny se základní strukturální vazbou blízkou fyziologickému pyrofosfátu, jsou v současné době nejpoužívanějšími a nejúčinnějšími antiresorpčními léky. Relativní riziko vertebrálních fraktur pro alendronát je 0,52 a pro risedronát 0,64, RR pro non-vertebrální fraktury 0,51, resp. 0,73. Původní údaje o inhibici aktivity osteoklastů a jejich následné apoptóze, vyvolané po vazbě bisfosfonátu na kostní minerál a adhezi osteoklastů, bylo nutno – pokud jde o mechanismus účinku – mnohonásobně rozšířit. Dnes je zřejmé, že také blokují dozrávání prekursorů osteoklastů, jejich aktivaci i aktivitu a přežívání. Nitrobuněčně zasahují do intracelulární syntézy cholesterolu blokací farnesylpyrofosfátsyntázy s následnou poruchou prenylace proteinů a apoptózou osteoklastů. Zřejmě ale současně zlepšují i mikroarchitekturu kostní tkáně.

4.1.4. KALCITONIN

Kalcitonin, v současné době prakticky výhradně rekombinantní kalcitonin, je klasickým lékem. Má výrazně pozitivní účinnost na zvýšení kostní denzity a zvýšení kvality kosti. Výhodou jsou jeho nasální podávání a prakticky žádné nežádoucí účinky. Váže se na specifické receptory na povrchu osteoklastů a snižuje jejich aktivitu. Zvyšuje kostní denzitu především v obratlích a snižuje riziko fraktur. Podle studií EBM snižuje relativní riziko fraktur obratlů na

0,79 (0,62 – 1,00), u non-vertebrálních fraktur na 0,80 (0,59 – 1,09). Běžně akceptovanou dávkou je 200 mj. denně.

4.2. ZDOKONALENÍ DOSAVIDNÍCH LÉČEBNÝCH PROSTŘEDKŮ A POSTUPŮ

Všechny typy terapeutických agens prožívají kontinuální vývoj. V hormonální terapii lze pozorovat trend k nízkodávkovým režimům estrogenů a hledání možnosti nejmenších negativních účinků a zvýšení compliance.

Selektivní modulátory estrogenních receptorů: rozsah přípravků se jistě v dohledné době zvýší a mimo dostupného a velmi účinného raloxifenu se asi objeví i další poněkud účinnější přípravky.

U bisfosfonátů pokračuje nejen hledání účinnější „molekuly“, která by opět posunula terapeutický efekt, ale i vhodnějších dávkovacích cest a schémat. Změna dávkovacího schématu z každodenní aplikace na týdenní formu snížila nežádoucí účinky, zlepšila účinnost léčby a zvýšila compliance pacientů. Vzhledem k tomu, že střevní absorpce bisfosfonátů při perorálním podání je menší než 1 % přijaté dávky a že většina nežádoucích účinků léčby je spojena s poškozením GIT, hledají se cesty parenterálního podání. Zoledronát (dosud nejúčinnější) či ibandronát, které se dostávají do klinického použití i u nás, mají slibné výsledky a možnost podávání v delších časových intervalech (1x měsíčně).

4.3. NOVÉ PŘÍPRAVKY S ANABOLICKÝMI TERAPEUTICKÝMI ÚČINKY

Jak bylo uvedeno výše, rozhodující většina dosud používaných terapeutických postupů blokuje, resp. snižuje kostní resorpci. Nové přípravky, které se objevují na českém trhu, působí anabolicky na kost a její metabolismus.

Prvním z nich je stroncium renalát. Je dlouhodobě známo, že stroncium ovlivňuje kostní buňky a metabolismus kostní tkáně in vitro i in vivo. Nízké dávky stroncia inhibují kostní resorpci a stimulují kostní tvorbu. Sloučenina stroncia s kyselinou ranelovou stimuluje replikaci osteoblastů a současně inhibuje diferenciaci a resorpční aktivitu osteoklastů.

Parathormon může mít za určitých podmínek anabolický účinek na kost. Analog lidského parathormonu, respektive části jeho molekuly, podávaný v každodenní injekční aplikaci, zvyšuje kostní minerální denzitu. Velká, placebem kontrovaná studie, prokázala vzestup kostní denzity v bederní páteři (v závislosti na dávce) během 21 měsíců o 9,7 – 13,7 %, signifikantní vzestup byl prokázán i v proximálním femuru (2,8 – 5,1 %). Denní podávání 1 – 34 N-terminálního fragmentu, zvaného teriparatid, má prokazatelné anabolické účinky na kostní tkáň. Nevýhodou přípravku je vysoká cena a nutnost denního parenterálního podávání. Jeho potenciální účinek je však vysoký a je vyhrazen pro léčbu pacientů, nereagujících na běžnou antiresorpční terapii (signifikantní pokles BMD při terapii, fraktury při terapii) a na limitovanou dobu (maximálně 18 měsíců). Po skončení terapie teriparatidem je nutno v léčbě pokračovat jiným přípravkem, obvykle antiresorpčně působícím bisfosfonátem.

4.4. NOVÉ PERSPEKTIVNÍ LÉČEBNÉ POSTUPY

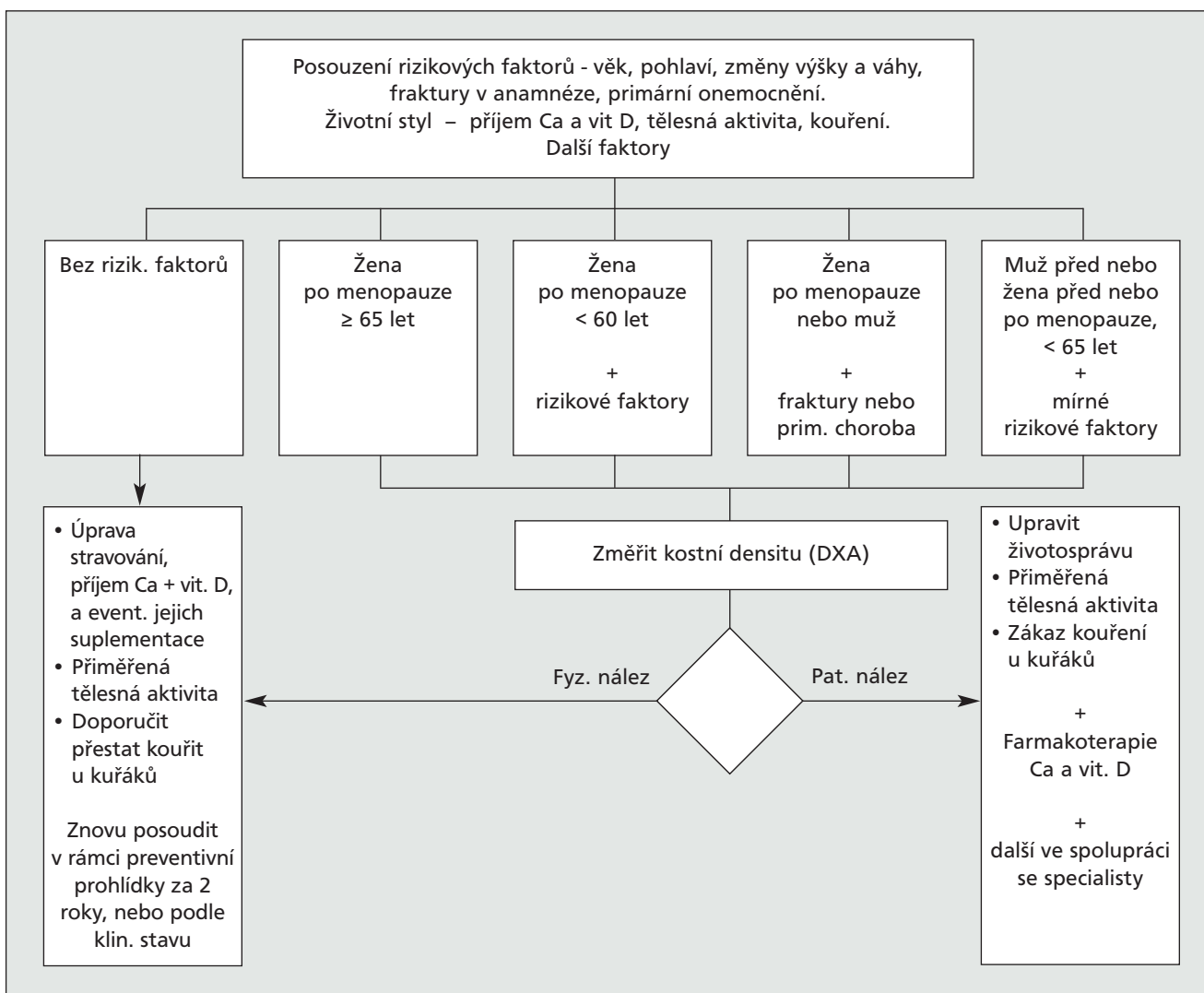
Patří sem především počínající studie s antagonisty

RANKL. Tento transmembránový protein, uvolňovaný z osteoblastů a stromálních buněk, stimuluje proliferaci, dozrávání a aktivaci osteoklastů. Po navázání na receptor na povrchu osteoklastu (RANK) je následný signál zprostředkován nejméně pěti různými signálními kaskádami, které vedou až ke stimulaci transkripce nukleárního faktoru KappaB (NF – α B). Fyziologicky může být efekt RANKL blokován jiným cytokinem, zvaným osteoprotegerin (OPG). Monoklonální protilátka (rekombinantní protein), která blokuje interakci RANKL – RANK, může být v budoucnu jedním z nejúčinnějších antiresorpčních přípravků.

5. LITERATURA

1. Albright F., Reifenshtein E. C. *The parathyroid glands and metabolic bone disease.* Williams & Wilkins, Baltimore, 1948
2. Blahoš, J. *Osteoporóza*, 1. vydání, Praha, Galén, 1995, 172 s.
3. Broulík, P. *Osteoporóza*, 1. Vydání, Praha: Maxdorf, 1999, 172 s.
4. Hrba, J. *Diagnostika a terapie osteoporózy.* In Pavelka, K. a kol.: *Pokroky v revmatologii.* Alter Praha, 1996, s. 25 – 37
5. Kocián, J. *Osteoporóza a osteomalacie.* Triton, 1995
6. Palička, V. *Návrh koncepce osteologických center a osteologických pracovišť.* *Osteologický Bull.* 1996, 1.p 62 – 64
7. Raisz, L. G. *Screening for osteoporosis.* *NEJM*, 2005, 353, 164 – 217
8. Spůstová, V. a spol. *Osteoporóza.* Bratislava, SAP 1998
9. Štěpán, J. *Osteoporóza v praxi*, 1. Vydání, Praha, Triton, 1997, 156 s.
10. Štěpán, J., Bayer, M., Blahoš, J., Broulík, P., Doleček, R., Donát, J., Havelka, S., Kasalický, P., Kocián, J., Kutílek, Š., Palička, V., Trnavský, K., Wilczek, H.: *Návrh systému péče o nemocné osteoporózou,* *Osteol. Bull.* 1996, 1: 35 – 39
11. Wilczek, H. *Sedmdesát let a tři éry vitaminu D.* *čas.Lék.čes.* 1994, 133, p. 558 – 561

Schema 1: Základní postup všeobecného praktického lékaře při podezření na osteoporózu



POZNÁMKY



POZNÁMKY

Tisk podpořen společností
ZENTIVA

Doporučený postup byl vytvořen s podporou nadačního fondu Praktik



Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

U Hranic 16, 100 00 Praha 10

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN: 80-86998-01-0

ISBN 80-86998-01-0



9 788086 998015