

# Recidivujúce respiračné infekcie v detskom veku a metisoprinol

**MUDr. Radovan Košťuriak**

Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra

Recidivujúce vírusové infekcie v detskom veku sú častou príčinou návštev u pediatra. Veľmi často zisťujeme u týchto pacientov alergiu alebo imunodeficit. Prolongovaný priebeh infekcií vo vulnerabilnej fáze vývoja pľúc vytvára predpoklady na neskoršie chronické respiračné ochorenia. Metisoprinol (Isoprinosine®) je látka s imunomodulačným a protívírusovým účinkom. U detí s poruchou imunity znižuje výskyt, závažnosť i dĺžku prebiehajúceho ochorenia. Prípadná prevencia neskorších dôsledkov ako astma či chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) zostáva stále otvorená.

**Kľúčové slová:** respiračné infekcie, imunodeficit, inozín pranobex.

## Recurrent respiratory tract infections in childhood

Recurrent viral infections in childhood are a frequent cause of medical pediatric visits. These patients are often allergic and immunodeficient. Prolonged course of infections during the vulnerable developmental stage of lung predisposes for subsequent chronic respiratory diseases in adults. Methisoprinol (Isoprinosine®) is a drug with immunomodulating and antiviral effects. In children with impaired immunity reduces the incidence, severity and duration of respiratory illness. Possible prevention of further consequences such as asthma or COPD remains still to be answered.

**Key words:** respiratory infection, immunodeficiency, inosine pranobex.

Pediatr. prax, 2011, 12 (4): 138–142

## Úvod

Podозrenie na imunodeficit patrí spolu s alergiou k najčastejším indikáciám na vyšetrenie pediatrického pacienta v ambulancii klinickej imunológie a alergológie. Zvyčajne sa jedná o pacientov s rekurentnými infekciami horných dýchacích ciest. Početnosť respiračných infekcií u detí počas prvých 12 rokov života zisťovala nemecká kohortová analýza MAS-90, ktorá konštatovala, že vo veku 0 – 2 rokov možno očakávať do 11 respiračných infekcií (z toho 8x nádchy), v predškolskom období (3 – 5 rokov) do 8 infekcií a neskôr (6 – 12 rokov) asi 4 respiračné infekcie ročne (1). V kontraste s prevládajúcim názorom prekvapuje, že podobné analýzy spred 30 – 40 rokov vykazovali až dvakrát vyšší výskyt bežnej nádchy u detí. Počet ochorení v tomto rozsahu by preto nemal viesť k zbytočne indikovaným vyšetreniam či terapeutickým intervenciám, autori však upozorňujú na potrebu obozretnosti najmä v prípadoch pozitívnej rodinnej anamnézy alergie, neobvyklého priebehu či „monotopického“ charakteru rekurencií (1). O vhodnosti individuálneho prístupu nás presvedčajú aj ďalšie údaje z MAS-90 poukazujúce na to, že až 41,8 %, resp. 45,2 % detí s najvyšším výskytom nádchy vo veku 0 – 2 rokov, mali vysoký výskyt tohto ochorenia aj vo veku 3 – 5, resp. 6 – 12 rokov. Zároveň bol u týchto detí zistený viac ako 5-násobne

vyšší výskyt piskotov na hrudníku v 5. roku života v porovnaní s deťmi s najnižším výskytom nádchy (3,4 % versus 17,7 %) (1).

## Vírusy a detský vek

Etiológia akútnych respiračných ochorení u detí je v 80 – 90 % vírusová (2). Vzťah vírusových infekcií a alergických ochorení je stále živo diskutovanou témou na odborných stretnutiach. Pôvodná predstava možného pozitívneho vplyvu vírusovej infekcie sprevádzanej produkciou interferónov I. a II. typu (Th1 fenomén) na vznik alergických ochorení (Th2 fenomén) sa ukázala ako príliš zjednodušená. Naopak, máme dostatok dôkazov o ich negatívnom efekte. Interakcia organizmu s vírusom spôsobuje nielen deviaciu imunitného systému, ale i orgánové zmeny, ktoré sú kľúčové pre vznik alergických ochorení (3). Okrem dobre známeho vzťahu závažnej RSV infekcie a astmy v neskoršom veku sa dnes za rizikové považujú aj vírusy parainfluenzy či ľudský rinovírus (hRV) (3). Hoci hRV bol donedávna vnímaný ako relatívne benigný vyvolávateľ bežného prechladnutia, u detí do 3 rokov je hRV bronchiolitída spojená s vysokým rizikom astmy v 6. roku života, ktoré až 25,6-násobne prevyšuje kontrolnú skupinu (4). Na tieto súvislosti upozornili ako prví fínski autori v roku 2003 v práci analyzujúcej hospitalizácie u detí do 2 rokov pre bronchiolitídu. Pacienti

s dokázanou hRV etiológiou mali 4,1-násobne vyššie riziko astmy v školskom veku v porovnaní s non-hRV etiológiou bronchiolitídy (5). Prospektívne sledovanie detí po prekonanej bronchiolitíde po prvom roku (VINKU-1) (6) a po 5 rokoch (VINKU-5) (7) dokázalo preventívny efekt terapie prednizónom na rozvoj astmy v prípade hRV etiológie, zatiaľ čo pre RSV vírus sa podobný efekt nepotvrdil. Vzhľadom na všeobecne akceptovaný názor o neefektívnosti preventívneho podávania kortikoidov (systémových či inhalačných) v prevencii rekurentných bronchiolitíd, ide o pozoruhodné zistenie podčiarkujúce význam etiologickej klasifikácie respiračných ochorení v detskom veku.

Vzťah vírus – organizmus je komplexný. Z pohľadu vírusu môžeme hovoriť o negatívnom efekte infekcie na imunitný systém a cieľový orgán. Príkladom je indukcia expresie týmusového stromálneho faktoru (TSLP) v respiračných epitelových bunkách pri infekcii hRV (8). Dendritové bunky (DC) aktivované v prostredí TSLP indukujú v naivných CD4+ T-lymfocytoch produkciu IL-4, 5, 13 a TNF- $\alpha$ , avšak len minimálne množstvá IL-10 či IFN- $\gamma$ , čo podporuje replikáciu vírusu a devastáciu tkaniva (8). Z pohľadu hostiteľa je známe, že atopický jedinec je viac vnímavý na infekciu a jej závažnejší priebeh. V prípade hRV infekcie produkujú napríklad epitelové bunky astmatiči

kov v experimente ex vivo oveľa väčší počet viriónov a menej IFN- $\beta$  ako bunky zdravých darcov (9). Vyššia vnímavosť alergikov môže byť aj sekundárna v dôsledku zvýšenej expície CD54 (ICAM-1) pri alergickom zápale, pretože hRV využíva túto molekulu ako svoj receptor. Detailnejšia analýza hRV infekcií v detskom veku ide ešte ďalej a poukazuje na rozdielnu vnímavosť pre odlišné sérotypy, pričom pre alergikov/astmatikov je typickejšia infekcia hRV-C vírusom (zvyčajne kulminuje v októbri) a pre deti bez rizikových faktorov infekcia typom hRV-A (kumuluje v jarných mesiacoch) (10). Sumárne možno konštatovať, že respiračné infekcie, najmä pri ich podrobnejšej charakteristike (klinická závažnosť, recidívy, vírusová diagnostika a sérotypizácia), môžu napomôcť k včasnému odhaleniu rizikového jedinca ešte pred rozvojom typických klinických či laboratórných príznakov alergických ochorení.

### Alveogenéza – vulnerabilná fáza vývoja pľúc

Výnimočnosť detského veku, najmä fakt, že infekcia prebieha v prostredí vyvíjajúcich sa pľúc – vo fáze postnatálnej alveogenézy, má ďalšie negatívne dôsledky. Pri narodení má človek len asi 15 – 30 % alveol, zvyšok sa vytvára počas celého obdobia narastania pľúcnych funkcií (11). Konečný počet alveol je výsledkom vzájomného pôsobenia stimulátorov a inhibítorov alveogenézy a medzi jedincami podobnej konštitúcie značne varíruje. K významným inhibítorm alveogenézy patria prozápalové mediátory IL-6, TNF- $\alpha$  a IL-11, ktoré sa uvoľňujú pri vírusovej infekcii, expozícii exhalátmi a polutantmi a i. (12). Nižší počet alveol znamená menšie expanzné sily udržiavajúce priechod-

nosť periférnych dýchacích ciest a teda aj väčší sklon ku kolapsu (obrázok 1).

Vzniká vnímavý orgán, ktorý pri zápale (alergickom či infekčnom) reaguje obštrukciou dýchacích ciest. Problematika alveogenézy presahuje svojim rozsahom zameranie článku, zahŕňa genetické i epigenetické aspekty, faktory životného prostredia a životného štýlu a do veľkej miery nám vysvetľuje súčasné trendy v alergických ochoreniach v rozvinutých krajinách.

Vyššie uvedené údaje naznačujú, že chronické respiračné ochorenia v dospelosti ako astma či chronická obštrukčná choroba pľúc majú svoj počiatok už v detskom veku. Na mieste je úvaha, či preventívne intervencie, znižujúce výskyt respiračných ochorení, zmierňujúce vírusovú nálož, resp. následný zápal vo vulnerabilnej fáze vývoja pľúc, môžu pozitívne ovplyvniť prognózu pacienta.

Odpoveď na túto otázku by priniesli štúdie pacientov s účinnou protivírusovou liečbou. V súčasnosti nie je k dispozícii očkovacia látka proti RSV či hRV vhodná na takúto štúdiu, avšak nerandomizované štúdie testujúce monoklonálnu protilátku proti RSV (palivizumab), ktorá zabraňuje ťažkému priebehu infekcií, pôsobili preventívne aj na neskorší výskyt astmy u detí (13). Podobné štúdie pre hRV zatiaľ chýbajú. Účinné, bezpečné a širokospektrálne virostatiká môžu byť v budúcnosti rovnako dôležité ako antibiotiká (13). Pozitívny efekt virostatik naznačuje čínska štúdia terapie RSV bronchiolitídy ribavirínom u menej ako 2-ročných detí, ktorá potvrdila preventívny efekt ribavirínu nielen na výskyt astmy v 6. roku života, ale aj senzibilizácie pacientov na alergény roztočov (14).

Lieky znižujúce zápalovú odpoveď majú tiež terapeutický a preventívny potenciál. Po spornom efekte kortikoidov sa pozornosť venovala aj antileukotriénom, ktoré redukovávajú výskyt vírusmi indukovanej astmy a zmierňujú priebeh vírusových infekcií (15). Úloha kortikoidov však môže byť významná v rizikových podskupinách, a preto ich zlyhanie pri plošnej indikácii by nemalo negatívne ovplyvniť naše individuálne rozhodnutia (16).

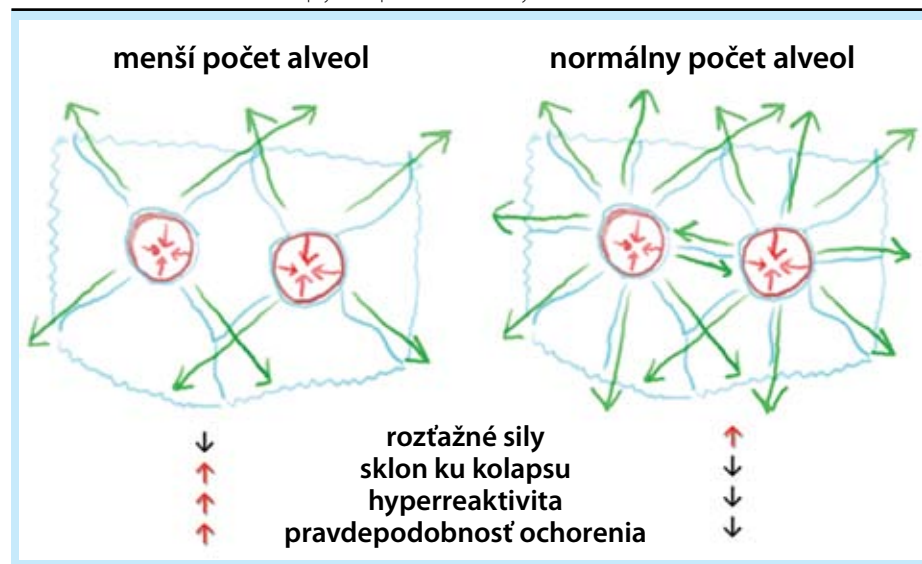
### Metisoprinol – virostatický imunomodulátor

V nedávnom období došlo pre pediatrov k uvoľneniu preskripčného obmedzenia sirupovej formy lieku metisoprinol (inozín pranobex, inoziplex, inozín acedoben dimepranol) – Isoprinosine®. Pri dodržaní indikačného obmedzenia (dokumentovaná porucha imunity) tak dostávajú pediatri do rúk účinný liek s protivírusovými a imunomodulačnými vlastnosťami. Inozín pranobex je komplex p-aminobenzoovej soli N,N-dimetylamino-2-propánu a inozínu v pomere 3 : 1. Obe zložky lieku majú odlišné farmakodynamické vlastnosti.

### Mechanizmus účinku metisoprinolu

Inozín je purínová báza vznikajúca v organizme pri deaminácii adenosínu. Inozín pôsobí ako agonista purínových receptorov typu P1 (A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> a A<sub>3</sub>), ku ktorým má však nižšiu afinitu ako adenosín (17). Takmer všetky bunky imunitného systému exprimujú uvedené receptory a prostredníctvom nich rozpoznávajú uvoľnený adenosín z nekrotických buniek, čím monitorujú stupeň poškodenia orgánov (18). Aktivácia purínových receptorov vedie k produkcii protizápalových i prozápalových cytokínov, stimuluje dendritové bunky a makrofágy pri reparačných dejoch a v konečnom dôsledku zmierňuje poškodenie tkaniva (18, 19). Ide o veľmi zložitý a jemne regulovaný systém, ktorý závisí aj od koncentrácie a pomerov jednotlivých purínov a kyseliny močovej (18). Analýza efektu izoprinozínu na cytokínový profil pri zdravých kontrolách dokázala prudký nárast produkcie IL-10, ktorá neskôr klesá a znova sa objavuje aj po vysadení lieku (20). Na 7. – 10. deň liečby bol pozorovaný vzostup IL-2 a IFN- $\gamma$ , ktoré stimulujú dozrievanie naivných CD4+ i CD8+ T-lymfocytov na pomocné, resp. cytotoxické bunky (20). Istým prekvapením je kontinuálny nárast koncentrácií TNF- $\alpha$ , ktorá bola pozorovaná aj pri iných imunomodulačných agens (20).

**Obrázok 1.** Počet alveol a ich vplyv na priechodnosť dýchacích ciest



Menej preskúmané je virostatické pôsobenie inozínu. Staršia literatúra popisovala selektívne obmedzenie transkripcie vírusovej RNA blokádou jej väzby na ribozómy pri širokom spektre vírusov vrátane rinovírusov, chrípkových vírusov, herpetických i hepatotropných vírusov (21). K novšie popísaným mechanizmom patrí napr. zámena adenozinu v štruktúre mRNA za inozín. Jedná sa o fyziologický regulačný mechanizmus exprese endogénnych ale aj vírusových génov. Inozín je rozoznávaný pri translácii ako guanozín, a nie ako adenozín. Zmena preto spôsobuje odlišnú štruktúru vzniknutých proteínov, vznik stop-kodónov, odlišnosti v zostroji m-RNA, nárast instability a následnú degradáciu RNA, čo v prípade vírusovej RNA vyúsťuje do obmedzenia tvorby viriónov (22).

### Klinické štúdie s metisoprinolom

Indikácie isoprinozínu sú v rôznych krajinách odlišné a zahŕňajú primárne i sekundárne bunkové deficity ako aj liečbu vírusových ochorení. Na Slovensku je podľa SPC možné použiť metisoprinol (Isoprinosine®) v nasledovných situáciách:

- vírusové respiračné infekcie primárne a sekundárne a stavy zníženej imunity
- infekcie vyvolané herpetickými vírusmi: vírusom herpes simplex typu 1 a 2, varicella zoster vírusom (VZV), Epstein-Barrovej vírusom (EBV) a cytomegalovírusom (CMV)
- genitálne kondylómy (condyloma acuminata) – vonkajšie lézie (s výnimkou meatálnej a perianálnej lokalizácie) ako monoterapia alebo doplnok konvenčnej topickej alebo chirurgickej liečby
- mukokutánne, vulvovaginálne (subklinické) alebo s endocervixom asociované infekcie HPV
- vírusové hepatitídy
- osýpky s ťažkým priebehom alebo s komplikáciami
- subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE)

V klinickej praxi je metisoprinol (Isoprinosine®) veľmi dobre etablovaný pri liečbe infekcií vírusmi zo skupiny herpesviridae (HSV1 a 2, VZV, EBV, CMV, HHV6,7 – roseolovirus, HHV-8) a ľudského papilomavírusu. Všeobecne akceptovaný a dobre zdokumentovaný je jeho význam pri terapii subakútnej sklerotizujúcej panencefalitídy, kde sa používa v dvojnásobne vyššej dávke (100 mg/kg).

S ohľadom na vyššie uvedené údaje o respiračných infekciách v detskom veku a ich

neskorších dôsledkoch má terapeutická intervencia izoprinozínom veľký potenciál. V každodennej pediatrickej praxi patria recidivujúce respiračné infekcie k častým dôvodom návštev, pričom sa udáva, že 30 – 40 % týchto detí je atopických a ďalších asi 10 % pacientov trpí imunodeficitom (23). Porovnanie prác sledujúcich efekt liečby u týchto pacientov je ťažké pre rozdielny dizajn, dávkovanie a vstupné kritériá. Českí autori publikovali svoje pozorovanie o výskyte respiračných ochorení u 4 – 8-ročných detí (43 detí liečených izoprinozínom a 41 detí na placebe), ktoré boli liečené počas 6 týždňov 50 mg/kg denne a následne 2-krát týždenne 50 mg/kg ďalších 6 týždňov (24). Štúdia dokázala štatisticky významný nárast počtu T-lymfocytov v oboch subpopuláciách (CD4+ aj CD8+), avšak nedošlo k redukcii výskytu respiračných ochorení v 3-mesačnom období. Štúdia trvala 3 roky a neboli do nej zaradené deti so závažnejším priebehom alergických ochorení ani inými chronickými ochoreniami (24). Naopak, novšia poľská štúdia sledovala 30 detí vo veku 3 – 15 rokov s dokázaným celulórnym deficitom (znížené hodnoty T-lymfocytov) (25). Pri terapeutickej schéme 50 mg/kg užívaných 10 dní počas 3 mesiacov došlo k nárastu počtu T-lymfocytov ako aj ich schopnosti proliferovať (lymfocytoblastický transformačný test). Počas ročného sledovania autori zaznamenali: 81,2 % pokles výskytu respiračných ochorení (5,31-krát menší počet ako rok pred intervenciou), 93,5 % pokles používania antibiotík (15,3-krát nižšia spotreba) a 88,2 % skrátenie trvania ochorení. Symptómové skóre sa zlepšilo o 72,5 % (25).

### Praktické aspekty liečby metisoprinolom

Efektívne použitie izoprinozínu si vyžaduje okrem správneho výberu pacienta (celulórný deficit) aj vhodnú dávkovacia schému (tabuľka 1). Vychádzajúc zo štúdií, ktoré potvrdili undulujúci účinok izoprinozínu na produkciu cytokínov (20) sa javí v liečbe recidivujúcich respiračných infekcií výhodnejšia schéma použitá poľskými autormi (25). V prípade akútnych viróz trvá liečba zvyčajne 10 – 14 dní. Recidivujúce herpetické infekcie liečime často nízkymi dávkami kontinuálne, ktoré zvyšujeme na terapeutické dávky 50 mg/kg v prípade zhoršenia stavu. Pri liečbe, ktorá trvá dlhšie, je odporúčaná kontrola hladín kyseliny močovej. Metisoprinol (Isoprinosine®) má vynikajúci bezpečnostný profil, čo je dané aj jeho fyziologickou podstatou (inozín).

**Tabuľka 1.** Dávkovanie metisoprinolu – Isoprinosine® sirup

Hmotnosť pacienta	Sirup (1 ml = 50 mg) 1 odmerka = 5 ml = 250 mg
< 9 kg	3 – 4 x 2,5 ml
9 – 14 kg	3 – 4 x 5 ml
15 – 21 kg	3 – 4 x 7,5 ml
nad 21 kg	ako dospelí

### Záver

Chronické respiračné ochorenia ako astma či CHOCHP majú svoj pôvod už v detstve. Jedným z významných rizikových faktorov sú recidivujúce vírusové infekcie respiračného systému. Zmiernenie ich priebehu znižuje výskyt týchto komplikácií vo vyššom veku. Pediatri doposiaľ nemali dostatočne účinné nástroje prevencie a liečby vírusových ochorení. V súčasnosti je metisoprinol (Isoprinosine®) dostupný vo forme sirupu, ktorý má nielen imunomodulačné, ale i protívírusové účinky. Jeho použitie u detí s imunodeficitom v oblasti celulórneho imunity sa zdá byť efektívne v prevencii i zmiernení priebehu infekcií. Skutočný dosah tejto intervencie na ďalší vývoj alergií a chronických respiračných ochorení zatiaľ čaká na svoje zhodnotenie.

### Literatúra

1. Gruber C, et al. Pediatr history of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Allergy Immunol* 2008; 19: 505–512.
2. Shaad UB. Prevention of paediatric respiratory tract infections: emphasis on the role of OM-85. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 95, 74–77.
3. Kumar A, Grayson MH. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103: 181–187.
4. Jackson DJ, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 667–672.
5. Kotaniemi-Syrjänen A, et al. Rhinovirus-induced wheezing in infancy — the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 66–71.
6. Lehtinen P, et al. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3): 570–575.
7. Lukkarinen, et al. Prezentované na EAACI Annual Meeting 2011, Istanbul, Turecko.
8. Esnault S, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) as a bridge between infection and atopy. *Int J Clin Exp Pathol* 2008; 1: 325–330.
9. Wark PA, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937–947.
10. Miller HK, et al. A novel group of rhinoviruses is associated with asthma hospitalizations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 98–104.
11. Thurlbeck WM. Postnatal human lung growth. *Thorax* 1982; 37: 564–571.
12. Dallas M, et al. Alveoli increase in number but not size from birth to adulthood in rhesus monkeys. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L570–L579.

13. Rosenthal AH, et al. Viral respiratory infections and asthma: the course ahead. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1212–1217.
14. Chen Ch, et al. Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(2): 166–72.
15. Han J, et al. Montelukast during primary infection prevents airway hyperresponsiveness and inflammation after reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(4): 455–63.
16. Jackson DJ, et al. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(2): 133–138.
17. Boursset MJL, et al. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol Therap* 2006; 211: 358–404.

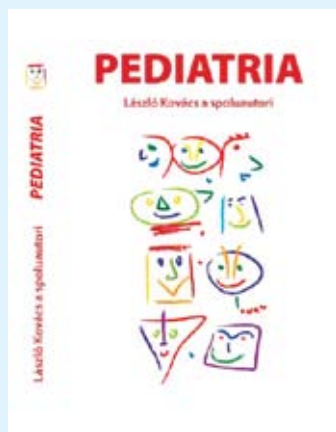
18. Hasko G, et al. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trend Immunol* 2004; 25: 33–37.
19. Kumar V, et al. Adenosine: an endogenous modulator of innate immune system with therapeutic potential. *Eur J Pharmacol* 2009; 616: 7–15.
20. Petrova M, et al. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytok Res* 2010; 30: 223–227.
21. Gordon P. The antiviral activity of Isoprinosine. *Can J Microb* 1972; 18: 1463–1470.
22. Samuel CCh. Adenosinedeaminases acting on RNA(A-DARs) are both antiviral and proviral. *Virology* 2011; 411: 180–193.
23. Stiehm ER, et al. Approach to the child with recurrent infections [on line]. [cit. 2011-07-20]. Dostupný z [www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections](http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections).

24. Litzman J. Isoprinosine does not protect against frequent respiratory tract infections in childhood. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 32–37.
25. Golebiowska-Wawrzyniak M, et al. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children. *Pol J Food Nutr Sci* 2004; 13/54: SI 2, pp. 33–36.

**MUDr. Radovan Košturiak**  
Ambulancia klinickej imunológie  
a alergológie  
Hviezdoslavova 1, 949 01 Nitra  
[kosturiak@gmail.com](mailto:kosturiak@gmail.com)



## László Kovács a spoluautori: PEDIATRIA



„Považujem túto *Pediatriu* za potrebnú nielen pre pracovníkov a adeptov pediatrie, ale aj pre širšiu medicínsku verejnosť.“ Prof. MUDr. Ján Birčák, CSc.

„Dynamický vývoj medicíny si žiadal pripraviť kompaktnú monografiu, ktorá by odrážala najnovšie poznatky bez toho, aby svojim rozsahom preťažila čitateľa.“ Doc. MUDr. Marian Bernadič, CSc.

„Vhodná investícia do vzdelání“ Prof. MUDr. Zdeněk Doležel, CSc. (Brno)

Knihu je možné objednať na e-mailovej adrese:

**[kniha.pediatria@gmail.com](mailto:kniha.pediatria@gmail.com)**

Uvedte meno, priezvisko, adresu vrátane PSČ.

Kniha bude zaslaná na dobierku.

Cena knihy: 35 € (plus 4,50 € poštovné a balné)

- Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave
- Detská fakultná nemocnica s poliklinikou v Bratislave
- 2. detská klinika LF UK a DFNsP v Bratislave
- Slovenská pediatrická spoločnosť
- Slovenská lekárska spoločnosť
- časopis *Pediatria pre prax*
- Zlatá brána, n. f.

Vás pozývajú na

## Pediatria PRE PRAX 52. pediatrické dni

**19. – 20. apríl 2012**  
City Hotel Bratislava, Bratislava



**[www.solen.sk](http://www.solen.sk)**

Podujatie bude ohodnotené CME kreditmi

### ORGANIZAČNÉ ZABEZPEČENIE

**Ing. Monika Liedlová**

SOLEN, s.r.o., Lovinského 16, 811 04 Bratislava  
tel.: 02/5413 1365, fax: 02/ 5465 1384  
e-mail: [liedlova@solen.sk](mailto:liedlova@solen.sk), [www.solen.sk](http://www.solen.sk)

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION