

Kouření a ztráty zubů

(Přehledový článek)

Smoking and Teeth Loss

(Review)

Hrubá D., Vondráček V., Salah N., Alradhi F. L.

Ústav preventivního lékařství LF MU, Brno

SOUHRN

Předmět sdělení: Kouření je nejdůležitější jednotlivý preventabilní rizikový faktor mnoha nemocí, včetně zhoršeného orálního zdraví. Řada studií opakovaně dokumentovala vyšší prevalenci zubního kazu, nemoci parodontu, ztrát zubů a rakoviny hlavy a krku u kuřáků.

Kouření může přispívat k iniciaci a progresi nemocí v dutině ústní jak nepřímo (horší výživou kuřáků i horší péčí o hygienu v dutině ústní), tak přímo. Škodlivé účinky kouření v dutině ústní jsou následkem akumulace zubních povlaků a zvýšené resorpce alveolární kosti. Jako hlavní kauzální mechanismy se uplatňují hypoxie, zánět, narušená imunita, minerální a bakteriální disbalance. Cytotoxický účinek tabákového kouře na lidské gingivální fibroblasty snižuje jejich adhezivní a proliferační kapacitu. Ve srovnání s nekuřáky je u kuřáků obvykle méně úspěšná léčba pomocí implantátů, vyskytuje se u ní řada komplikací a zhoršené hojení.

Závěr: V mnoha rozvinutých zemích zubní lékaři aktivně podporují nekuřácké chování a motivují své kouřící pacienty k zanechání kouření. Tento přístup by mohl být výzvou i pro zubní lékaře v České republice.

Klíčová slova: *kouření - orální zdraví - ztráta zubů - mechanismy*

SUMMARY

Background: Smoking is the most important single preventable risk factor for many diseases, including impaired oral health. Many studies have repeatedly documented the higher prevalence of caries, periodontitis, tooth loss and head-neck cancer among smokers.

Smoking can contribute to the initiation and progression of diseases in oral cavity both indirectly (by smokers' bad nutrition and oral hygiene) and directly. The deleterious effect of smoking in the oral cavity is due to plaque accumulation and increased alveolar bone resorption. Main causal pathways are hypoxemia, inflammation, impaired immunity, mineral and bacterial imbalance. Cytotoxic effect of tobacco smoke on human gingival fibroblasts decreases their capacity for adhesion and proliferation. Compared to no-smokers, the outcome of implant treatment is among smokers usually less successful, as it is associated with many complications and poor healing.

Conclusion: In many developed countries, dentists are active in the support of no-smoking behaviour and in motivation their smoking patients to smoking cessation. Such approach may be the challenge also for dentists in the Czech Republic.

Keywords: *smoking - oral health - teeth loss - pathways*

Prakt. zub. Léč., roč. 62, 2014, č. 5, s. 69-73

ÚVOD

Zdravé a funkční zuby jsou nejen základním předpokladem pro příjem a zpracování potravy, ale ovlivňují i další lidské aktivity – řeč, mимику, úsměv. Podle odborníků je nezbytné, aby pro zachování těchto funkcí bylo v dutině ústní přítomno alespoň 20 zubů. Ztráty zubů se souběžně vyskytují s různými chronickými onemocněními (mozkovou mrtvicí, rakovinou, reumatoidní artritidou, diabetem), s horším indexem fyzických funkcí i s vyšší úmrtností [10]. Hlavními příčinami ztráty zubů je zubní kaz a nemoci parodontu výskyt obou patologických procesů bývá souběžný a navzájem se podporují v rychlejší progresi onemocnění. Zatímco zubní kaz ovlivňuje ztráty zubů ve všech věkových kategoriích podobným způsobem a ve velké míře souvisí s úrovní stomatologické léčebné péče, ztráty zubů v důsledku nemocí parodontu narůstají s věkem [1, 14], ale vyskytují se i v mládí [20]. Cílem práce je přehled aktuálních poznatků o epidemiologických důkazech rozdílů mezi kuřáky a nekuřáky a mechanismech působení kouření na ztráty zubů i na horší výsledky náhrad zubů implantáty.

KOURENÍ A ORÁLNÍ ZDRAVÍ

V mnoha epidemiologických studiích byl popsán vyšší výskyt různých druhů zubních onemocnění u kuřáků, a kouření se proto obecně pokládá za významný rizikový faktor pro horší stav zubního zdraví [29]. Vyšší výskyt zubního kazu u kuřáků byl prokázán nejen u dospělých [32], ale i u dětí pasivně exponovaných kouřením [35].

Kouření patří k nejvýznamnějším rizikovým faktorům pro nemoci parodontu. V rozsáhlé studii v USA (National Health and Nutrition Examination Survey) měli kuřáci až čtyřikrát vyšší riziko výskytu parodontitidy než nekuřáci [34]. Mezi kuřáky je rovněž signifikantně častější prevalence zhoubných nádorů v oblasti hlavy a krku [24].

Rozsáhlé národní studie probíhající v Japonsku poskytly údaje umožňující analyzovat ztráty zubů v souboru 1314 mladých dospělých osob ve věku 20–39 let. Ztráta alespoň jednoho zubu byla zaznamenána u 40,6 % stávajících a 23,1 % bývalých kuřáků a 27,9 % nekuřáků, včetně signifikantní pozitivní asociace počtu chybějících zubů k počtu denně vykouřených cigaret [6, 20]. Také další studie zjistily, že počet zachovaných zubů souvisí s intenzitou (počtem denně vykouřených cigaret) a délkou (počtem roků) kouření [14], zatímco zanechání kouření riziko ztráty zubů prokazatelně snižuje [8].

LÉČBA IMPLANTÁTY

V posledních letech je při ztrátě zubů stále častěji používána jejich náhrada implantáty, a proto je věnována pozornost prognóze a výsledkům této terapie. První studie popisující signifikantně vyšší výskyt neúspěšných výsledků této léčby u kuřáků (asi 11,3 % vs. 4,76 % u nekuřáků, $p < 0,001$) byla publikována už v roce 1993. Stejný autor později ještě prokázal příznivý vliv zanechání kouření na úspěšnost léčby [4]. Souhrnná analýza dalších obdobně zaměřených studií konstatuje, že u kuřáků je ve srovnání s nekuřáky 4,3krát vyšší selhání této léčby [3, 21, 26, 31].

K nejrozsáhlejším studiím sledujícím léčbu pomocí implantátů byla práce Moy a kol. [16]; autoři analyzovali výsledky u 1140 pacientů, kterým v letech 1982 až 2003 vsadili celkem 4680 implantátů; většina pacientů byla sledována prospektivně po dobu 20 let. Kouření bylo hlavním rizikovým faktorem neúspěšnosti, nejvíce případů se projevilo v prvním roce po operaci. Implantáty v maxile byly téměř dvakrát častěji nevhojené než implantáty v mandibule a téměř dvakrát častější nevhojení se vyskytovalo u pacientů ve věku vyšším než 60 let. Větší citlivost maxily k nepříznivým účinkům cigaretového kouře potvrdily i další studie [např. 19]; vysvětlení vidí autoři v horší kvalitě maxilární kosti než u mandibuly. Některé práce rovněž opakovaně prokázaly vztah mezi dávkou a účinkem, tj. signifikantně vyšší riziko nevhojení implantátů u silných kuřáků ve srovnání se slabými kuřáky [25].

U kuřáků se při implantační terapii objevuje více komplikací: vyšší incidence hlubokých mukózních chobotů a zánětů kolem implantátů, resorpce peri-implantační kosti; ve studii Schwartze a kol. [27] se závažné komplikace projevily u třetiny kuřáků a u celých osmi procent nekuřáků. Ve studii Galindo-Moreno a kol. [8] měla rozhodující rizikovou roli při nevhojování implantátů v důsledku peri-implantační ztrátě kosti konzumace alkoholických nápojů; i ta bývá u kuřáků zvýšena.

PŘÍČINY HORŠÍHO ORÁLNÍHO ZDRAVÍ U KUŘÁKŮ

Starší i novější studie popisují, že kuřáci mívají obecně horší návyky v péči o hygienu dutiny ústní [32], vyšší konzumaci alkoholu, nižší příjem přírodních zdrojů antioxidantů i vápníku [13], tedy faktorů, jejichž rizikové účinky na orální zdraví byly popsány. Nicméně podrobnější výzkumy na tkáňových kulturách prokázaly, že cigaretový kouř i izolovaný nikotin mají specifické přímé i nepřímé škodlivé účinky na stav dutiny ústní vyvolávané různými mechanismy: kumulací zubních povlaků,

vyšší incidencí zánětů dásní a parodontu, zvýšenou resorpcí alveolárních kostních výběžků.

Kouření snižuje **funkční kapacitu leukocytů**, včetně fagocytózy a chemotaxe [22] a nepříznivě ovlivňuje hladiny IgG v plazmě [7]; bylo proto obecně potvrzeno jako samostatný rizikový faktor pro **infekční komplikace** chirurgických operací, které se – podle typu výkonu – vyskytují v 1 % až 5 % všech operací [11]. V novějším systematickém přehledu a metaanalýze 51 studií zahrnujících téměř 408,5 tisíc chirurgicky léčených pacientů, byly tyto závěry potvrzeny [30].

Nejen v ostatních chirurgických oborech, ale i v maxilofaciální chirurgii byl opakovaně doložen vyšší výskyt pooperačních komplikací u kuřáků. Obvykle se manifestují jako infekce, záněty sliznic a tkání v okolí implantátů i vyšší ztrátou implantátů. Hlavními příčinami těchto komplikací jsou kromě kouření konzum alkoholu, neléčený diabetes mellitus, nedostatečná hygiena dutiny ústní i samotný operační výkon, počet, druh a umístění implantátů. Komplikace při hojení ran v dutině ústní, které jsou častější u kuřáků, dále zahrnují suché lůžko, pomalejší epitelizaci rány a celkově horší prognózu léčby parodontitidy [18, 28, 36].

Podobně jako v ostatních tkáních a orgánech, i v dutině ústní patří mezi hlavní patogenní příčiny horšího hojení ran **chronická hypoxie** a **hyponutrice**, způsobená vazokonstrikcí (vyvolané nikotinem), expozicí kuřáků oxidu uhelnatému, který vazbou na hemoglobin snižuje kapacitu pro přenos kyslíku, a konečně i vdechováním kyanovodíku inhibujícího činnost enzymů umožňující přenos kyslíku z krve do tkání. Hypoxie a hyponutrice vedou k následnému zvýšení hladin fibrinogenu a viskozity krve, snížení funkcí leukocytů a zvýšení adhezivitu zubního povlaku. V dutině ústní má kouření dvojnásobné vazokonstrikční účinky, neboť nikotin zde působí i lokálně po absorpci v orální sliznici [3].

Hypoxie přispívá k množení **patogenních anaerobních bakterií** *Actinobacillus actinomycetum comitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* [14]. Kolonizace subgingiválních oblastí a lokální záněty zvyšují produkci prozánětlivých prostaglandinů a cytokinů, modifikují odpověď tkáně a podporují její destrukci [5]. Ke zhoršenému hojení ran přispívá i nedostatek vitamínu C v důsledku horších stravovacích návyků u kuřáků i **zvýšené potřeby antioxidantů** pro zvládnutí vysokého oxidačního stresu [9].

Cigaretový kouř i izolovaný nikotin mají **cytotoxický účinek** na gingivální fibroblasty, narušují jejich adhezenční schopnost i proliferaci [23, 37]. Obdobné cytotoxické účinky byly prokázány i u izolovaných těkavých komponent cigaretového kouře

– akroleinu a acetaldehydu, které jsou obsaženy v kouři v relativně vysokých koncentracích a vyvolávají ireverzibilní poškození už v malých dávkách [23]. Měkké tkáně, kosti čelistí i zuby jsou rovněž přímo poškozovány toxiny a volnými radikály (značné množství se tvoří při metabolismu polycyklických aromatických uhlovodíků a aldehydů) přítomnými v cigaretovém kouři, při současném snížení antioxidantní kapacity slin [14]. V zubní tkáni kuřáků byly nalezeny měřitelné hodnoty kadmia, olova a arzenu, kovů s významnými cytotoxickými účinky [33]. Při znalostech, že v cigaretovém kouři bylo analyzováno více než 5000 chemických látek, lze předpokládat, že existují i další patologické mechanismy vysvětlující klinické manifestace vyšší prevalence závažných nemocí parodontu a jejich důsledků u kuřáků, a proto výzkum stále pokračuje.

Více než čtyři desetiletí se studují **role minerálů**, zejména vápníku (Ca) a hořčíku (Mg) v etiologii a progresi nemocí parodontu a zubů. Výsledky studií shodně potvrzují statisticky významnou korelaci mezi příjmem vápníku, jeho sérovou hladinou, resp. poměrem Mg/Ca a nemocemi parodontu, i tvrdých tkání, tj. zubů a alveolárních výběžků čelisti [2, 15]. Kromě nedostatečného příjmu těchto prvků z přirozených potravních zdrojů mohou být škodlivé účinky na tvrdé tkáně vyvolány sníženou resorpcí vápníku [14], u žen i antiestrogenním účinkem nikotinu urychlujícím osteoporotické procesy [17]. Pro koordinaci osteoklastogeneze je významná interakce tří faktorů: tumor-nekrotizujícího faktoru, aktivátoru receptoru ligandu NF-κB (RANKL) a osteoprotegeinu (OPG); jejich přítomnost a vzájemný poměr stimuluje diferenciaci a aktivitu zralých osteoklastů a aktivitu T buněk a v konečném důsledku tvorbu nebo destrukci alveolární kostní hmoty. Rovnováha je signifikantně narušena kouřením ve smyslu snížení hladin OPG a následným urychlením destruktivních pochodů [5].

Tyto patologické procesy vysvětlují častější výskyt závažnějších stupňů parodontitidy, horší hojení chirurgických muko-gingiválních výkonů, větší ztráty zubů u kuřáků ve srovnání s nekuřáky stejného věku, pohlaví a sociálního postavení. Odborníky je pokládáno kouření za rizikový faktor pro hojení implantátů a kuřákům je doporučována abstinence minimálně jeden týden před plánovanou operací a dva měsíce po operaci, lépe však úplné zanechání kouření [3].

ZÁVĚR

Mnoho epidemiologických, klinických i experimentálních studií potvrzuje, že kouření má mimo jiné i významný vliv na zhoršování zubního zdraví

i na menší úspěšnost léčby závažných onemocnění dutiny ústní. V řadě zemí se proto odborní pracovníci stomatologie zaměřují také na motivaci kuřáků k rozhodnutí zanechat kouření a na podporu tohoto úsilí [12]. I na českých lékařských fakultách je výuka o kouření a zdraví a o metodách odvykání kouření zařazena do pregraduálního curricula zubních lékařů a dentálních hygienistů. Jde o to, aby tito odborníci nabyté poznatky využívali v praxi.

LITERATURA

- Aida, J., Ando, Y., Akher, R., Aoyama, H., Masui, M., Morita, M.:** Reasons for permanent tooth extractions. *Japan. J. Epidemiol.*, roč. 16, 2006, č. 5, s. 214-219.
- Amarasena, N., Yoshihara, A., Hirotoji, T., Takano, N., Miyazaki, H.:** Association between serum calcium and periodontal disease progression in non-institutionalized elderly. *Gerontology*, roč. 25, 2008, s. 245-250.
- Baig, M. R., Rajan, M.:** Effects of smoking on the outcome of implant treatment: A literature review. *Indian J. Dent. Res.*, roč. 18, 2007, č. 4, s. 190-195.
- Bain, C.A., Weng, D., Meltzer, A., Kholes, S. S., Stach, R. M.:** A meta-analysis evaluating the risk for implant failure in patients who smoke. *Compend. Contin. Educ. Dent.*, roč. 23, 2002, s. 695-706.
- Buduneli, N., Brytkoglu, B., Sherrabeh, S., Lappin, D. F.:** Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, roč. 35, 2008, s. 846-852.
- Dietrich, T., Maserejian, N. N., Joshipura, K. J., Krall, E. A., Garcia, R. I.:** Tobacco use and incidence of tooth loss among US male health professionals. *J. Dent. Res.*, roč. 86, 2007, č. 4, s. 373-377.
- Fredriksson, M., Bergstrom, K., Asman, B.:** IL-8 and TNF-alpha from peripheral neutrophils and acute-phase protein in periodontitis: effect of cigarette smoking: a pilot study. *J. Clin. Periodontol.*, roč. 29, 2002, s. 123-128.
- Galindo-Moreno, P., Fauri, M., Avila-Ortiz, G., Fernandez-Barbero, J. E., Cabrera-Leon, A., Sanchez-Fernandez, E.:** Influence of alcohol and tobacco habits on peri-implant marginal bone loss. A prospective study. *Clin. Oral. Implants Res.*, roč. 16, 2005, s. 579-586.
- Hampfl, J. S., Taylor, C. A., Johnston, C. S.:** Vitamin C deficiency and depletion in United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. *Am. J. Public Health*, roč. 94, 2004, s. 870-883.
- Hashimoto, M., Yamanaka, K., Shimosato, T., et al.:** Oral conditions and health status of people aged 80-85 years. *Geriatrics, Gerontology Int.*, roč. 6, 2006, s. 60-64.
- Hawn, M. T., Houston, T. K., Campagna, E. J., et al.:** The attributable risk of smoking on surgical complications. *Ann. Surg.*, roč. 254, 2011, s. 914-920.
- Carr, A. B., Ebbert, J.:** Interventions for tobacco cessation in the dental setting. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012, Jun 13, 6:CD005084.doi:10.1002/14651858.CD005084.pub3
- Klein, B. E., Klein, R., Knudtson, M. D.:** Life-style correlates of tooth loss in an adult Midwestern population. *J. Public Health Dent.*, roč. 64, 2004, s. 145-150.
- Mai, X., Wactawski-Wende, J., Hovey, K. M., LaMonte, M. J., Chen, C., Tezal, M., Genco, R. J.:** Associations between smoking and tooth loss according to the reason for tooth loss. The Buffalo OsteoPerio Study. *J. Am. Dent. Assoc.*, roč. 44, 2013, č.3, s. 252-265.
- Meisel, P., Schwahn, C., Luedemann, J., John, U., Kroemer, H., Kocher, T.:** Magnesium deficiency is associated with periodontal disease. *J. Dent. Res.*, roč. 84, 2005, s. 937-941.
- Moy, P. K., Medina, D., Shetty, V., Aghaloo, T. J.:** Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, roč. 20, 2005, s. 560-577.
- Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto, T., et al.:** Estrogen prevents bone via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell*, roč. 130, 2007, č. 5, s. 811-823.
- Naroozi, A. R., Philbert, R. F.:** Modern concepts in understanding and management of the „dry socket“ syndrome: Comprehensive review of the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, roč. 107, 2009, s. 30-39.
- Nitzan, D., Mamlider, A., Levin, I., Schwartz-Arad, D.:** Impact of smoking on marginal bone loss. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*, roč. 20, 2005, s. 605-609.
- Ojima, M., Hanioka, T., Tanaka, K., Aoyama, H.:** Cigarette smoking and tooth loss experience among young adults: a national record linkage study. *BMC Public Health*, roč. 7, 2007, s. 313. Doi:10.1186/1471-2458-7-313
- Palma-Carrío, C., Maestre-Ferrin, L., Penarrocha-Oltra, D., et al.:** Risk factors associated with early failure of dental implants: A literature review. *Med. Oral Patol. Cir. Bucal*, roč. 16, 2011, č. 4, s. e514-e517.
- Persson, L., Bergstrom, J., Ito, H., Gustafsson, A.:** Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease. *J. Periodontol.*, roč. 72, 2011, s. 90-95.
- Poggi, P., Rota, M. T., Boratto, R.:** The volatile fraction of cigarette smoke induces alterations in the human gingival fibroblast cytoskeleton. *J. Periodont. Res.*, roč. 37, 2002, s. 230-235.
- Reichart, P. A.:** Identification of risk groups for oral precancer and cancer and preventive measures. *Clin. Oral Investig.*, roč. 5, 2001, č. 4, s. 207-213.
- Rodriguez-Argueta, O. F., Figueiredo, R., Valmaseda-Castellon, E., Gay-Escoda, C.:** Postoperative complications in smoking patients treated with implants: a retrospective study. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, roč. 69, 2011, s. 2152-2157.
- Shibli, J. A., Piattelli, A., Jezzi, G., et al.:** Effect of smoking on early bone healing around oxidized surfaces: A prospective controlled study in human jaws. *J. Periodontol.*, roč. 81, 2010, s. 575-580.
- Schwartz-Arad, D., Samet, N., Mamlider, A.:** Smoking and complications of endosseous dental implants. *J. Periodontol.*, roč. 73, 2002, s. 152-157.
- Silva, C. O., Ribeiro-Edel, P., Sallum, A. W., et al.:** Free gingival grafts: Graft shrinkage and donor-site healing in smokers and non-smokers. *J. Periodontol.*, roč. 81, 2010, s. 692-705.
- Slezák, R., Ryška, A.:** Kouření a dutina ústní. Praha, Havlíček Brain Team, 2006.
- Sørensen, L. T.:** Wound healing and infection in surgery. The clinical impact of smoking and smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Surg.*, roč. 147, 2012, s. 373-383.
- Strietzel, F. P., Reichart, P. A., Kale, A., et al.:** Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Periodontol.*, roč. 34, 2007, s. 523-530.
- Šmejkalová, J., Slezák, R., Hodačová, L., Čermáková, E., Jacob, V., Fiala, Z.:** Vliv kouření cigaret na stav chrupu a parodontu. *Hygiena*, roč. 54, 2009 a), č. 2, s. 44-51.
- Takeuchi, C. Y. G., Correa-Alfonso, A. M., Pedrazzi, H., Dinelli,**

W., Palma-Dibb, R. G.: Deposition of lead and cadmium released by cigarette smoke in dental structures and resin composites. Microsc. Res. Tech., roč. 74, 2011, č. 3, s. 287–291.

34. Tomar, S. L., Asma, S.: Smoking attributable periodontitis in the United States: findings from NHANES III. National Health and Nutrition Examination Survey. J. Periodontol., roč. 71, 2000, č. 5, s. 743–751.

35. Vellappally, S., Fiala, Z., Šmejkalová, J., Jakob, V., Sriharsha, P.: Influence of tobacco use in dental caries development. Centr. Eur. J. Public Health, roč. 15, 2007, č. 3, s. 116–121.

36. Wan, C. P., Leung, W. K., Wong, M. C.: et al. Effects of smoking on healing response to non-surgical periodontal therapy: A multi-level modeling analysis. J. Clin. Periodontol., roč. 36, 2009, s. 229–236.

37. Yamano, S., Berley, J. A., Kuo, W. P., et al. Effects of nicotine on gene expression and osseointegration in rats. Clin. Oral Implants Res., roč. 21, 2010, s. 1353–1358.

**PRAKTICKÉ
ZUBNÍ
LÉKAŘSTVÍ,**
ročník 62,
2014, 5,
s. 69-73

Prof. MUDr. Drahošlava Hrubá, CSc.

Ústav preventivního lékařství LF MU

Kamenice 5

625 00 Brno

e-mail: hruba@med.muni.cz

Inzerce A141012584

Inzerce A141012377



Představujeme publikaci

Kazuistiky z pediatrie

Vybrané kazuistiky z pediatrie autoři adresují jak nemocničním, tak i praktickým pediatrům. Měly by jim pomoci v případech pacientů přicházejících často s ne úplně jasnou symptomatologií při stanovení jejich diagnózy, plánování speciálních vyšetření, léčby a dalších zákroků. Demonstrovány případy se týkají problematiky novorozeneckého, kojeneckého

Autoři: Květa Bláhová, Filip Fencel a kolektiv

a batolecího věku. Každá z kazuistik je doplněna teoretickou částí s diferenciálnědiagnostickou rozvahou, řadou schémat, tabulek, obrazovou dokumentací a též krátkou diskusí. Především na neobvyklých diagnózách autoři dokumentují, jaká vyšetření, zákroky a léčebné možnosti jsou u pacientů nejnižších věkových kategorií s úspěchem možné a proveditelné.

Doporučená cena 300 Kč

Při objednání na **knihy.cz** sleva 25%

**MEDICAL
SERVICES**

Největší vydavatelství zdravotnických titulů v ČR
a pořadatel kongresů, konferencí a sympozií

mf
MLADÁ FRONTA