

Hnačky vyvolané toxínom *Clostridium difficile* a použitie probiotík

MUDr. Lucia Kukučková¹, MUDr. Eva Illéšová¹, MUDr. Katarína Dostálová²,
doc. MUDr. Štefánia Moricová, PhD., MPH²

¹ Oddelenie dlhodobo chorých, Nemocnica akad. L. Déreza, Univerzitná nemocnica Bratislava

² Fakulta verejného zdravotníctva, Slovenská zdravotnícka univerzita Bratislava

Problematika hnačiek vyvolaných toxínom *Clostridium difficile* je závažná najmä u starších a polymorbidných pacientov, u ktorých môže mať dehydratácia a rozvrat vnútorného prostredia ťažké následky. Liečba klostrídievej enterokolitídy (KE) býva komplikovaná vznikom rezistencie na terapiu prvej voľby a nedostatočne liečení pacienti sa môžu stať asymptomatickými nosičmi *Clostridium difficile* v sociálnom zariadení alebo domácom prostredí. Predchádzanie vzniku KE, jej recidív a zmiernenie klinického priebehu skráti dobu hospitalizácie a zníži náklady na liečbu. Analyzovali sme výskyt KE na Oddelení dlhodobo chorých počas trinástich mesiacov (9/2008 – 9/2009). U každého pacienta s hnačkou sme realizovali vyšetrenie stolice na toxíny *Clostridium difficile*. Z 275 hospitalizovaných (prevažne imobilných pacientov) až u 28 pacientov (10,08%) bola počas hospitalizácie diagnostikovaná KE. Najčastejším dôvodom nasadenia pôvodnej antibiotickej terapie bola bronchopneumónia a infekcia močových ciest. Najčastejšie pôvodne ordinovaným antibiotikom u pacientov s neskôr vzniknutou KE bol ciprofloxacín. V našom súbore sa kombinovaná antibiotická terapia javí rizikovým faktorom vzniku rezistencie na štandardnú liečbu KE metronidazolom. Máme skúsenosť, že probiotické preparáty môžu znížiť výskyt hnačiek počas antibiotickej liečby. V budúcnosti sa očakávajú ďalšie väčšie štúdie zamerané na probiotické prípravky. Problematika KE s jej možnými vážnymi následkami u starších a polymorbidných pacientov podčiarkuje nutnosť racionálnej a cielenej preskripcie antibiotík.

Kľúčové slová: *Clostridium difficile*, enterokolitída, postantibiotická hnačka, probiotiká.

Diarrhea caused by *Clostridium difficile* and use of probiotics

Diarrhea caused by *Clostridium difficile* toxin has to be taken very seriously especially in elderly and polymorbid patients because of the severe after effects of dehydration and metabolic disruption. The therapy of *clostridium enterocolitis* (CE) is complicated by development of the first line treatment resistance. Deficiently treated patients can become asymptomatic carriers of CD in nursing homes or at home. Prevention of the CE origination, its relapses and moderation of clinical symptoms shortens the length of hospitalization and reduces costs. We have analysed the incidence of CE on the Department of long term ill within 13 months (9/2008 – 9/2009). For every patient with diarrhea we have tested the stool samples for the presence of CD toxins. From 275 patients (mostly imobile), by 28 (10,08 %) the diagnosis CE was confirmed during the hospitalization. Bronchopneumonia and urinary tract infections were the most often reasons for antibiotic therapy. Ciprofloxacin was the most used first line antibiotic in patients with later determined CE. In our group the combined antibiotic therapy seems to be a risk factor for resistance to standard metronidazol therapy of CE. According to our experience the use of probiotics can reduce the occurrence of diarrhea during antibiotic therapy. Even more extensive studies specialized on probiotics are expected in the future. We would like to point out the importance of rational antibiotic prescription and use.

Key words: *Clostridium difficile*, enterocolitis, postantibiotic diarrhea, probiotics.

Via pract., 2011, 8 (4): 189–192

Z histórie

Prvýkrát pomenovali *Bacillus difficilis* Hall a O'Toole v roku 1935, pretože odolával dovtedajším pokusom o izoláciu a v kultúrach rástol veľmi pomaly (*difficilis* – ťažký, obtiažny). Svoje terajšie meno *Clostridium difficile* dostal v roku 1970. Pseudomembranózna kolitída bola ako komplikácia infekcie *Clostridium difficile* prvý raz opísaná v roku 1978.

Etiopatogenéza

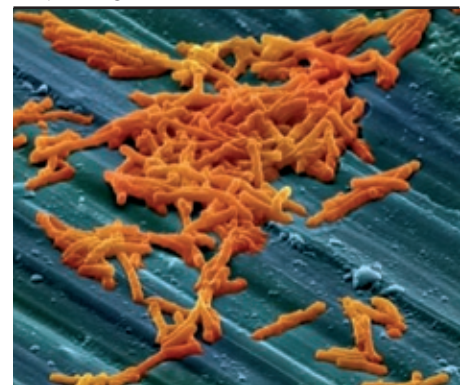
Clostridium difficile je anaeróbná baktéria, ktorá v čreve ľahko sporuluje. Nie je invazívnym mikróbom, pri vzniku črevného poškodenia hrajú hlavnú rolu toxíny. Ide o dva typy toxínov. **Toxín A** je typický enterotoxín, ktorý poškodzuje

bunky črevného epitelu a spôsobuje kumuláciu tekutín v čreve, čo má za následok vznik vodnatých, niekedy hemoragických hnačiek. Poškodzuje aj bunky imunitného systému a chemotaxia prispieva k zápalu sliznice. **Toxín B** je cytotoxín a svojimi účinkami vedie k nekróze napadnutých buniek (12).

Prerastanie *Clostridium difficile* v črevnom systéme môže vyvolať klinický obraz od miernej hnačky až po najzávažnejšiu formu, ktorou je pseudomembranózna kolitída. **Ochorenie vzniká najčastejšie v súvislosti s liečbou širokospektrálnymi antibiotikami**, ktoré eliminujú normálnu črevnú flóru, **prípadne vzniká aj ako nozokomiálna nákaza** zavlečená pri endoskopických výkonoch, či rukami personálu. Pri začatí

antiinfekčnej terapie treba myslieť na fakt, že antibiotiká pôsobia všade v mieste svojho prieniku a účinkujú na všetky mikroorganizmy, ktoré sú

Obrázok 1. *Clostridium difficile*.
(<http://images.wellcome.ac.uk>)



Tabuľka 1. Predisponujúce faktory vzniku nozokomiálnych infekcií vrátane klostrídiovej enterokolitídy.

| |
|---|
| imobilita |
| imunodeficiencia |
| vysoký vek |
| poruchy prirodzených očisťovacích mechanizmov dýchacích ciest |
| zavedenie permanentného močového katétra |
| chemoterapia |

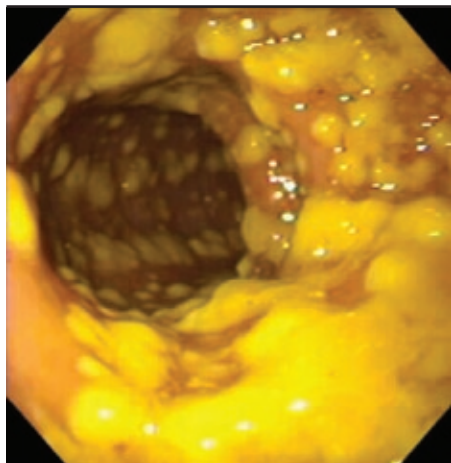
na ne citlivé (7). Liečba inhibítormi protónovej pumpy a antagonistami H₂-receptorov sú podľa niektorých autorov signifikantne spojené so vznikom klostrídiových hnačiek. Štúdie sa však v tomto bode úplne nezhodujú (2, 5, 11). Toxíny sú zodpovedné za klinický obraz hnačky počas liečby antibiotikami, alebo aj 1–10 dní (maximálne do 6 týždňov) po jej skončení.

Epidemiológia

Incidenca hnačiek asociovaných s *Clostridium difficile* stúpa proporcionálne k dĺžke hospitalizácie, a to o 8% na týždeň hospitalizácie (11). *Clostridium difficile* je najčastejším vyvolávateľom nozokomiálnej hnačky, mnoho pacientov zostane asymptomatických a stávajú sa najväčším rezervoárom mikróba (3). Asi **7–11% hospitalizovaných pacientov, 5–7% obyvateľov sociálnych zariadení a 2 a menej % ambulantných pacientov** je nosičmi kmeňov *Clostridium difficile* produkujúcich toxíny (5).

Na zvyšujúcej sa incidencii ochorení spôsobených *Clostridium difficile* sa podieľa zvýšená preskripcia antibiotík, ale aj objavenie sa hypervirulentných kmeňov (5). **Nový kmeň *Clostridium difficile*** pomenovaný **NAP1** (*North American pulsed-field gel electrophoresis type 1*) je spojený s niekoľkými prepuknutiami ochorenia v Severnej Amerike a v Európe (Belgicku, Nemecku, Fínsku, Francúzsku, Írsku, Luxembursku a Veľkej Británii)

Obrázok 2. Endoskopický obraz klostrídiovej enterokolitídy (<http://emedicine.medscape.com>).



Tabuľka 2. Ďalšie podporné faktory vzniku klostrídiovej enterokolitídy.

| |
|--|
| podlomenie lokálnych a celkových obranných mechanizmov pri závažných ochoreniach |
| zhoršenie črevnej motility (stenózy, nádory, antiidiaroiká) |
| zníženie rezistencie sliznice (cystostatiká) |

v roku 2002. Tento kmeň produkuje 16-krát viac toxínu A a 23-krát viac toxínu B a je schopný tvoriť viac spór ako kontrolné kmene (5).

Klinický obraz

Začiatok ochorenia je väčšinou **medzi štvrtým a deviatym dňom od nasadenia antiinfekčnej terapie**. Črevné postihnutie sa môže prejavíť niekoľkými hnačkovitými stolicami, bez celkových príznakov a po vysadení antibiotík dôjde väčšinou k spontánnej úprave. V závažnejších prípadoch pripomína priebeh ochorenia ulceróznou kolitídou s výskytom objemných vodnatých páchnucich stolíc s prímiesou krvi alebo hlienu, ktoré sú sprevádzané celkovými príznakmi, ako sú vysoké teploty, schvatenosť, bolesti brucha. Dehydratácia, rozvrat vnútorného prostredia a elektrolytovej rovnováhy môže viesť až k šokovému stavu, vzniku toxického megakolonu s možnosťou perforácie čreva a letálnym koncom. **Ionogram a renálne parametre** je pri hnačkách **nutné častejšie sledovať** najmä **u starších pacientov, diabetikov, u chorých s preexistujúcim poškodením obličiek či tráviaceho traktu** (1).

Diagnostika

Diagnóza sa stanovuje na základe anamnestického údaju hnačiek, ktoré vznikli v súvislosti s užívaním antibiotík, klinického obrazu, rektoskopie alebo kolonoskopie. V endoskopickom obraze nájdeme zapálenú sliznicu, na ktorej sú viditeľné typické okrúhle, žltobelavé povlaky, s priemerom niekoľko milimetrov. Pseudomembrány nemusia byť difúzne, môžu byť lokalizované len v niektorom segmente, v rekte však bývajú prítomné vo väčšine prípadov (1).

Obrázok 3. Najmä u starších pacientov je nevyhnutné aktívne ponúkanie tekutín.



Kultivácia trvá tri až päť dní, čo je neúnosne dlho. **Najspoľahlivejší** je preto **dôkaz toxínu v stolici**, ktorý sa robí **cytotoxickou skúškou, latex-aglutinačným testom** alebo **rýchlou enzýmovou imunoesejou s monoklonálnymi protilátkami**.

Terapia

Liečba sa musí začať už pri podozrení na danú diagnózu. Prvoradé je **prerušenie antibiotickej liečby**, čo **spolu s diétnymi opatreniami** pri ľahších prípadoch stačí na úpravu klinického stavu. Pri nevyhnutnosti pokračovania v antiinfekčnej terapii je vhodné sa poradiť s infektológom. Liečbu komplikuje aj tvorba spór a protektívny vplyv membrán v čreve.

Farmakoterapia

V závažnejších prípadoch je **liekom voľby metronidazol** 4-krát 250 mg perorálne, prípadne 3-krát 500 mg alebo **vankomycín** 4-krát denne 125 mg perorálne. **Liečbou prvej línie** je **metronidazol**, vzhľadom na snahu vyhnúť sa selekcii enterokokov rezistentných na vankomycín. Vankomycínu by sa mala dať prednosť u pacientov ležiacich na jednotke intenzívnej starostlivosti, s leukocytózou, poškodením obličiek spôsobeným sepsou, septickým šokom, toxickým megakolonom, zlyhaním liečby metronidazolom a viacnásobnou rekurenciou (11). Liečba trvá priemerne 10 dní. Rekurencia symptómov sa vyskytuje v 7–20% pacientov a je spôsobená relapsom aj reinfekciou. Až 90% reinfekcií je možné liečiť rovnakým spôsobom ako prvotnú infekciu, pokiaľ je však relaps klinicky závažnejší, mal by byť nasadený vankomycín (3). Pri závažnom priebehu je potrebná aj symptomatická liečba s náhradou tekutín, korekciou ionogramu a parenterálnou aplikáciou metronidazolu. Parenterálny vankomycín je pri tejto indikácii neúčinný.

V adjuvantnej liečbe možno použiť niektoré **látky viažuce toxíny**, napríklad diosmektit. Látky znižujúce peristaltiku (loperamid, opiáty, atropín) sú kontraindikované, pretože môžu prispieť ku vzniku toxického megakolonu.

Na liečbu sa v prípade alergie alebo iných kontraindikácií liečby metronidazolom a vankomycínom skúšajú iné látky: kyselina fusidová, bacitracín, teikoplanín, rifamixín (v USA zvaný rifampín) a toxíny viažuce látky ako cholestyramín (5, 11).

Chirurgická liečba

Indikáciami na chirurgický výkon sú **toxické megakolon, perforácia čreva, zhrubnutie steny hrubého čreva** (5). Úloha chirurgického

zákroku v liečbe ťažkej, fulminantnej alebo život ohrozujúcej klostrídiovej enterokolitídy by nemala byť podceňovaná. Chirurgický zákrok by mal byť realizovaný skôr, než je nutné nasadiť vazopresory. Incidencia ťažkého až fulminantného klinického priebehu sa pohybuje v rozmedzí 1,6 – 3,2% a stúpa s výskytom hypervirulentných kmeňov (11).

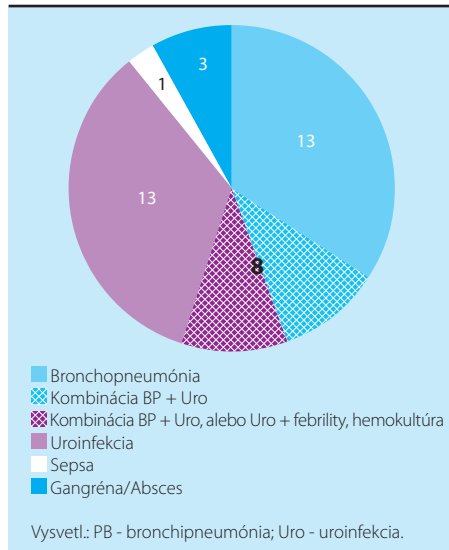
Identifikácia pacientov s vysokým rizikom už v začiatku ochorenia môže ovplyvniť liečebný postup a tým aj prognózu. Pacienti nad 70 rokov s leukocytózou nad $20 \times 10^9/l$, minimálnou hodnotou albumínu pod 25 g/l, kreatinínom nad 150 $\mu\text{mol/l}$, obštrukciu tenkého čreva alebo ileom majú horšiu prognózu a vyššie riziko fatálneho konca (6).

Profylaktická vakcinácia pri elektívnych ťažkých operačných výkonoch u starších pacientov alebo pasívna imunizácia ľudskými imunoglobulínmi sú otázkami budúcnosti.

Prevenia

Prevenia klostrídiovej enterokolitídy je založená **na správnej indikácii antiinfekčnej terapie a dodržiavaní hygienicko-epidemiologického režimu, bariérovej ošetrovacej techniky, dezinfekcii, izolácii pacienta**. Pozornosť treba venovať aj použitým dezinfekčným látkam, z ktorých sa ako vhodné ukázali peroxid vodíka a chlórnan sodný, naproti tomu produkty vyrobené z kvartérnych amóniových solí sú na spory neúčinné. V našich podmienkach sa na dezinfekciu povrchov a podláh používajú chlórové prostriedky. Vo vyšetrovaní a v izbách pacientov sa navyše dezinfikujú alkoholovými prípravkami a výrobkami s obsahom perboritanu sodného (12).

Obrázok 4. Dôvod nasadenia ATB terapie (údaje predstavujú počet nasadení ATB terapie, nie počet pacientov).



Vlastný súbor

Počas 13 mesiacov (9/2008 – 9/2009) bolo na Oddelení dlhodobo chorých, nemocnice ak. L. Déreza Univerzitnej nemocnice Bratislava hospitalizovaných 275 pacientov. V našom súbore pacientov boli vyšetované vzorky stolice u každého pacienta s hnačkou enzýmovou fluorescenčnou imunoanalýzou (ELFA – *Enzyme Linked Fluorescent Assay*). Ide o kvalitatívny (s hodnotením pozitívny/negatívny) automatizovaný test vykonávaný na prístroji Vidas. Rezistenciu na liečbu metronidazolom sme hodnotili na základe pretrvávania pozitivity toxínu *Clostridium difficile* v kontrolnej vzorke stolice napriek 7 a viac dňovej liečbe metronidazolom. **U 28 pacientov (10,08%)** bola počas hospitalizácie **diagnostikovaná klostrídiová enterokolitída**.

V súbore 28 pacientov s diagnostikovanou klostrídiovou enterokolitídou (potvrdenou pozitívou toxínu *Clostridium difficile* A/B v stolici), bolo 7 mužov (25%) a 21 žien (75%); 26 (92,86%) bolo v geriatrickom veku. U všetkých 28 pacientov bola antibiotická liečba začatá a v niektorých prípadoch aj ukončená ešte pred preložením na oddelenie dlhodobo chorých (počas hospitalizácie na iných oddeleniach). Na našom oddelení boli antibiotiká pridávané do liečby u 5 pacientov. Šestnásť pacientov (57,14%) malo príznaky enteritídy už v čase prijatia na oddelenie dlhodobo chorých (nozokomiálne infekcie), s následným potvrdením pozitivity toxínu *Clostridium difficile* v stolici; 13-krát bol dôvodom nasadenia antibiotickej terapie uroinfekt, 13-krát bronchopneumónia, 1-krát endokarditída, 3-krát absces alebo gangréna. U 8 pacientov, ktorí už pred preložením na naše oddelenie užívali antibiotiká, sme počas hospitalizácie zaznamenali vznik uroinfekcie aj bronchopneumónie, bronchopneumónie a gangrény, uroinfekcie a febrilného stavu alebo pozitivity hemokultúry.

U pacientov s neskorším rozvojom KE bol z antibiotík v 15 (53,57%) prípadoch ordinovaný ciprofloxacín, v 14 prípadoch v prvej línii, v 3 prípadoch bol podávaný v monoterapii bez vzniku rezistencie na metronidazol. Pätnásť pacientov malo kombinovanú ATB liečbu, pričom u 11 vznikla rezistencia na liečbu metronidazolom, ktorý je liečbou prvej línie u KE, z toho u 7 pacientov s rezistenciou bol v kombinácii ciprofloxacín. Kombinovaná antibiotická liečba sa javí ako rizikovejšia pre vznik KE. U 3 pacientov sme v zdravotnej dokumentácii zistili údaj o prekonaní KE počas posledného roka alebo v súvislosti s inou hospitalizáciou predchádzajúcou hospitalizáciou na oddelení dlhodobo chorých. Terapie recidívy enterokolitídy u týchto pacien-

Tabuľka 3. Vplyv probiotík na organizmus.

| |
|---|
| kompetitívne inhibujú osídlenie čreva patogénnymi |
| zvyšujú hladinu IgA a ostatných imunoglobulínov |
| stimulujú sekréciu interferónov |
| stimulujú aktivitu črevnej laktázy |
| sú schopné parciálne natráviť laktózu |

tov bola komplikovanejšia: išlo o opakovanú, protražovanú (14 – 21 dní) alebo intravenóznou liečbu metronidazolom; 11 pacientov malo súbežnú antibiotickú liečbu (bol im podávaný metronidazol a zároveň im bola ponechaná ATB terapia ordinovaná pre bronchopneumóniu alebo uroinfekciu, napriek vzniku hnačiek), z toho u 8 sme zaznamenali rezistenciu na liečbu metronidazolom (protražované podávanie metronidazolu viac ako 10 dní alebo nutnosť terapie vankomycinom v 7 prípadoch).

Probiotiká a hnačky asociované s podávaním antibiotík

Organizácie OSN – Svetová zdravotnícka organizácia WHO (*World Health Organization*) a Organizácia pre výživu a poľnohospodárstvo FAO (*Food and Agriculture Organization of the United Nations*) **definujú probiotiká ako „živé mikroorganizmy“, ktoré užívané v adekvátnych dávkach majú kladný účinok na zdravie hostiteľa** (19).

Najčastejšie sa využívajú **probiotiká**, ktoré obsahujú kvasinku *Saccharomyces boulardii*, baktérie *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Streptococcus salivarius* a *Enterococcus faecalis*.

Probiotiká sú všeobecne považované za bezpečné. Z nežiaducich účinkov sú opísané flatulencia a smäd. Boli publikované aj prípady bakteriémií, septikémií a endokarditíd po liečbe *Lactobacillom*, fungémié po podaní *Saccharomyces*, najmä u oslabených, imunokompromitovaných pacientov a novorodencov, ale žiadne správy nespájali tieto agensy so vznikom infekcie u zdravých jedincov (2, 4, 5, 8, 11).

Nebezpečenstvo vzniku sepsy spôsobenej patogénom, proti ktorému nasadzujeme antibiotiká, je oveľa vyššie ako riziko vzniku nežiaducej infekcie spôsobenej probioticou baktériou.

V metaanalýze Sazawala uvádza, že **použitie probiotík znižuje výskyt hnačky počas antibiotickej liečby o 54% a výskyt hnačiek u cestovateľov o 34%** (7).

Dve randomizované kontrolované štúdie sa zaoberali podávaním *S. boulardii* (kvasinkou,

ktorá produkuje proteázu schopnú degradovať klostídiové exotoxíny). Mc Farland (1994) a kolektív podával 124 pacientom s prvou epizódou alebo relapsom klostrídiovej hnačky *S. boulardii* alebo placebo. Všetci pacienti boli liečení vankomycínom alebo metronidazolom. V skupine s *S. boulardii* ustali hnačky skôr a neopakovali sa. Surawicz (2000) a spol. použil *S. boulardii* alebo placebo u 168 pacientov s rekurentnou hnačkou spôsobenou klostrídiovým toxínom na liečbe vysokou alebo nízkou dávkou vankomycínu alebo metronidazolom. Probiotikum bolo účinné, ale len u pacientov s vysokou dávkou vankomycínu a ťažším klinickým stavom (5, 10).

Jedno z novších probiotík obsahuje kmeň *Lactobacillus reuteri*. Štúdie kolonizácie *L. reuteri* dokazujú, že je schopný kolonizovať celý tráviaci trakt a je schopný produkovať látku nazývanú reuterín so širokospektrálnym pôsobením proti bežným črevným patogénom. Viaceré štúdie ukázali, že konzumácia *L. reuteri* ATCC 55730 je bezpečná pre ľudí každého veku, dokonca aj pre predčasne narodené deti a imunokompromitovaných jedincov. Výhodou je možnosť podávania preparátu vo forme kvapiek, čo uľahčuje podávanie najmä u pacientov s poruchami prehĺtania rôznej etiológie, u starších pacientov alebo pri zavedenej perkutánnej endoskopickú gastrostómii alebo nazogastrickej sonde (13).

Záver

- Racionálna a cieleňá antibiotická infekčných ochorení je prvým krokom k predchádzaniu klostrídiovej enterokolitídy.
- V prevencii klostrídiovej enterokolitídy je ďalej nutné dodržiavanie hygienicko-epidemiologického režimu, bariérovej ošetrovacej techniky, dezinfekcii, izolácii pacienta.
- U každého pacienta s hnačkou a anamnézou antiinfekčnej terapie je nutné vyšetriť stolicu na prítomnosť toxínu *Clostridium difficile*.
- Pri nasadení antibiotickej terapie pridať do liečby probiotiká najmä u starších a polymorbidných pacientov s cieľom znížiť incidenciu KE, prípadne jej recidívu.
- Probiotické preparáty podávať najmä pri liečbe dvojkombináciou ATB.
- V terapii probiotickými prípravkami je vhodné pokračovať dlhodobo aj po ukončení ATB liečby.
- Pri ťažšom klinickom priebehu klostrídiovej enterokolitídy, laboratórnych príznakov dehydratácie, poruchách ionogramu, u geriatrických pacientov, diabetikov, pacientov s chronickou renálnou insuficienciou je nutné zvážiť hospitalizáciu.

Literatúra

1. Bálint O. Infektológia a antiinfekčná terapia.
2. vyd. Martin; Osveta 2007: 281–282. 2. Dendukuri N. Probiotic therapy for the prevention and treatment of *Clostridium*

difficile – associated diarrhea: a systemic review. CMAJ 2005; 173 (2): 167–170.

3. Gerding DN. *Clostridium difficile* – associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16 (8): 459–477.
4. Gupta V. Probiotics. Indian J Med Microbiol 2009; 27 (3): 202–209.
5. Hedge DD. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection. Ther Clin Risk Manag 2008; 4 (5): 949–964.
6. Henrich TJ. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile* – associated disease. Emerg Infect Dis 2009; 15 (3): 415–422.
7. Jarčuška P. Môžu probiotiká ovplyvniť negatívny účinok antibiotík na fyziologickú mikroflóru? Via pract 2007; 4(2): 79–83.
8. Johnson B. Treating *C. difficile*. CMAJ 2005; 172 (4): 447–448.
9. Klener P. Vnitřní lékařství svazek IV. Gastroenterologie, hepatologie. 1 vyd. Praha; Galen 2002: 118–120.
10. Miller K. What is the role of probiotics in the treatment of acute *Clostridium difficile*-associated diarrhea? Cleve Clin J Med 2009; 76 (7): 391–302.
11. Thompson I. *Clostridium difficile*-associated disease: update and focus on non- antibiotic strategies. Age Ageing 2008; 37 (1): 14–18.
12. Votava M. Lékařská mikrobiologie speciální. 1. vyd. Praha; Neptun 2003: 495 s.
13. www.biogaia.sk
14. www.gicare.com
15. http://images.wellcome.ac.uk
16. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
17. http://en.wikipedia.org
18. www.who.int

MUDr. Lucia Kukučková

Oddelenie dlhodobo chorých,
Nemocnica ak. L. Déera
Univerzitná nemocnica Bratislava
Limbová 5, 833 05 Bratislava
lucia.kukuckova@gmail.com



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BAZZUZ
Č E R S T V Á K Á V A