

Obstrukční spánková apnoe a CPAP – má význam řešit nosní průchodnost?

Obstructive Sleep Apnoe and CPAP – is it Reasonable to Solve Nasal Patency?

Souhrn

Cíl: Cílem studie bylo zjistit přínos septoplastiky a turbinoplastiky v léčbě obstrukční spánkové apnoe (OSA), i ve vztahu k následné léčbě n-CPAP (nasal Continuous Positive Airway Pressure). **Materiál a metodika:** Autoři prezentují sestavu 28 pacientů se subjektivně obtížným nosním dýcháním a OSA. U všech byla endoskopickým vyšetřením nosu zjištěna deformita nosní přepážky nebo hypertrofie dolních skořep a byla provedena operační korekce. Předoperačně a pooperačně byli pacienti vyšetřeni limitovanou polygrafií, měřena byla hodnota AHI (Apnoe/Hypopnoe Index). Hodnocen byl i subjektivní efekt operace a denní spavost. Předoperační a pooperační parametry byly statisticky srovnány. U pacientů s přetrvávajícím středně těžkým a těžkým OSA pooperačně byla provedena zkouška nazálně aplikovaným CPAP se zaměřením na toleranci léčby. **Výsledky:** Subjektivně došlo ke zlepšení nosní průchodnosti u 27 pacientů, denní spavost nebyla pooperačně snížena. Pooperačně nedošlo ke statisticky významnému snížení parametru AHI ($p = 0,0792$). CPAP byl tolerován u tří z osmi indikovaných pacientů. **Závěr:** I přes pozitivní subjektivní i objektivní efekt operace na nosní průchodnost nebyla zjištěna signifikantní změna ventilčních parametrů pooperačně. Pozitivní efekt operace na toleranci n-CPAP nebyl v našem souboru potvrzen.

Abstract

Objective: The purpose of this paper was to evaluate the effect of septoplasty and turbino-plasty in the treatment of obstructive sleep apnoe (OSA), also including evaluation of subsequent CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) therapy. **Material and methods:** Authors present a sample of 28 patients with reduced nasal patency and OSA. Nasal septal deviation and inferior turbinate hypertrophy identified by rhinoscopy in all these patients was corrected surgically. Pre- and postoperatively, rhinomanometry and limited polygraphy with a special emphasis on AHI (Apnoe/Hypopnoe Index) were obtained. Subjective outcome and daytime sleepiness were also evaluated. Nasal CPAP trial was performed in patients with persistent moderate to severe postsurgical OSA, specifically focusing on therapy tolerance. **Findings:** An improvement in subjective nasal patency was observed in 27 patients, while daytime sleepiness did not improve. There was no significant postoperative decrease in AHI ($p = 0.0792$). CPAP was accepted in 3 of 8 indicated patients. **Conclusion:** Even though there was subjective and objective improvement of nasal patency after the operation, no significant improvement of ventilation parameters was observed. Positive effect of nasal surgery on CPAP tolerance was not confirmed in our cohort.

T. Pniak¹, P. Matoušek¹,
P. Štrympl¹, V. Novák²,
P. Komínek¹

Fakultní nemocnice Ostrava:

¹ ORL klinika

² Klinika dětské neurologie



MUDr. Tomáš Pniak

ORL klinika

Fakultní nemocnice Ostrava

17. listopadu 1790

708 52 Ostrava

e-mail: tomas.pniak@fno.cz

Přijato k recenzi: 30. 3. 2011

Přijato do tisku: 29. 8. 2011

Klíčová slova

septoplastika – obstrukční spánková apnoe – rinomanometrie

Key words

septoplasty – obstructive sleep apnoe – rhinomanometry

Úvod

Chrápání a obstrukční spánková apnoe (OSA, Obstructive Sleep Apnoea) jsou krajní jednotky celého spektra poruch dýchání ve spánku, způsobených obstrukcí periferních dýchacích cest. OSA

se vyskytuje u 4 % mužů a 2 % žen. Zlatým standardem léčby středně těžké a těžké OSA v současnosti je CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), nejčastěji s použitím nazální aplikace, n-CPAP (obr. 1) [1–3]. I přes vysokou účinnost této léčby je dlouhodobá

se vyskytuje u 4 % mužů a 2 % žen. Zlatým standardem léčby středně těžké a těžké OSA v současnosti je CPAP (Continuous Positive Airway Pressure), nejčastěji s použitím nazální aplikace, n-CPAP (obr. 1) [1–3]. I přes vysokou účinnost této léčby je dlouhodobá



Obr. 1. Pacientka – léčena CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) s nosní maskou.

adherence k léčbě CPAPem jen 30–60 % pacientů. Asi 8–15 % pacientů odmítá použití přístroje dokonce již po prvním nočním použití [4]. Přibližně 21–66 % pacientů s intolerancí CPAP léčby popisuje nepříznivé nosní příznaky, a to hlavně pocit tlaku v nose způsobený nosní obstrukcí [4,5]. Další příznaky, jako např. osychání nosních sliznic a krvácení z nosu či unikání vzduchu kolem masky, jsou také spojovány právě s nedostatečnou nosní průchodností [4].

Vztah mezi nosní průchodností a dýcháním ve spánku zatím není objasněn do detailů, nicméně zlepšená nosní průchodnost může snížit tlaky na nosní

masce CPAP, a tím pozitivně ovlivnit toleranci této terapie [5]. Mezi operace zlepšující nosní průchodnost patří hlavně septoplastika (korekce polohy nosní přepážky) a turbinoplastika (redukce objemu dolní skořepy). Tyto operace jsou v současnosti bezpečné, s vysokým subjektivním efektem na nosní

průchodnost a pacientem jsou obvykle dobře tolerovány.

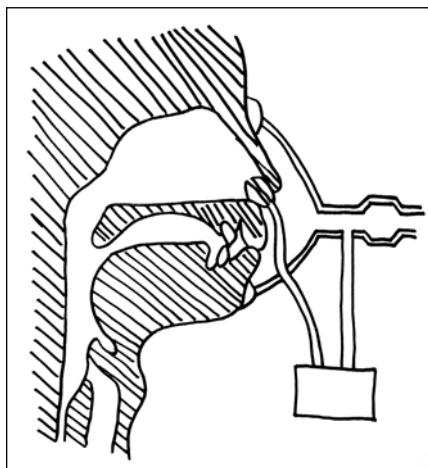
Cílem studie je vyhodnocení celkového efektu operace nosu na stupeň závažnosti OSA podle ventilačních parametrů. Dále je hodnocen význam operací zlepšujících průchodnost nosu na compliance léčby CPAP.

Metodika

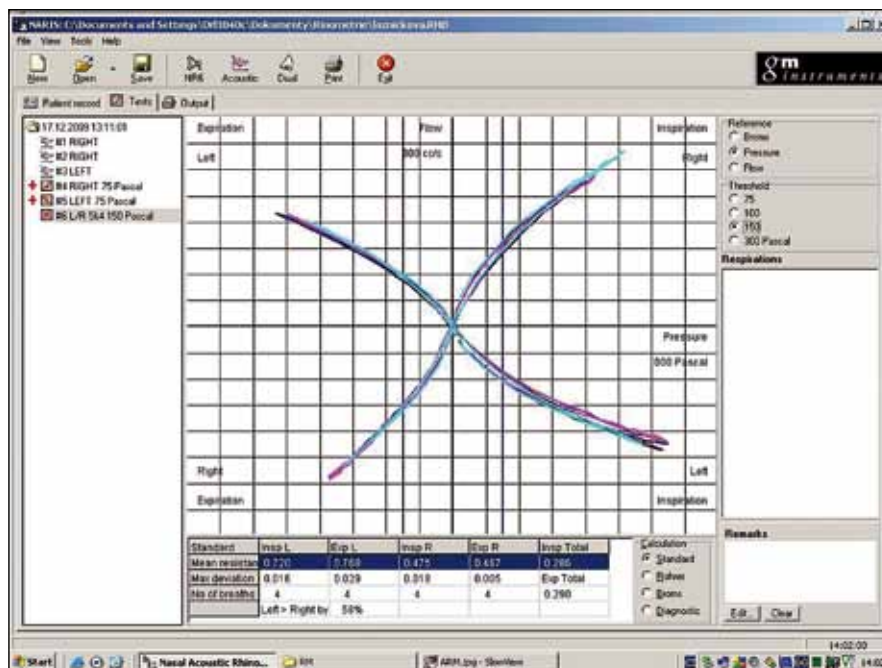
Podmínkou pro zařazení do studie byla trvalá nebo intermitentní subjektivní nosní neprůchodnost s nálezem anatomické deformity nosní přepážky a/nebo hypertrofie dolních skořep a současně prokázaným OSA, AHI (Apnoe/Hypopnoe Index) > 5. Ze studie byli vyloučeni pacienti po předchozích operacích nosu a měkkého patra, pacienti s polypózou nosní, pacienti nad 70 a pod 18 let věku, pacienti s těžkou obezitou (BMI > 40) a pacienti s vysokým operačním rizikem ASA 3 a vyšším (American Society of Anesthesiologists Classification)

Předoperační vyšetření

- **Anamnéza** s důrazem na nosní průchodnost a denní spavost, použita byla Epworthská škála spavosti (EŠS).
- **Rinomanometrie** je objektivní vyšetření nosní průchodnosti, které hodnotí průtok vzduchu nosním průduchem

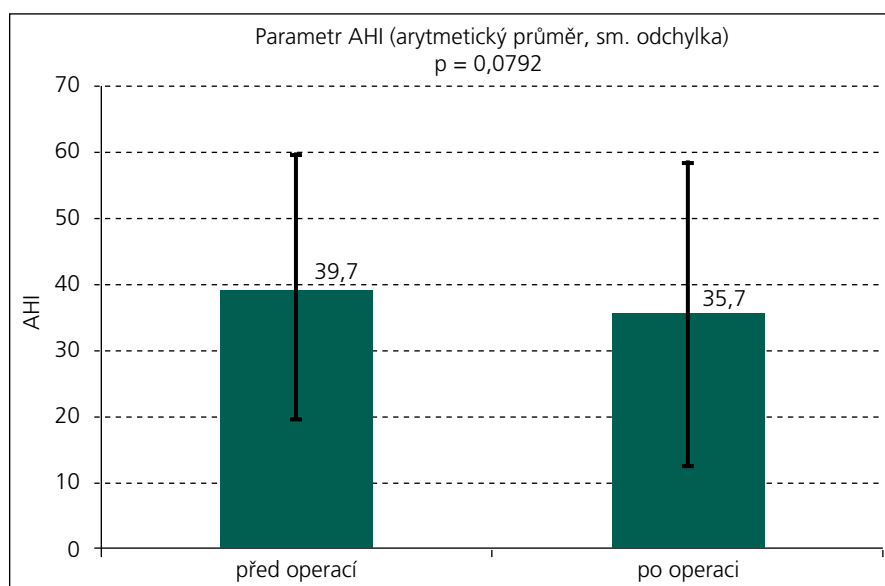


Obr. 2. Schéma přední rinomanometrie.



Obr. 3. Rinomanometrická křivka.

Osa X – tlakový gradient mezi nosním vchodem a nosohltanem (Pa), osa Y – průtok vzduchu dutinou nosní (cm³/s). Ve studii použit přístroj ZAN 200 Provair II.



Obr. 4. Grafické znázornění parametru AHI (Apnoe/Hypopnoe Index) před operací a po ní (aritmetický průměr, odchylka), 28 pacientů.

v závislosti na transnazálním tlakovém gradientu (obr. 2). Parametr hodnocený ve studii byl kompletní průtok vzduchu nosem při gradientu 150 Pa v cm^3/s , flow total (FT). Výsledkem vyšetření je rinomanometrická křivka (obr. 3).

- **Limitovaná polygrafie** Stardust II. firmy Respiration se zjištěním AHI (Apnoe/Hypopnoe Index). Z důvodu standardizace měření jsme pro tento účel po celou dobu studie užívali jediný přístroj a neměnili jsme verzi obsluhovaného software.
- **Endoskopické vyšetření nosu**, hodnocena přítomnost hypertrofie dolních skořep a deviace septa nosního. U deviace septa nosního byla indikována septoplastika nebo uzavřená septorinoplastika (operace nosní přepážky a zevního nosu), při hypertrofii dolní skořep pak mukotomie (sestrážení mediální části sliznice skořep) nebo submukózní shaverová turbinoplastika (redukce objemu sliznice shaverem).

Operace

Operace byly provedeny v celkové anestezii. Pokud byla indikována septoplastika i turbinoplastika (mukotomie), byly výkony provedeny v jedné době.

Pooperační vyšetření, statistické zpracování

Pooperačně anamnesticky s odstupem 3–6 měsíců pacient hodnotil subjektivní

efekt operace (zlepšení/nezlepšení nosního dýchání). Dále byla sledována EŠS ke zhodnocení denní spavosti. Stejným způsobem jako před operací byla provedena kontrolní rinomanometrie a kontrolní limitovaná polygrafie.

Pomocí statistické analýzy byl zjišťován rozdíl v hodnotách parametrů AHI, FT (Flow Total, celkový průtok vzduchu nosem) a EŠS před operací a po ní. Byl použit párový t test a Wilcoxonův pořadový test s hodnocením na hladině významnosti 5 %. Zpracování bylo provedeno statistickým programem Stata v. 9.

Titrace a léčba n-CPAP

Pacienti s pooperačně přetrvávajícím středně těžkým a těžkým OSA, AHI > 20 a/nebo desaturací $\text{O}_2 < 90\%$ po dobu více než 10 % doby spánku byli indikováni ke zkoušce AUTO-CPAP přístrojem firmy Respiration. Použity byly při tom nazální masky dodávané společně s přístrojem. Zkouška probíhala v domácích podmínkách, po dobu 2–6 dnů, přičemž pacienti měli při předání přístroje nejméně 30 min času k výběru vhodné masky. V průběhu titrace měli pacienti telefonickou podporu zkušeného personálu a ambulantně probíhaly kontroly. U těchto pacientů přístroj automaticky titroval vhodný tlak v dýchacích cestách P (mmHg), dotazníkem byly zjišťovány subjektivní pocity pacienta při titraci. Z negativních pocitů zhoršujících možnou compliance k léčbě byly hod-

noceny: nadmuté břicho ráno, vysušené sliznice, ucpaný nos, rušivý průvan v dýchacích cestách, tlak masky na tvář, hluk přístroje. Pacienti, kteří si stěžovali na dyskomfort a nebyli schopni spát během zkoušky nebo přístroj nepřijali, byli zařazeni do skupiny CPAP netolerujících. Pacienti, kteří CPAP tolerovali, byli zařazeni do skupiny CPAP tolerujících.

Výsledky

Od dubna 2007 do prosince 2010 bylo na ORL klinice FN Ostrava vyšetřeno a operováno 34 pacientů s deviací nosní přepážky nebo hypertrofií dolních skořep a OSA. Pooperační údaje byly zjištěny od 28 pacientů.

V souboru 28 pacientů, kteří byli zařazeni do studie, bylo zastoupeno 26 mužů a dvě ženy, věkový průměr pacientů byl 43,4 let (30–67 let). Průměrný BMI (Body Mass Index) souboru pacientů byl 28,9 (18,9–37,4). Dva pacienti byli s lehkým OSA, 14 pacientů se středně těžkým a 12 pacientů s těžkým OSA dle frekvence respiračních událostí.

U 26 pacientů byla provedena septoplastika, u 1 pacienta septorinoplastika. U 12 pacientů byla provedena jednostranná a u osmi pacientů oboustranná turbinoplastika nebo mukotomie.

Nosní průchodnost byla pooperačně subjektivně zlepšena u 27 pacientů, endoskopické vyšetření nosu prokázalo významné pooperační zlepšení průchodnosti u všech pacientů.

Hodnocením parametru EŠS bylo zjištěno, že nedošlo k signifikantní změně denní spavosti pooperačně ($p = 0,6132$). Průměrná hodnota AHI předoperačně byla $39,7 \pm 20,1$ (13,3–82,3), průměrná pooperační hodnota byla $35,7 \pm 23,0$ (1,3–82). Po operaci nedošlo ke statisticky významnému snížení průměrného AHI ($p = 0,0792$) (obr. 4). U jednoho pacienta došlo ke snížení AHI pod 5, což je považováno za fyziologickou hodnotu. Bylo také zjištěno statisticky významné zvýšení parametru FT (celkový průtok vzduchu nosem, Flow Total, cm^3/s) ($p = 0,0065$), průměrná hodnota předoperačně $633,5 \pm 188,0$; pooperačně $776,1 \pm 326,3$. Pooperačně bylo rinomanometricky hodnoceno pouze 27 pacientů, u jednoho pacienta došlo k vzniku perforace nosní přepážky.

Pooperačně bylo na základě limitované polygrafie zjištěno, že dle frekvence respiračních událostí byl jeden pacient ope-

Tab. 1. Charakteristika souboru pacientů, indikovaných ke zkoušce CPAP.

n/pacienti	AHI 2	FT1	FT2	P	Negat. kontroly	CPAP léčba
1.	82	506	578	10	2–6	1 tolerována
2.	78,2	656	763	12,5	2, 4, 6	1 netolerována
3.	76,3	321	804	10	1, 4, 6	2 tolerována
4.	75,6	436	233	9	2, 4, 6	2 netolerována
5.	34,2	380	356	9	1, 5	1 netolerována
6.	31,8	902	994	5,6	1, 5	2 netolerována
7.	31,2	462	456	7,3	2	2 tolerována
8.	24	663	910	5,6	5	1 netolerována

AHI 2 – Apnoe/Hypopnoe Index pooperačně, FT1 – celkový průtok vzduchu nosem předoperačně při 150 Pa (cm³/s), FT2 – celkový průtok vzduchu nosem pooperačně při 150 Pa (cm³/s), P – průměrný tlak na masce (mmH₂O), Negat. – negativní pocity při zkoušce přetlaku (1 – nadmuté břicho, 2 – vysušené sliznice nosu, 3 – ucpaný nos, 4 – rušivý průvan v dýchacích cestách, 5 – tlak masky na tvář, 6 – hluk přístroje), Kontroly – počet zdokumentovaných kontrol v průběhu titrace CPAPu. Zeleně vyznačeny hodnoty CPAP-tolerujících pacientů.

Tab. 2. Patofyziologické mechanismy, kterými obstrukce nazálního segmentu způsobuje kolaps dýchacích cest [16].

Příčina	Následek
otevření úst ve spánku (neprůchodnost nosu)	rotace dolní čelisti a posunutí kořene jazyka dozadu, obstrukce v retrolingvální oblasti
útlum stimulů z aferentních částí nosních reflexních drah	respirační dysrytmie a hypoventilace, snížení tonu m. constrictor pharyngis s následnou zvýšenou kolapsibilitou orofaryngo-geálního segmentu dýchacích cest
zvýšený odpor pevné, nekolapsibilní části dýchacích cest (dutina nosní)	kolaps orofaryngo-geálního segmentu podle tzv. Starlingova modelu

rací vyléčen (AHI pooperačně 1,3), u pěti pacientů přetrvává lehký, u 14 střední a u osmi těžký OSA. Kritéria ke zkoušce AUTO-CPAP byla splněna u osmi pacientů, kteří vyzkoušeli n-CPAP, u čtyř pacientů proběhly v průběhu titrace dvě ambulantní kontroly, u čtyř pacientů po jedné kontrole. Z těchto osmi pacientů pouze tři CPAP tolerovali a jsou v současnosti léčeni nazálním CPAP. Zbývajících pět pacientů bylo zařazeno do skupiny CPAP netolerujících. V celé skupině pacientů indikovaných k titraci CPAP byly udávány příznaky: nadmuté břicho ráno, vysušené sliznice, tlak masky na tvář, rušivý průvan v dýchacích cestách a hluk přístroje. četnost negativních pocitů, tlak na masce (P), počet zdokumentovaných kontrol v průběhu titrace a rinomanometrické nálezy byly zaznamenány do tabulky a vzhledem k nízkému počtu nebyly statisticky vyhodnoceny (tab. 1).

Diskuze

Nosní dutina, jako součást horních dýchacích cest, má nespornou roli v patofyziologii vzniku apnoe. Obstrukce nazálního segmentu výrazným způsobem ovlivňuje i další kolapsibilní části dýchacích cest (tab. 2) [6,7]. I přes zařazení funkčních operací nosu do spektra chirurgické léčby pacientů s OSA a ronchopatií není léčebný efekt samostatné operace nosu všeobecně uznáván [8–11].

Podle Verse et al operace nosu ovlivní AHI u pacienta s OSA jen ve 20 % případů [10]. To je v kontroverzi s naším zjištěním, kdy došlo ke zlepšení AHI až u 71,4 % pacientů. Porovnáním předoperačních a pooperačních vyšetření změny nicméně nejsou statisticky signifikantní. Překvapivě se podařilo dosáhnout u jednoho našeho pacienta kritéria úspěšné chirurgické léčby použité Sherem et al, tj. redukce AHI o 50 % a AHI < 20 [12].

Rinomanometrie v našem souboru potvrdila zvýšení celkového průtoku vzduchu nosem po operaci, což koreluje se subjektivním zlepšením u 27 pacientů z 28 kontrolovaných. Lze jen spekulovat, že zbytek z operovaných 34 pacientů se ke kontrole nedostavil vzhledem k dostatečnému subjektivnímu efektu operace, zatímco kontrolovaní pacienti mohli požadovat další léčbu. Endoskopicky byl přítom zlepšen pooperační nálezy u všech kontrolovaných pacientů. Naše zjištění jsou tedy v souladu s poznatky Kuchynkové et al, kteří v prospektivní studii u 27 pacientů po septoplastice prokázali v 82 % případů shodu mezi rinomanometrickým hodnocením nosní rezistence a subjektivním hodnocením operačních výsledků [13]. Objektivní snížení celkové nosní rezistence po septoplastikách rinomanometricky pozorovali i další autoři [8,9,11].

Nazální CPAP je v současnosti zlatým standardem léčby středně závažné a závažné OSA [1–3]. Logickým předpokladem úspěšné terapie je tedy průchodný nazální segment dýchacích cest. Význam nosní průchodnosti na přijetí CPAP potvrdili ve studii Sugiura et al. Zjistili signifikantně lepší nosní průchodnost ve skupině pacientů, kteří CPAP přijali (56 pacientů), v porovnání se skupinou CPAP-netolerujících pacientů (21 pacientů) [5]. K objektivizaci nosní průchodnosti použili autoři rinomanometrii. Madison et al ve své práci sledovali závislost nastavení tlakových parametrů CPAP na provedené chirurgii horních dýchacích cest (operace patra, nosní přepážky a nosních skořep), nosní průchodnost ale rinomanometricky objektivizována nebyla. Až u 51,4 % pacientů z 31 došlo pooperačně ke snížení tlakových parametrů, přesto ale trvalé používání CPAP pooperačně udávalo pouze šest pacientů (1/5 pacientů), což koreluje s našimi výsledky [14]. Podobně Friedmann et al zjistili u souboru 22 pacientů s OSA signifikantní pokles v úrovni tlaku CPAP po operaci nosu, studie se ale komplikací léčby CPAP nezabývala [15].

V naší práci jsme předoperační zkoušky CPAP neprováděli a pacienti byli indikováni k operaci na podkladě subjektivní nosní neprůchodnosti, obvykle potvrzené rinomanometrickým nálezem. Rinomanometricky i endoskopicky došlo pooperačně k signifikantnímu zlepšení, nicméně tolerance léčby CPAP byla nízká (tzn. 3 z 8 indikovaných pacientů). Důvodem

netolerance CPAP byly především nepříjemné pocity z masky, přístroje, nadmuté břicho ráno, vysušené sliznice, rušivý průvan v dýchacích cestách, které nejsou operačně ovlivnitelné (tab. 1).

Tématem k diskusi nejen v článku, ale i mnoha odborných setkání jsou kritéria k titraci CPAP. V České republice je od roku 2007 k přidělení CPAP hlavním kritériem intenzita syndromu spánkové apnoe, tj. AHI \geq 20. Dalším indikačním kritériem je čas v saturaci O_2 nižší než 90 % trvající po dobu alespoň 20 % doby spánku, přičemž léčba přetlakem je indikována, je-li splněno alespoň jedno z těchto kritérií. V zahraničních pracích, např. u Sugiury et al, je kritériem pouze počet AHI $>$ 20, oxymetrické hranice vůbec nejsou stanoveny [5]. Další autoři ve svých studiích hodnotících toleranci CPAP kritéria pro přidělení CPAP vůbec neuvádějí [4, 14]. Sami jsme pro potřeby studie použili kritérium AHI $>$ 20 společně s desaturací $O_2 <$ 90 % po dobu delší než 10 % doby spánku.

Závěr

- U pacientů s anatomickou deformitou nosních průduchů nebyl po operaci nosu potvrzen signifikantní pokles AHI.

- Septoplastika a turbinoplastika v indikovaných případech vede k subjektivnímu i objektivnímu zlepšení nosní průchodnosti, která je pozitivně hodnocena pacienty. Dobrá nosní průchodnost je logickým předpokladem úspěšné léčby OSA pomocí n-CPAP, i když na toleranci n-CPAP participují také další faktory, které nejsou operací nosu ovlivnitelné (hluk přístroje, subjektivní pocity...).

Literatura

1. Kountakis S, Önerci M. Rhinologic and Sleep Apnea Surgical Techniques. Berlin Heidelberg: Springer 2007: 255–378.
2. Nevšimalová S, Šonka K. Poruchy spánku a bdění. 2nd ed. Praha: Galén 2007.
3. Plzák J, Klozar J, Betka J. Obstrukční syndrom spánkové apnoe: diagnóza a léčba. Otorinolaryngolog Foniatic 2002; 51(4): 216–220.
4. Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Gregório LC, Tuffik S. Upper airway surgery: the effect on nasal continuous positive airway pressure titration on obstructive sleep apnea patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006; 263(5): 481–486.
5. Sugiura T, Noda A, Nakata S, Yasuda Y, Soga T, Miyata S et al. Influence of nasal resistance on initial acceptance of continuous positive airway pressure in treatment of obstructive sleep apnea syndrome. Respiration 2007; 74(1): 56–60.
6. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and ob-

structive sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164(2): 250–255.

7. Fairbanks DN. Effect of nasal surgery in the management of sleep apnea. Ann Otorinolaryngol 1985; 94: 550–554.

8. Li H, Lee L, Wang P, Chen N, Lin Y, Fang T. Nasal surgery for snoring in patients with obstructive sleep apnea. Laryngoscope 2008; 118(2): 354–359.

9. Li H, Lin Y, Chen N, Lee LA, Fang TJ, Wang PC. Improvement in quality of life after nasal surgery alone for patients with obstructive sleep apnea and nasal obstruction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 134(4): 429–433.

10. Verse T, Maurer JT, Pirsing W. Effect of nasal surgery on sleep related breathing disorders. Laryngoscope 2002; 112(1): 64–68.

11. Virkkula P, Bouchour A, Hytönen M, Salmi T, Malmberg H, Hurmerinta K et al. Snoring Is Not Relieved by Nasal Surgery Despite Improvement in Nasal Resistance. Chest 2006; 129(1): 81–87.

12. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adult with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 1996; 19(2): 157–177.

13. Kuchynková Z, Andrlé J, Vrabec P. Rinomanometrie v indikaci a hodnocení výsledků septoplastik. Otorinolaryngolog Foniatic 1998; 47(1): 40–43.

14. Masdon JL, Magnuson JS, Youngblood G. The effect of upper airway surgery for obstructive sleep apnea on nasal continuous positive airway pressure settings. Laryngoscope 2004; 114(2): 205–207.

15. Friedman M, Tanyeri H, Lim JW, Landsberg R, Vaidyanathan K, Caldarelli D. Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 122(1): 71–74.

16. Woodson B. Predicting which patients will benefit from surgery for obstructive sleep apnea: The ENT exam. Ear Nose Throat J 1999; 78(10): 792–800.

Slovenská neurologická spoločnosť SLS
Slovenská liga proti epilepsii
Česká liga proti epilepsii

21. – 22. 9. 2012

Tále, Hotel Partizán

Vás pozývajú na

**25. slovenský a český
epileptologický zjazd**

Hlavní organizátori: doc. MUDr. Vladimír Donáth, PhD., prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Viac informácií a prihlášku na podujatie nájdete
na www.solen.sk, sekcia Kongresy a semináre – emailová prihláška.

www.solen.sk