

Nové léčivé látky v magistraliter receptuře X – lidokain a lidokain-hydrochlorid

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Pd.D.^{1,2,3}, Kateřina Horáčková³

¹Farmakologický ústav, 1. LF UK, Praha

²Vyšší odborná škola zdravotnická, Plzeň

³Lékárna Na Rohožníku, Praha

Příspěvek představuje známé a dlouhodobě používané lokální anestetikum lidokain jak v podobě báze, tak své soli hydrochloridu, uvádí rozdíly ve vlastnostech a použití, tedy výskytu v různých lékových formách. Článek prezentuje možnosti přípravy lékových forem s obsahem lidokainu/lidokain-hydrochloridu, protože obě látky jsou poměrně nově k dispozici lékárnám jako farmaceutická substance pro magistraliter přípravu, a prezentuje příklady individuálně připravovaných léčivých přípravků s obsahem lidokainu – lidokainový emulgel a makrogolovou mast.

Klíčová slova: lidokainový emulgel, eutektická směs, lidokainová makrogolová mast, individuální příprava.

New medicinal substances in extemporaneous prescription, part 10 – lidocaine and lidocaine hydrochloride

The article presents the lidocaine base and its hydrochloride salt as a well-known and long term used local anesthetic agent, shows the differences in their properties and uses, thus the occurrence of various dosage forms. The article presents the possibilities of preparation of dosage forms containing lidocaine/lidocaine hydrochloride, because both substances are relatively newly available for magistral preparations in pharmacies. Examples of formulas suitable for extemporaneous preparations containing lidocaine such as lidocaine emulgel and polyethylenglycol ointment are also presented.

Key words: lidocaine emulgel, binary eutectic mixture, lidocaine-polyethyleneglycol ointment, magistral preparation.

Prakt. lekár., 2011, 1 (4): 195–198

Úvod

Výběr lokálních anestetik jako substancí pro individuální přípravu léčivých přípravků (IPLP) je poměrně dostačující, již nějaký čas jsou dostupné léčivé látky benzokain, prokain-hydrochlorid, kokain-hydrochlorid, trimekain-hydrochlorid, cinchokain-hydrochlorid, tetrakain-hydrochlorid a lidokain-hydrochlorid. Kromě neiontového benzokainu jsou další látky ve formě solí – hydrochloridů. Pro přípravu některých léčivých přípravků je však zapotřebí použít anestetikum v podobě báze. Za vhodné anestetikum lze považovat lidokain, který ve formě báze – **Lidocainum** je pro magistraliter přípravu k dispozici od února 2011 a do lékáren jej dodává společnost Dr. Kulich Pharma, s. r. o., v současné době v balení 2 g, 5 g a 25 g. Lidokain-hydrochlorid monohydrát – **Lidocaini hydrochloridum monohydricum** je dostupný ve velikostech balení 2 g, 5 g, 25 g a 100 g už delší dobu rovněž u jiných distribučních společností.

Charakteristika

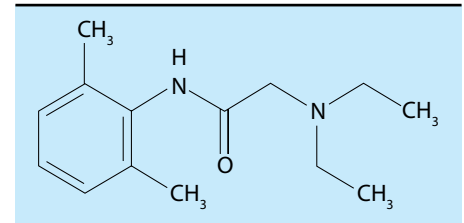
Lidokain je lokální anestetikum (LoA) amidového, přesněji acetanilidového typu, řadí se z chemického hlediska mezi anestetika typu bazických anilidů (obrázek 1). V roce 1943 byl syntetizován Nilsem Löfgrenem a po zavedení do praxe si získal celosvětovou oblíbenost (1, 2).

Používá se jak ve formě báze (obrázek 1), tak jako sůl s kyselinou chlorovodíkovou – hydrochlorid. Vykazuje účinky lokálně anestetické a vazodilatační. Tím, že blokuje rychlé sodíkové kanály v myokardu (působí především na Purkyňova vlákna převodního systému srdečního) se uplatňuje jako antiarytmikum třídy Ib. Jako anestetikum způsobující místní znecitlivění je dobře snášen a jen ojediněle se po jeho podání vyskytují alergické reakce (2). Metabolizuje se v játrech zejména prostřednictvím oxidáz CYP2D6 a CYP3A4 (3), vylučuje se ledvinami z 10 % v nezměněné formě a z asi 80 % ve formě metabolitů. Biologický poločas je 90 minut. Lidokain se dnes považuje také za nejbezpečnější lokální anestetikum pro podání těhotným, a to díky dlouhodobým klinickým zkušenostem (2). Dle kategorie rizika v těhotenství (USA) je řazen do třídy B (3).

Vlastnosti a stabilita

Lidokain je bílý krystalický prášek, považou slabá báze, pKa 7,9, poměrně termostabilní. Nasycený roztok vykazuje hodnotu pH 9,84 (4). Je velmi snadno rozpustný v etanolu 96% (1:0,5) a izopropylalkoholu 100% (1:0,6), snadno rozpustný v etanolu 60% (1:1,5), izopropylalkoholu 70% (1:1,1), izopropylalkoholu 40% (1:2,8), makrogolu 300 (1:5,4) a propylenglykolu (1:10),

Obrázek 1. Lidokain



dobře rozpustný v etanolu 40% (1:18), etanolu 20% (1:27) a olivovém oleji (1:17), těžce rozpustný ve vodě (1:500) a v glycerolu 85%.

Hodnota pH ovlivňuje rozpustnost lidokainu, penetraci přes rohovou vrstvu epidermis (stratum corneum), průnik tkáněmi a lokální účinnost (4).

Lidokain hydrochlorid je dodáván jako monohydrát, jedná se o bílý krystalický prášek, sůl slabé báze ve vodě reagující vlivem hydrolyzy kyselce (pH 5% roztoku vykazuje hodnoty 4,0–5,5). Je velmi snadno rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v etanolu 96%. Isoosmotická koncentrace je 4% (4).

1 g lidokainu odpovídá 1,2326 g lidokain-hydrochloridu monohydrátu a naopak, jeho 1 g odpovídá 0,8113 g lidokainu.

Indikace a způsob použití

Pro **injekční podání** se s výhodou používá díky své snadné rozpustnosti lidokain-hydro-

chlorid. U topických přípravků je důležitá schopnost průniku lokálního anestetika přes rohovou vrstvu nebo slizniční epitel, což dokáže výrazně lépe lidokain ve formě báze. Na **sliznici** je možné aplikovat lidokain ve formě báze i hydrochloridu, **na kůži** u neporušené rohové vrstvy nebo ušního bubínku přichází v úvahu jen lidokain báze. I tak je nezbytný buď přídavek enhanceru, který umožní jeho vstup přes kožní bariéru (např. roztok lidokainu v dimethylsulfoxidu (5)), nebo vytvoření eutektické směsi, která vede k vytvoření vysoké koncentrace rozpuštěné báze lidokainu v olejové fázi, čímž se vytvoří velký koncentrační gradient mezi olejovou a vodnou fází, a dojde tak k usnadnění penetrace přes intaktní rohovou vrstvu (6, 7). Aplikace samotné báze lidokainu v nízké koncentraci nebo lidokain-hydrochloridu v rozpuštěné podobě na intaktní kůži tedy nemá význam.

Lidokain jako lokální anestetikum.

Lidokain je lokální anestetikum se střední dobou účinku. Mechanismem účinku je blokáda napětově řízených sodíkových kanálů periferních neuronů (8). Využití je široké – **lidokain-hydrochlorid** se používá ve **stomatologii** (v injekci u svodné anestezie při operaci měkkých tkání s přísadou adrenalinu, v hydrogelu u povrchového znecitlivění sliznice dutiny ústní, např. při prořezávání zoubků u dětí), v **orofaryngologii** (pastilky v kombinaci s antiseptikem), **urologii** (hydrogel při katetrizaci) i v **proktologii** (rektální masti, gely a čípky při hemoroidech) (9). Lidokain ve formě hydrochloridu se zde využívá kvůli své rozpustnosti ve vodě. V injekcích i v topických přípravcích určených na sliznici se nejčastěji uplatňuje 2% koncentrace. **Lidokain** báze je oblíbený především v **ORL a stomatologii** (v 10% koncentraci v ušních kapkách pro znecitlivění bubínku před paracentézou (5) a v anestetizujícím spreji aplikovaném do dutiny ústní a hltanu k anestezii pro vyloučení zvracívého reflexu či k povrchové slizniční anestezii při endoskopických), využití nachází též v **dermatologii** jako krém, resp. emulgel k místnímu znecitlivění kůže před vpichem injekční jehly, před infiltrační anestezí sliznice, případně k lokální anestezii bércových vředů k usnadnění mechanického čištění lézí od nekrotické tkáně (9). Příkladem průmyslově vyráběného léčivého přípravku je krém a náplast EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetics by Astra Zeneca) obsahující eutektickou směs lidokainu a prilokainu, která je účinná i na neporušenou kůži (6). Lidokainové gely s anestetizujícím účinkem na kůži proto musejí být na podobné bázi, resp. přípravěny za vzniku eutektika. Lidokainový emulgel je

doporučován také k místnímu znecitlivění kůže před přiložením náplasti s obsahem kapsaicinu, která se používá k léčbě neuropatické bolesti. Gel se nanese na uvedené místo po dobu 1 hodiny, následně se na 30–60 minut nalepí kapsaicinová náplast (10). Použití v **oftalmologii** je možné, ale příliš se nevyužívá. V očních kapkách se uplatňují obě látky, jak lidokain báze, tak hydrochlorid, podle obsahu dalších pomocných látek, např. druhu konzervačních přísad (11).

Lidokain jako antiarytmikum. Lidokain blokuje výhradně sodíkové kanály aktivované i inaktivované. Při jeho použití dochází k prodloužení diastoly a tím k prodloužení času potřebného pro zotavení myokardu (8). Celková denní dávka u dospělého by neměla překročit 3 mg/kg. Podává se jako bolus nebo opakovaně po kardioverzi při fibrilaci do návratu perfuze (2). Lidokain se aplikuje při komorových arytmiích intravenózně.

Méně známé je využití **lidokainu jako anti-epileptika** při protražovaných či opakovaných epileptických záchvatech v dávkování 2,5 mg/min v kontinuální infuzi (2).

Zajímavé je uplatnění **lidokainu jako anti-migrenika** – intranazální podání při léčbě migrenózních bolestí hlavy, kdy se popisuje rychlá úleva až u 55 % pacientů. Aplikuje se 0,5 ml 4% roztoku lidokainu v průběhu 30 s u ležícího pacienta (13).

Nežádoucí účinky, kontraindikace, interakce

Výskyt **nežádoucích účinků** závisí na typu použití lidokainu. Vyšší riziko jejich výskytu je v případech systémového podání, nanášení na rozsáhlejší plochy sliznic (katetry, vpravení do močového měchýře) nebo narušenou kůži. Při aplikaci na intaktní kůži je riziko výskytu nežádoucích účinků nižší. Při celkovém podání může lidokain způsobovat např. bradykardii, kardiovaskulární kolaps, hypotenzi, úzkostné stavy, kovovou pachutí v ústech, tinnitus, bronchospasmus, dyspnoe, při lokálním podání erytém, edém, přechodný pocit svědění či pálení v místě nanesení, příp. kontaktní dermatitidu, urtikárii. Relativní **kontraindikací** jsou těžké formy jaterního a ledvinového selhání. K **interakcím** dochází především na úrovni cytochromů, lidokain je biotransformován CYP 3A4, silní induktori aktivity CYP 3A4 zvyšují biotransformaci lidokainu.

Zpracování do léčivých přípravků

Zpracování se odvíjí především od chemické povahy substance a tím souvisejícího použití, resp. očekávaného účinku. **Lidokain-**

hydrochlorid se do topických přípravků na sliznici (roztoků či hydrogelů) i parenterálí rozpouští ve vodě, případně se přidávají další pomocné látky. **Lidokain** báze se zpracovává do roztoků, hydromastí, hydrogelů, hydrokrémů, lipofilních gelů, oleokrémů, případně mukoadhezivních orálních past apod. V našich podmínkách lze připravit především roztoky, hydromasti a hydrogely s vemulgovaným lidokainem, v zahraničí i další přípravky (4), pro jejichž magistraliter přípravu zatím nemáme v ČR k dispozici příslušné suroviny.

Roztoky

Díky povaze lidokainu báze nelze připravit čistě vodné roztoky, ale je zapotřebí přísada kosolventů, především pak makrogolů, etanolu, propylenglykolu, příp. dimethylsulfoxidu (DMSO). Roztok lidokainu 10% v DMSO se používá jako ušní kapky k znecitlivění bubínku před paracentézou. Daný přípravek vykazuje výrazný anestetizující účinek, je uveden v NRF (5) a v Německu nachází uplatnění jako náhrada Bonainova roztoku, který obsahuje kokain, fenol a mentol (5, 12). U nás brání použití momentální nedostupnost DMSO pro IPLP.

Makrogoly, etanol a propylenglykol se používají v kombinacích jako vehikula pro roztoky k aplikaci na sliznici dutiny ústní, hltanu apod. Lidokain je zde rozpuštěn ve vyšších koncentracích, obvykle 10%.

Hydrofilní masti

Z hydrofilních mastí přichází do úvahy mast makrogolová, jejímž základem je pevný a tekutý makrogol s přísadou propylenglykolu. Lidokain je v základu rozpuštěný a obvykle v 5% koncentraci. Mast není příliš vhodná k nanášení na některé sliznice z důvodu možné lokální iritace (4), poněvadž bezvodé makrogolové základy zejména nosní sliznici vysušují a dráždí.

Hydrogely a hydrokrémy

Hydrogely jsou formulovány jako roztoky lidokainu v DMSO zahuštěné deriváty celulózy. U nás se zatím nepoužívají. Pro účinnost lidokainu v hydrokrému je zapotřebí použití vyšší koncentrace léčiva, např. 15 % (4).

Hydrogely s vemulgovaným léčivem, emulgely

Systém je tvořen disperzí jemně rozptýlené lipofilní fáze s rozpuštěným lidokainem (eutektická směs) ve vysoké koncentraci (87 %) za přídavku etanolu a hydrofilní fázi s obsahem propylenglykolu; stabilizace je zajištěna

neiontovým tenzidem a karbomerem. Při odpovídající hodnotě pH se větší část lidokainu nachází v neionizované formě; penetrační poměr neionizované formy je 50x vyšší než formy ionizované. Čím koncentrovanější bude olejová fáze (zde eutektická směs s lidokainem), tím vyšší penetrační gradient je vytvořen a tím více látky penetruje přes rohovou vrstvu epidermis – proto je zde vhodný emulzní systém (6).

Lipofilní gely, oleokrémy

V lipofilních krémech a gelech je pro žádaný účinek opět nutné použít vyšších koncentrací lidokainu (15–30%) a nezřídka v kombinaci s dalšími lokálními anestetiky (tetrakain aj.) (4).

Mukoadhezivní orální pasty

Mukoadhezivní pasty déle přilnou k vlhké ústní sliznici a zajistí tak delší kontakt s léčivem. Základem bývají deriváty celulózy nebo karbomery. V literatuře (14) se uvádí koncentrace lidokainu 2%.

Příklady receptur vhodných pro magistraliter přípravu

Lidokainové magistraliter přípravky nacházejí uplatnění především tehdy, když nemáme k dispozici příslušné průmyslově vyráběné přípravky. Jedná se zejména o **lidokainový emulgel a lidokainovou makrogolovou mast**. Přípravky vykazují po aplikaci na určené partie žádaný lokálně anestetický efekt. Další přípravky, které přicházejí do úvahy, mohou být připraveny, až budou pro IPLP k dispozici další suroviny (např. DMSO).

1. Lidokainový emulgel 5%

Lidocaini gelatum 5%

Rp.	
Lidocaini	5,0
Thymoli	0,6
Ethanolii 96%	15,0
Polysorbati 80	
Sorbitani oleatis	aa 0,4
Carbomeri	0,8
Propylenglycoli	5,0
Trometamoli	2,0
Aq. purif.	ad 100,0
M. f. gelat.	

Přípravek nalézá využití hlavně k nanesení na kůži před aplikací náplasti s kapsaicinem, případně jej lze použít k místnímu znecitlivění kůže

před vpichem injekční jehly, kdy se doporučuje použití okluzivního obvazu.

K vytvoření vyhovující receptury lidokainového emulgelu se nechali autoři příspěvku inspirovat různými recepturami ze zahraničí (4). Jasným předpokladem byla nutnost použití báze lidokainu a vzniku eutektické směsi s rozpuštěným lidokainem. Jako první byla vyzkoušena kombinace lidokainu s levomentholem, ale vzniklý gel po úpravě pH obsahoval viditelné částičky vysráženého léčiva a nevykazoval uspokojivý anestetizující účinek. Nejvíce inspirativním se stalo složení obsahující tymol a etanol (6), na jehož základě byl formulován předložený předpis.

Lidokainový emulgel je tvořen vodnou a olejovou fází. Olejová fáze obsahuje eutektickou směs lidokainu a tymolu, vodná pak etanol a propylenglykol. Olejová fáze je jemně rozptýlena ve vodné a emulzní systém je stabilizován neiontovým směsným emulgátorem (polysorbátem 80 a sorbitan-oleátem) a karbomerem. Hodnota pH přípravku je 8, což zajistí, že více než 50 % lidokainu se nachází v neionizované formě. Propylenglykol zvyšuje rozpustnost lidokainu a má i vliv na jeho penetraci přes rohovou vrstvu. Etanol byl použit z důvodu výraznějšího snížení bodu tání lidokainu v kombinaci s tymolem, tento vliv byl již dříve prokázán a popsán v odborné literatuře (6). Navíc není třeba při použití této kombinace vyššího množství thymolu k lidokainu, než by tomu bylo v případě, že by se etanol nepoužil. Zde ani po následné úpravě pH nedochází ke krystalizaci lidokainu v hotovém gelu. Trometamol je zásaditě reagující látka, která slouží k úpravě pH na hodnotu 8. Bez jeho přidávku sice dochází k tvorbě gelu, protože lidokain reaguje alkalicky, avšak výsledná hodnota pH je 6,6–7,4.

Přípravek je stejnorodý, bílý až slabě nažloutlý, hladký, lesklý gel, slabého pachy po thymolu. Obsahuje 5 % lidokainu.

Postup přípravy: Lidokain se společně s thymolem roztírají ve třence do vzniku téměř čiré tekutiny. Přidá se etanol 96% a ve směsi se rozpustí polysorbát 80 a sorbitan-oleát (Span 80). V druhé třence se rozdrobní karbomer, pečlivě se rozetře s propylenglykolem, po částech se přidává čištěná voda asi do hmotnosti 70 g, až vznikne viskózní mírně zakalená tekutina. V disperzi se rozpustí trometamol, čímž dojde k vytvoření gelu a posunu pH do oblasti kolem 9. Gel se po částech, vždy za důkladného promíchávání, přidává k roztoku směsi eutektika, etanolu, propylenglykolu a emulgátorů. Doplní

se čištěnou vodou do předepsaného množství a zkontroluje se pH, které by mělo nabývat hodnot 8–8,3.

Hotový emulgel se adjustuje do polypropylenového kelímku nebo skleněné širokohrdlé lékovky. Uchovává se při teplotě místnosti, chráněn před světlem. Přípravek je protimikrobně chráněn přítomností thymolu a etanolu. Doporučená doba použitelnosti jsou 3 měsíce.

2. Lidokainová makrogolová mast 5%

Lidocaini unguentum hydrophilicum 5%

Rp.	
Lidocaini	5,0
Propylenglycoli	25,0
Macrogoli 300	40,0
Macrogoli 4000	30,0
M. f. ung.	

Předpis vychází z údajů v zahraniční literatuře (15), je však použit makrogol 300 namísto původního makrogolu 400. Lidokain se ve směsi makrogolů a propylenglykolu bez problémů rozpouští, ani při dlouhodobějším uchovávání není patrná krystalizace. Mast je stejnorodá, bílá, hladká, vodou snadno smývateľná. Natírá se v tenké vrstvě na kůži.

Postup přípravy: Oba druhy makrogolů se smísí a roztaví na vodní lázni, přidá se propylenglykol, odstaví se, ve směsi se rozpustí lidokain a vymíchá se do vychladnutí. Adjustuje se např. do polypropylenového kelímku. Uchovává se při teplotě místnosti, chráněn před světlem. Neobsahuje protimikrobní přísady, mast je bezvodá a obsažené složky vykazují vlastní protimikrobní efekt. Doporučená doba použitelnosti jsou minimálně 3 měsíce.

Závěr

Lidokain a lidokain-hydrochlorid lze díky jejich dostupnosti použít pro magistraliter přípravu léčivých přípravků. Lidokain-hydrochlorid se používá spíše ve vodných roztocích k aplikaci intravenózní a někdy též na sliznici v roztoku či v hydrogelu samostatně, nebo v kombinacích s dalšími léčivy. Pro použití na kůži je nevhodný, jelikož nevykazuje žádaný anestetizující efekt. Lidokain ve formě báze nachází uplatnění častěji, při správném zpracování vykazuje v přípravcích anestetizující efekt i při nanášení na neporušenou kůži – příkladem mohou být prezentované předpisy na lidokainový emulgel a lidokainovou makrogolovou mast.

Literatura

1. Borovanský A, Beneš L. Farmaceutická chemie (Farmakochemie) II. Léčiva s účinkem na centrální (2. část) a periferní nervový systém. 1. vyd. Brno: Ediční středisko VFU v Brně 1999: 234.
2. Ščigel V. Lokální anestezie v praxi zubního lékaře. 2., dopl. a přeprac. vyd. Praha: Quintessenz 2011.
3. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. Drug information handbook for dentistry. 15th ed. Ohio: Lexi-Comp: 2009: 2223 p.
4. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Lidocain_Haut.pdf [cit. 2011-08-15].
5. Deutscher Arzneimittel-Codex (DAC) 2007/Neues Rezeptur-Formularium (NRF). Band I–III. Pharmazeutischen Laboratorium des NRF. Eschborn: Govi-Verlag und Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2007.
6. Lisheng Kang, Jun HW, Mani N. Preparation and characterization of two-phase melt systems of lidocaine. International Journal of Pharmaceutics 2001; 222: 35–44.
7. Lisheng Kang HW Jun, McCall JW. Physicochemical studies of lidocaine–menthol binary systems for enhanced membrane transport. International Journal of Pharmaceutics 2000; 206: 35–42.
8. Katzung, BG. Základní a klinická farmakologie. 8. vyd., 2. české. Jinočany: Nakladatelství H&H 2006: 1106.
9. Mikro-verze AISLP – Automatizovaný informační systém léčivých přípravků. [CD-ROM]. Ver. ČR 2011.1 pro MS Windows platná k 1. 1. 2011. Praha, 2011.
10. Astellas Pharma Europe B. V. Souhrn údajů o přípravku Qutenza náplast. 5-2009. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000909/WC500040453.pdf [cit. 2011-08-15].
11. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Lidocain_Auge.pdf [cit. 2011-08-15].
12. Sklenář Z. Ušní kapky připravované magistraliter a příklady vyráběných přípravků pro ušní hygienu. Prak Lékáren 2007; 3(5): 215–217.
13. Maizels M, Scott B, Cohen W, Chen W. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. JAMA 1996; 276(4): 319–321.
14. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/fileadmin/nrf/pdf/1-Lidocain_Mund.pdf [cit. 2011-08-15].
15. Wetenschappelijke Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp), Unguentum Lidocaini 5% FNA. In: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (Hrsg. und Verlag), Formularium der Nederlandse Apothekers, Den Haag 1999: 438.

PharmDr. Zbyněk Sklenář, Ph.D.

Farmakologický ústav 1. LF UK, Praha
Albertov 4, 128 00 Praha 2
zbynek.sklenar@gmail.com

Petr Dítě et al.:

FARMAKOTERAPIE V GASTROENTEROLOGII

Farmakoterapie patří v medicíně stále mezi tzv. ars medici. V posledních letech jsme svědky zavádění a využívání nových diagnostických metod v gastroenterologické praxi. Tyto nové metody umožňují často nejen upřesnit diagnózu řady chorob, ale následně také volit efektivní a přitom cílené farmakoterapeutické přístupy. V gastroenterologii má farmakoterapie mezi léčebnými metodami zásadní podíl. Proto vznikla i potřeba zpracovat farmakoterapeutické principy jak u chorob obecně známých, tak u stavů v gastroenterologické praxi méně častých, jako jsou některé nemoci pankreatu nebo neuroendokrinní nádory. Monografie je výběrem některých okruhů farmakologické léčby v gastroenterologii a je určena gastroenterologům, internistům, geriatrům i praktickým lékařům.

Galén, 2011, 262 s., ISBN 978-80-7262-704-2

Objednávejte na: Galén, spol. s r.o., Na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, tel. 257 326 178, fax 257 326 170,
e-mail: objednavky@galen.cz



www.galen.cz