ОБЗОРИ
REVIEWS

ЕРИЗИПЕЛ – ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИЕТО И ПРОФИЛАКТИКАТА

К. Семкова, И. Юнгарева и С. Марина
Клиника по дерматология и венерология, УМБАЛ „Александровска" – София

ERYSIPELAS – TENDENCIES IN TREATMENT AND PROPHYLAXIS

K. Semkova, I. Yungareva and S. Marina
Clinic of Dermatology and Venereology, "Aleksandrovska" Hospital – Sofia

Резюме:

Еризипелът е повърхностен, инфекциозен дермо-хиподермит, който се причинява главно от стрептококи от група А и по-рядко от други микроорганизми. Стандартният подход на лечение е емпирично приложение на пеницилини, но при резистентност или свръхчувствителност могат да се използват макролиди, флуорохинолони или гликопептиди. Съвременните тенденции са за редуциране продължителността на антибиотичното лечение и за провеждане на терапията в амбулаторни условия. Еризипелът рецидивира при една трета от пациентите и всеки епизод е свързан с локално увреждане на тъканите и на лимфните съдове. Антибиотичната профилактика с интрамускулен пеницилин е ефективен и безопасен метод за намаляване на рецидивите при пациенти с подлежащи рискови фактори за развитие на рецидив.

Ключови думи: еризипел, пеницилини, профилактика на еризипела

Адрес за кореспонденция: *Д-р Кристина Семкова, Клиника по дерматология и венерология, УМБАЛ „Александровска", ул. „Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София, e-mail: kristina_semkova@yahoo.com*

Summary:

Erysipelas is a superficial infection of the dermis and hypodermis. The main etiological agent are group A streptococci, but other bacterial species could also be involved, albeit rarely. The standard therapeutic approach is empirical application of penicillins, but macrolides, quinolones and glycopeptides could be used as well in case of resistance or hypersensitivity. The current tendencies include reduction of antibiotic treatment duration and out-patient management of the disease. Erysipelas recurs in one third of all patients and every new episode results in local damage of tissues and lymph vessels. Antibiotic prophylaxis with intramuscular penicillin is effective and safe method to reduce the number and frequency of recurrences in patients with known underlying risk factors.

Key words: erysipelas, penicillins, prophylaxis of erysipelas

Address for correspondence: *Kristina Semkova, M. D., Clinic of Dermatology and Venereology, "Aleksandrovska" Hospital, 1, Sv. G. Sofiiski Str., Bg – 1431 Sofia, e-mail: kristina_semkova@yahoo.com*

Еризипелът е инфекциозно заболяване на кожата – остър, повърхностен дермо-хиподермит, който се причинява главно от стрептококи от група А и по-рядко от други микроорганизми. Засяга предимно възрастни пациенти или пациенти с подлежащи рискови фактори. Клинично се представя с ограничен еритемо-едем с ясно очертани граници, повишена локална температура и системна грипоподобна симптоматика. Като по-особени форми на заболяването се

описват хеморагичен, булозен и булозно-хеморагичен еризипел.

Еризипелът най-често се причинява от β-хемолитични стрептококи от група А (обикновено Streptococcus pyogenes), по-рядко от стрептококи от други групи и в единични случаи от други бактерии, като Haemophilus influenzae, Pasteurella multocida, Vibrio и др. Асоциацията с различни микроби е в резултат на фиксиращата роля на местното възпаление [1]. Ролята на стафилококите в етиологията на заболяването остава неясна. Те се откриват главно при булозните форми и при наличие на гноен ексудат, като понастоящем се приема, че се отнася за суперинфекция, но не може да се изключи и евентуална патогенетична роля в развитието на процеса [20].

Бактериологичната диагностика на еризипела е трудна и стандартните методи са с ниска чувствителност, поради което не се прилагат рутинно [24]. Антибиотичното лечение се започва емпирично с пеницилини според най-честия етиологичен причинител и съответния болничен протокол. Настоящите тенденции са за редуциране продължителността на антибиотичното лечение и за терапевтично повлияване в амбулаторни условия.

Системно лечение

Преди дефинирането на еризипела като инфекциозно заболяване и въвеждането на пеницилиновите препарати в медицинската практика еризипелът е лекуван с множество средства – еризипелен антитоксин, антибактериален серум, ултравиолетово облъчване, рентгеново облъчване, студен магнезиев сулфат, сулфонамиди, пронтилин, „противовирусен крем", студени и топли компреси [18]. Съвременното лечение на еризипела е изключително със системно приложение на антибиотици.

β-лактами (пеницилини и цефалоспорини)

Пеницилиновите антибиотици са златният стандарт в лечението на еризипела. Benzylpenicillin и Phenoxymethylpenicillin са предпочитано средство на избор, тъй като имат ниска минимална инхибиторна концентрация за стрептококите, висока чувствителност при повечето стрептококови заболявания и нисък потенциал за селектиране на резистентни стрептококови щамове [22].

Различните автори прилагат различни схеми на лечение според теглото и бъбречната функция на пациента, епидемичната обстановка, болничния протокол и личния си опит. При хоспитализация се препоръчва да се започне лечение с Penicillin G i.v. в доза 12-20 mln.UI дневно за 5-10 дни. След стабилизиране на пациента и купиране на системните симптоми може да се премине към лечение per os с друг пеницилинов препарат [15]. Мускулното приложение на пеницилин е ефективна алтернатива при пациенти, при които интравенозното приложение е противопоказано [28]. Zeglaoui et al. сравняват i.m. приложение на комбинация Benzylpenicillin и Procain penicillin (2 mln. UI x 2 пъти дневно) с i.v. приложение на Benzylpenicillin (4 mln. UI x 6 пъти дневно), като получават сравними терапевтични резултати в двете групи по отношение на време и ефективност на овладяване на инфекциозния процес, локални усложнения и неуспех на лечението.

При леки форми на еризипел, които позволяват лечение в амбулаторни условия, може да се започне с перорален Amoxicillin 3-4.5 g дневно за 10-14 дни.

Приложението на монотерапия с класически пеницилини обаче се ограничава от възможността за нестрептококова бактериална генеза, както и при обширен фокус на инфекция, пеницилинова алергия и дискомфорт за пациента от инжекционна терапия. Тези фактори налагат въвеждане на алтернативно или допълващо лечение.

β-лактами с по-широк антибактериален спектър (Oxacillin, Cloxacillin, Amoxicillin – клавуланова киселина; цефалоспорини) са показани при изолиране на Staphylococcus aureus или друг причинител, както и при незадоволителен резултат от инициалната терапия с Penicillin. Тяхното приложение е оправдано като резервни антибиотици, предимно при често рецидивиращите форми на еризипела [1].

Corwin et al. сравняват ефективността на Cefazolin i.v. 2 g веднъж дневно, приложен в болнични и в амбулаторни условия, като резултатите се сходни, но предпочитанията на пациентите са за амбулаторно лечение [9]. Други автори препоръчват Cefazolin 2 g веднъж дневно с Probenecid 1 g p.o., като в рандомизирано сравнително проучване посочената комбинация показва сходна ефективност с монотерапия с Ceftriaxone 2 g веднъж дневно i.v. [10, 16].

Макролиди, линкозамиди и стрептограмини

Макролидите са първо средство на избор при пеницилинова свръхчувствителност, но не се препоръчват като първа линия на лечение за всички пациенти, поради развитието на стрепто-

кокова резистентност. Erythromycin се прилага в доза от 4 x 500 mg дневно p.o. за 5-10-14 дни. Генетичната резистентност на Streptococcus pyogenes към еритромицина достига до над 50% в някои европейски държави и се повишава паралелно с повишаване употребата на антибиотика. Стрептококите с M фенотип на резистентност дават кръстосана реакция и с някои по-нови макролиди, като Roxythromycin и Clarythromycin [8].

Проспективно проучване, проведено във Франция, сравнява ефикасността на Roxythromycin 2 x 150 mg дневно p.o. с Penicillin 8 x 2.5 mln.UI дневно i.v., последван от 6 mln.UI дневно p.o. Резултатите показват, че перорално приет Roxythromycin е ефективно лечение за пациенти с еризипел и има сходен профил на безопасност и поносимост с пеницилин [7].

Друго френско проучване сравнява Pristinamycin 3 x 1 g p.o. дневно с комбинацията Benzylpenicillin 6 x 3 mln.UI i.v. дневно до достигане на апирексия, последвано от Phenoxymethylpenicillin 3 x 2 mln.UI p.o. дневно. Сходните терапевтични резултати, нежелани лекарствени реакции и поносимост позволяват Pristinamycin да се прилага като перорална алтернатива на началното инжекционно лечение при подходяща епидемиологична обстановка [6].

Използването на Clindamycin е ограничено поради сериозните странични ефекти (гастроинтестинални смущения и псевдомембранозен колит), но той може да се прилага при изолиране на стрептококи с M фенотип на резистентност, тъй като те са чувствителни на линкозамиди [15].

Гликопептиди и липопептиди

Тези групи антибиотици са ефективни спрямо Streptococcus pyogenes, но парентералният път на приложение и високата им цена ограничават практическото им приложение. Те не превъзхождат β-лактамите и макролидите нито по отношение на антибактериална активност, нито по фармакокинетични показатели и са запазени за лечение на инфекции с MRSA. Vancomycin и Daptomycin имат сходен терапевтичен ефект при пациенти с еризипел [23].

Нови флуорохинолони

Ефикасността на флуорохинолоните е сравнима с тази на рутинно прилаганите антибиотици при инфекциите на кожата и меките тъкани [17]. Levofloxacin се приема както като добра, но скъпа алтернатива на β-лактамите, така и като резервен антибиотик в случай на пеницилинова алергия. Някои автори го прилагат като първи избор поради възможността за перорално приложение и прием веднъж дневно. Hepburn et al. сравняват 5-дневен с 10-дневен курс на приложение на Levofloxacin при пациенти с неусложнен еризипел. Степента на излекуване е 98% както в групата на лечение с 10 дни хинолон, така и в групата на лечение с 5 дни хинолон плюс 5 дни плацебо [17].

Moxifloxacin 400 mg веднъж дневно i.v. с преминаване на p.o. при първоначално овладяване на инфекцията дава една и съща терапевтична и клинична ефикасност с Amoxicillin/клавуланова киселина 3 x 1000 mg/ 200 mg i.v./p.o. при пациенти с усложнен еризипел [25]. По-оптималният режим на дозиране и съответната по-висока степен на придържане към лечението от страна на пациента дават предимство на Moxifloxacin при усложнени и тежки инфекции на кожата и меките тъкани.

Linezolid

Linezolid е единствен представител на нова група антибиотици, наречени оксазолидинони. Той е относително безопасен при краткосрочен прием, подходящ при пациенти с бъбречни и чернодробни нарушения, с широк спектър на активност, във форма за перорален прием и по-ефикасен от Vancomycin и Daptomycin при лечение на мекотъканни и кожни инфекции [14]. Сравнително проучване на Linezolid, Vancomycin и Flucloxacillin показва, че при ендемична бактериална резистентност над 24.1%, при MRSA и при пациенти с тежки подлежащи заболявания и венозен път инициалното емпирично лечение с Linezolid е с най-висока ценова ефективност в болнични условия [27].

ДОПЪЛВАЩА ТЕРАПИЯ

Подходящата антибиотична терапия е достатъчна за излекуване на еризипела, но допълването ù със средства, които намаляват локалното възпаление може да редуцира периода на лечение и хоспитализация, да предотврати усложнения от локално увреждане и да доведе до по-бързо облекчаване на пациента. Проучванията на допълващата терапия обаче не са достатъчни и сега тя не се препоръчва като рутинна практика.

Кортикостероиди

В рандомизирано, двойносляпо проучване Bergkvist и Sjöbeck [3] сравняват приложението на антибиотик в комбинация с Prednisolone (5-30 mg дневно по схема с намаляване на дозата за период от 8 дни) или плацебо при 112 пациенти с еризипел. Авторите съобщават за статисти-

чески значимо намаляване на времето за излекуване, скъсяване на периода на хоспитализация и на продължителността на антибиотичната терапия при пациентите на комбинирано лечение в сравнение с групата на плацебо. Добавянето на кортикостероид към терапията не е довело до повишаване на броя на нежеланите лекарствени реакции, до допълнителни усложнения или до промяна в модела и степента на поява на рецидиви при 1-годишно проследяване [4].

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

Няма единно становище в литературата по отношение на прибавянето на противовъзпалителни средства към антибиотичната терапия при еризипел. Консенсусът на Френското дерматологично дружество за лечение на еризипел не препоръчва приложението на НСПВС както поради липсата на доказано отношение към намаляване на възпалителните прояви, така и поради съобщения в литературата за евентуално потенциране на процеса и тригериране развитието на некротизиращ фасциит [15]. Според други автори добавянето на НСПВС подпомага лечебния процес. В проучване при 64 пациенти с целулит Dall et al. рандомизират пациентите в две групи – на монотерапия с антибиотик и на терапия с антибиотик и Ibuprofen 4 x 400 mg дневно p.o. за пет дни [11]. 82.8% от пациентите на антиинфламаторна терапия са показали ограничаване на признаците на възпаление в рамките на 1-2 дни, в сравнение със само 9.1% от групата на монотерапия с антибиотик. Общата продължителност на лечението до пълно обратно развитие на процеса е била 4-5 дни за всички пациенти от групата на комбинирана терапия, а при 30.3% от пациентите само на антибиотик лечението е продължило повече от 6 дни. Авторите не са наблюдавали нежелани лекарствени реакции, но ограниченият размер на проучването не позволява да се постулира и да се определи съотношението риск/полза от приложението на НСПВС при пациенти с еризипел.

При пациенти на дългосрочно лечение с НСПВС не се налага преустановяване на приема им при развитие на еризипел [15].

Антикоагуланти

Рискът за тромбоемболични венозни усложнения при еризипела е изключително нисък и не е оправдано приложението на системна антикоагулантна или перорална антиагрегантна терапия. Такава може да се започне само при рискови пациенти за ограничаване на опасността от развитие на дълбока венозна тромбоза [15].

Локално лечение

Локалното лечение на еризипела цели подпомагане на терапевтичния процес, но не може да се прилага самостоятелно. През острия период се препоръчват студени компреси с калиев перманганат. Локална антисептична и антибиотична терапия е показана само за саниране на входната врата, но не повлиява самата инфекция, тъй като еризипелът се развива на ниво дерма-хиподерма.

Критерии за хоспитализация и схема на лечение

Съвременните тенденции в световен мащаб са за амбулаторно и домашно лечение на пациентите, като няма ясно обособени критерии за хоспитализация. Първично болнично лечение се налага при диференциалнодиагностично съмнение, тежка обща симптоматика, усложнения или невъзможност за домашно проследяване. Вторична хоспитализация се налага при наличие на повишена температура на 72-рия час след инициране на терапия, поява на нови локални или системни симптоми, декомпенсация на подлежащо заболяване [6]. В случай че не се налага хоспитализация, пациентите могат да се лекуват или с интрамускулен антибиотик, който се прилага веднъж дневно и позволява ежедневно еднократно амбулаторно посещение [8], или с перорална алтернатива.

Схемата на лечение се определя индивидуално в зависимост от особеностите на всеки пациент (тегло, подлежащи заболявания, антибиотична поносимост), заболяването (форма, усложнения, поредност и честота на епизодите), както и от епидемичната болнична обстановка.

При първична хоспитализация се препоръчва започване на емпирично лечение с Penicilin G или цефалоспоринов антибиотик i.v./i.m. При постигане на постоянна апирексия може да се премине към перорален β-лактамен антибиотик до овладяване на локалните симптоми. Продължителността на лечението е между 5 и 20 дни в зависимост от тежестта на заболяването. Перорална инициална терапия е оправдана при леки и типични форми на еризипела.

При свръхчувствителност към β-лактамите се започва лечение с Pristinamycin, Clindamycin или флуорохинолони. В случай на непоносимост към макролидите може да се премине към гликопептиден антибиотик.

При изолиране на MRSA, екзацербация на състоянието или липса на подобрение трябва да се включи антибиотик с широк спектър и активност срещу MRSA (флуорохинолони, гликопептиди, Linezolid).

Профилактика на еризипела

Еризипелът рецидивира при 30% от пациентите за период от две до четири години [19]. Всеки епизод на еризипела е свързан с увреждане на лимфните съдове и създаване на подходящ терен за нов рецидив, което налага въвеждане на профилактика за превенция на трайно увреждане. Профилактиката на еризипела бива първична и вторична. Първичната профилактика включва овладяване на рисковите фактори със саниране на входната врата – дерматофитна инфекция на стъпалото, хроничен улкус или дерматоза; намаляване на теглото; лечение на лимфедем или венозна недостатъчност [12].

Вторичната профилактика се провежда с антибиотици след прекаран епизод на еризипел при пациенти с риск от развитие на рецидив поради подлежащи предразполагащи фактори. Тъй като основният патоген са стрептококи от гр. А, профилактиката се провежда дългосрочно с пеницилинов или макролиден антибиотик по схема. Повечето проучвания за антибиотична профилактика на еризипела са малки по обем и не са достатъчни за изготвяне на препоръки, поради което различните клиницисти следват различен подход.

През 1977 г. Черкасов първи въвежда два етапа в профилактиката на рецидивите – пълноценно етиопатогенетично лечение в острия стадий и приложение на депо-пеницилинов препарат извън общите прояви [2].

Duvanel et al. въвеждат профилактично приложение на Benzathinpenicillin 2.4 mln.UI i.m. на всеки три седмици за 1-6 месеца и наблюдават липса на рецидиви [13]. При мамектомирани пациентки с лимфедем на горните крайници степента на рецидивите е била 26% за една година при приложение на Benzathinpenicillin 2.4 mln.UI i.m. на всеки две седмици [26].

Kremer et al. предлагат схема с Erythromycin 2 x 250 mg дневно за 18 месеца с 0% честота на рецидиви в групата на лечение за периода на проследяване [21]. Макролидите са алтернатива на пеницилина при свръхчувствителност към β-лактами.

Българската школа е възприела своя схема на профилактика (табл. 1).

Трябва да се има предвид обаче, че ефектът от профилактиката е временен и се изчерпва при преустановяването ù. Нивата на рецидиви при пациенти, провеждащи профилактика, са между 6 и 26% [5]. Рецидивите могат да се дължат на липса на придържане към терапията от страна на пациента, резистентност към антибиотика, друг микробиологичен агент или недостатъчна тъканна концентрация на антибиотика, но най-често причините остават неясни [19, 26].

Таблица 1. Схема на профилактика, възприета в България

При чести рецидиви	Непрекъсната целогодишна профилактика с Benzacillin compositum в доза 1,2 mln.UI i.m. с интервал от 2 седмици през първите 6 месеца и след това на всеки 4 седмици за 2-3 год.
При отчетлива сезонност	Benzacillin compositum в доза 1,2 mln.UI i.m. с интервал от 2 седмици за 4 месеца годишно в продължение на 2 последователни години. Лечението започва един месец преди обичайното време на рецидивиране
При наличие на значителни остатъчни прояви	Benzacillin compositum в доза 1,2 mln.UI i.m. с интервал от 2 седмици за 4-6 месеца

Заключение

Съвременният подход в лечението на еризипела включва правилен избор на антибиотично средство за овладяване на острата инфекция и ефективна профилактика. При липса на показания за хоспитализация пациентите могат да провеждат терапията в амбулаторни условия, без това да компрометира ефикасността и безопасността. Вторичната профилактика с интрамускулно приложение на антибиотик е с доказана ефективност и приложението ù е препоръчително при пациенти с чести рецидиви или при наличие на рискови фактори за развитие на рецидив.

Библиография

1. Марина, С. Еризипел. Канд. дис., С., 1985.
2. Черкасов, В. Дис. док., М., 1977.
3. Bergkvist, P. I. et K. Sjöbeck. Antibiotic and prednisolone therapy of erysipelas: a randomized, double blind, placebo-controlled study. – Scand. J. Infect. Dis., 29, 1997, 377-382.
4. Bergkvist, P. I. et K. Sjöbeck. Relapse of erysipelas following treatment with prednisolone or placebo in addition to antibiotics: a 1-year follow-up. – Scand. J. Infect. Dis., 30, 1998, 206-207.
5. Bernard, P. Management of common bacterial infections of the skin. – Curr. Opin. Infect. Dis., 21, 2008, 122-128.
6. Bernard, P., O. Chosidow et L. Vaillant. Oral pristinamycin versus standard penicillin regimen to treat erysipelas in adults: randomised, non-inferiority, open trial. – BMJ, 325, 2002, 864.

7. B e r n a r d , P. et al. Roxithromycin versus penicillin in the treatment of erysipelas in adults: a comparative study. – Br. J. Dermatol., 127, 1992, 155-159.
8. C o r n a g l i a , G. et A. Bryskier. Macrolide Resistance of Streptococcus pyogenes. – In: Streptococcal pharyngitis. J. C. Pechère et E. L. Kaplan. (Eds.). Basel, Karger, 2004, 150-165.
9. C o r w i n , P. et al. Randomized controlled trial of intravenous antibiotic treatment for cellulitis at home compared with hospital. – BMJ, 330, 2005, 129.
10. C o x , V. C. et P. J. Zed. Once-daily cefazolin and probenecid for skin and soft tissue infections. – Ann. Pharmacother., 38, 2004, 458-463.
11. D a l l , L. et al. Rapid resolution of cellulitis in patients managed with combination of antibiotic and anti-inflammatory therapy. – CUTIS, 75, 2005, 177-180.
12. D u p u y , A. et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. – Br. Med. J., 318, 1999, 1591-1594.
13. D u v a n e l , T. et al. Prophylactic antibiotics in erysipelas. – Lancet, 15, 1985, 1401.
14. F a l a g a s , M. E., I. I. Siempos et K. Z. Vardakas. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. – Lancet Inf. Dis., 8, 2008, 53-66.
15. F r e n c h Society of Dermatology. Consensus conference: management of erysipelas and necrotizing fasciitis. – Ann. Dermatol. Venereol., 128, 2001, 463-482.
16. G r a y s o n , M. L. et al. Once daily IV cephazolin plus oral probenecid is equivalent to once daily IV ceftriaxone plus oral placebo for the treatment of moderate to severe cellulitis. – Clin. Infect. Dis., 34, 2002, 1440-1448.
17. H e p b u r n , M. J. et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. – Arch. Intern. Med., 164, 2004, 1669-1674.
18. H o y n e , A., A. Wolf et L. Prim. Fatality rates in the treatment of 998 erysipelas patients. – J. Am. Med. Ass., 113, 1939, 2279-2281.
19. K o s t e r , J. B., B. J. Kullberg et J. W. van der Meer. Recurrent erysipelas despite antibiotic prophylaxis: an analysis from case studies. – Neth. J. Med., 65, 2007, 89-94.
20. K r a s a g a k i s , K. et al. Bullous erysipelas: clinical presentation, staphylococcal involvement and methicillin resistance. – Dermatology, 212, 2006, 31-35.
21. K r e m e r , M. et al. Long-term antimicrobial therapy in the prevention of recurrent soft-tissue infections. – J. Infect., 22, 1991, 37-40.
22. M a c r i s , M. H. et al. Studies of the continuing susceptibility of group A streptococcal strains to penicillin during eight decades. – Pediatr. Infect. Dis. J., 17, 1998, 377-381.
23. P e r t e l , P. E. et al. The efficacy and safety of daptomycin vs.vancomycin for the treatment of cellulitis and erysipelas. – Int. J. Clin. Pract., 63, 2006, 368-375.
24. S t e v e n s , D. L. et al. Practice guidelines for the management of skin and soft tissue infections. – Clin. Infect. Dis., 41, 2005, 1373-1406.
25. V i c k - F r a g o s o, R. et al. Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections. – Infection, 37, 2009, 407-417.
26. V i g n e s , S. et A. Dupuy. Recurrence of lymphoedema-associated cellulitis (erysipelas) under prophylactic antibiotherapy: a retrospective cohort study. – JEADV, 20, 2006, 818-822.
27. V i n k e n , A. et al. Economic evaluation of linezolid, flucloxacillin and vancomycin in the empirical treatment of cellulitis in UK hospitals: a decision analytical model. – J. Hosp. Infect., 49, 2001, Suppl. A, S13-24.
28. Z e g l a o u i , F. et al. Intramuscular bipenicillin vs. intravenous penicillin in the treatment of erysipelas in adults: randomized controlled study. – JEADV, 18, 2004, 426-428.

Постъпил за печат на 12 май 2011 г.