

Tuhosť aorty zvyšuje centrálny aortový tlak u pacientov s hypertenziou

J. Bulas¹, M. Potočárová¹, J. Murín¹, A. Šimková¹, I. Janiga²

¹ I. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednostka doc. MUDr. Soňa Kiňová, PhD.

² Slovenská technická univerzita Bratislava, Slovenská republika, dekan prof. Ing. Lubomír Šóoš, PhD.

Súhrn: *Úvod:* Zvýšená tuhosť aorty je jedným z predklinických ochorení kardiovaskulárneho systému a je definovaná patologicke zvýšenou rýchlosťou karotidofemorálnej pulzovej vlny v aorte (PWV_{Ao}). S cieľom zistiť základné charakteristiky centrálnej hemodynamiky a prípadne ozrejmiť vzťah centrálného systolického tlaku k tuhosti aorty, sme realizovali merania rýchlosti pulzovej vlny a augmentačného indexu v skupine pacientov s liečenou hypertenziou. *Súbor a metódy:* Vyšetřili sme súbor 68 neselektovaných pacientov s hypertenziou liečenou kombináciou antihypertenzív (priemerne 3,4 lieku na pacienta). Tuhosť artérií bola vyšetřovaná prístrojom Arteriograph-Tensiomed, ktorý na oscilometrickom princípe, manžetou, sníma pulzovú krivku na a. brachialis. Meria hodnoty krvného tlaku na ramene, rýchlosť pulzovej vlny v aorte, augmentačný index, centrálny systolický tlak a časové indexy srdcového cyklu. *Výsledky:* Zistili sme významnú závislosť centrálného aortového tlaku a augmentačného indexu od rýchlosti šírenia pulzovej vlny v aorte (tuhosti aorty). Tieto závislosti sa preukázali aj napriek aktuálnej antihypertenzívnej liečbe s využitím kombinácie viacerých antihypertenzív, pričom časť pacientov (23 osôb) užívala aj donory kyslíčnika dusnatého (nitráty a molsidomín). *Záver:* Merania parametrov centrálnej hemodynamiky, ako sú augmentačný index a centrálny systolický tlak, alebo meranie tuhosti aorty a odvodených indexov, umožňujú lepšie odhadnúť zaťaženie ľavej komory srdca a vyhodnotiť efekt antihypertenzívnej liečby; ich využívanie v širšej klinickej praxi pri hodnotení účinnosti liečby by mohlo priaznivo ovplyvniť prognózu pacientov s hypertenziou.

Kľúčové slová: tuhosť aorty – rýchlosť pulzovej vlny v aorte – centrálny aortový tlak – augmentačný index – predklinické kardiovaskulárne ochorenia

Aortic stiffness increases central aortic pressure in patients with hypertension

Summary: *Introduction:* Increased aortic stiffness belongs into the category of preclinical cardiovascular diseases. It is defined by pathologically increased velocity of carotido-femoral pulse wave velocity (PWV_{Ao}). In the group of treated hypertensive patients we measured the aortic pulse wave velocity and augmentation indices with the aim to define some parameters of central hemodynamics and to search for a relationship among them and the central aortic blood pressure. *Patient and methods:* We examined a group of 68 nonselected patient with arterial hypertension treated by combination therapy (mean of 3.4 drugs per patient). The arterial stiffness was measured using the Arteriograph-TensioMed, an equipment based on oscillometric principle, detecting the shape of brachial artery pulse by blood pressure cuff. It gives the values of brachial blood pressure, aortic pulse wave velocity, augmentation index, central systolic blood pressure and time indices of heart cycle. *Results:* We found a significant correlation of central aortic pressure and augmentation indices to aortic pulse wave velocity (aortic stiffness). These relationships were present despite the ongoing antihypertensive therapy with combination of drugs, as a matter of fact, a part of patients (23 persons) were treated by NO donors (nitrates and molsidomine). *Conclusion:* Measurements of central hemodynamic parameters as the augmentation index, central systolic blood pressure or aortic stiffness and indices derived, enable us to better estimate the load of the left ventricle and more precisely evaluate the efficiency of the antihypertensive therapy; their usage in the evaluation of antihypertensive therapy in a broader clinical practice, could improve prognosis of patients with arterial hypertension.

Key words: aortic stiffness – pulse wave velocity – central aortic blood pressure – augmentation index – preclinical cardiovascular diseases

Úvod

Tuhosť aorty ovplyvňuje centrálnu hemodynamiku a prácu srdca. Pri štandardnom prístupe k pacientom s hypertenziou je cieľom dosiahnuť odporúčané cieľové hodnoty krvného tlaku, pričom sa predpokladá, že dosiahnutím nižších hodnôt TK vzniknú lepšie podmienky pre systolickú prácu ľavej komory a priaznivé ovplyvnenie celkovej práce srdca [1].

Cyklická záťaž srdca pri generovaní tepového objemu je priamo závislá na elasticite aorty, ktorá sa nárazom tepového objemu dilatuje, absorbuje vyvrhnutý systolický objem z ľavej komory, a počas diastoly sa postupne vracia na pôvodný rozmer, čím sa spolupodieľa na postupnom prevode pulzového toku krvi na plynulejší dopredný pohyb krvi zabezpečujúci perfúziu tkanív na periférii [2].

Vyvrhnutie krvi do aorty iniciuje primárnu tlakovú vlnu, ktorá sa postupne šíri aortou k odstupom ciev, bifurkácii a k arteriolám. So vzdialenosťou od srdca sa menia vlastnosti steny aorty a mení sa aj jej priemer. Od prevažne elastickej centrálnej časti aorty sa smerom do periférie zvyšuje zastúpenie buniek hladkých svalov v médií, s odstupmi tepien dochádza aj k zužovaniu jej priemeru [2,3]. Iničiálna tla-

ková vlna sa rýchle šíri do periférie, kde sú podmienky pre odraz tlakovej vlny späť k srdcu, a vzniká sekundárna (odrazená) tlaková vlna. Rýchlosť pulzovej vlny je tým vyššia, čím je tuhosť steny aorty vyššia. Tuhosť aorty je odvodzovaná z rýchlosti šírenia karotido-femorálnej pulzovej vlny v aorte (Aortic Pulse Wave Velocity – PWV_{Ao}), ktorá je považovaná za zlatý štandard, ak je priamo meraná z jedného simultánneho pulzu na krku a v inguine dvomi piezoelektrickými snímačmi; táto metodika je však technicky aj metodicky pomerne náročná [3,4]. Z novších technológií sa uplatňujú prístroje, ktoré využívajú manžetu tlakomera ako snímač pulzovej krivky, a ktoré okrem merania tlaku registrujú aj charakteristiky krivky s potrebnými parametrami pre hodnotenie rýchlosti pulzovej vlny, prípadne augmentačného indexu a centrálného aortového tlaku [5–7].

Na základe klinických štúdií bola rýchlosť šírenia pulzovej vlny v aorte zaradená do skupiny predklinických kardiovaskulárnych ochorení, ktoré majú vyššiu výpovednú silu v zmysle negatívnej prognózy než ktorýkoľvek štandardný rizikový faktor [8].

Potrebu venovať pozornosť predklinickým zmenám kardiovaskulárneho systému zdôraznili aj odporúčania ESC/ESH z roku 2003 a 2007 [8,9] spolu so zvýraznením významu stanovovania centrálného aortového tlaku, ktorý má tiež prognostický význam z hľadiska kardiovaskulárneho rizika [10,11]. Za optimálnu hodnotu je považovaná rýchlosť pulzovej vlny menej ako 7 m/s, rýchlosť PWV_{Ao} nad 12 m/s je považovaná za hranicu pre prítomnosť predklinického kardiovaskulárneho ochorenia (patologicky zvýšenú tuhosť aorty). Vyššia rýchlosť pulzovej vlny v aorte môže zvýšiť systolický tlak, generovaný ľavou komorou, o hodnotu tlaku, ktorú pri naša odrazená tlaková vlna z vetvenia aorty a z periférie artériového riečiska. Ak sa táto odrazená vlna vráti k srdcu veľmi skoro, dochádza k zvýšeniu centrálného systolického tlaku ešte

počas včasnej systoly, a táto augmentácia systolického tlaku priamo zvyšuje záťaž ľavej komory. Ak je aorta elastická, odrazená tlaková vlna dorazí k srdcu neskôr a zvýši hodnotu tlaku najmä v diastole, čím prispieva k zlepšeniu perfúzie myokardu počas diastoly. Elasticita aorty klesá s vekom, augmentačný index sa zvyšuje najmä do 55–60 rokov, potom už jeho závislosť na veku dosahuje určité plateau [12,13]. Zatiaľ čo zvýšená rýchlosť pulzovej vlny v aorte svedčí pre jej pokročilé štrukturálne zmeny a terapia dokáže tieto zmeny nanajvýš spomaliť, analýza tvaru pulzovej vlny a jej časových charakteristík odráža funkčné a štrukturálne zmeny skôr v malých periférnych artériách, ktoré sú tiež súčasťou artériového riečiska, ktoré sa však dajú zmeniť terapiou v priebehu týždňov až mesiacov [14]. Analýza tvaru artériovej krivky, stanovenie centrálného aortového tlaku, augmentačného indexu spolu s rýchlosťou pulzovej vlny v aorte umožňuje lepšie popísať hemodynamiku a má lepšiu prediktívnu hodnotu rizika kardiovaskulárnych komplikácií, než samotná amplitúda krvného tlaku, alebo ako krvný tlak nameraný na ramene [15]. Na dôležitosť centrálného krvného tlaku pre kardiovaskulárnu prognózu poukázali výsledky štúdie CAFE [16], ktorá dokázala, že lieky, ktoré dokázali znížiť centrálny systolický tlak, zlepšujú prognózu pacientov. S rozvojom nových technológií sa merania PWV_{Ao} a centrálného krv-

Tab. 1. Základná charakteristika súboru.

počet [n]	68
z toho mužov	23
z toho žien	45
vek [roky]	67 ± 9
výška [cm]	167 ± 9
hmotnosť [kg]	80 ± 15
BMI [kg/m²]	29 ± 4
BSA [m²]	1,9 ± 0,2
tlak krvi [mm Hg]	131 ± 14/78 ± 8

ného tlaku stávajú čoraz dostupnejšie v rutinej praxi, nielen v špecializovaných výskumných laboratóriách [7,17].

S cieľom zistiť základné charakteristiky centrálnnej hemodynamiky a prípadne ozrejmiť vzťah centrálného systolického tlaku k tuhosti aorty, sme realizovali merania rýchlosti pulzovej vlny a augmentačného indexu v skupine pacientov s liečenou hypertenziou.

Súbor a metódy

Globálnu tuhosť aorty sme vyšetrovali metódou analýzy tvaru pulzovej krivky a meraním rýchlosti pulzovej vlny v aorte (PWV_{Ao}). Súbor tvorilo 68 neselektovaných pacientov (23 mužov, 46 žien, priemerný vek 67 ± 9 rokov) s artériovou hypertenziou, ktorí boli v náhodnom poradí vyšetrení na ambulancii v rámci prvovýšetrenia, alebo dispenzárnej starostlivosti. Jednalo sa o pacientov na chronickej antihypertenzívnej liečbe založenej najmä na ACEI, alebo sartanoch, v kombi-

Tab. 2. Prehľad užívaných liekov.

Lieková skupina	Počet pacientov	%
inhibitory ACE/sartany	60	88
kalciové antagonisty	48	71
beta-blokátory	41	60
diuretiká	37	54
centrálne pôsobiace lieky	15	22
periférne alfa-lytiká	7	10
antihypertenzíva celkom	68	100
priemerný počet antihypertenzív	3,4 lieku na pacienta	
donory NO	23	34
statíny	42	62
fibráty	4	6

nácii s blokátormi kalciového kanála a prípadne nízkej dávke diuretika, pričom prevažná väčšina pacientov mala aj hypolipidemickú liečbu. Priemerný počet antihypertenzív, ktoré užívali v čase vyšetrenia, bol 3,4 lieku na pacienta. Do súboru boli zaradení aj pacienti s komplikovanou hypertenziou a 23 pacientov užívalo pre ischemickú chorobu srdca donory NO (tab. 1 a 2).

Vyšetrení pacienti pokračovali v užívaní svojej bežnej antihypertenzívnej liečby.

Tuhosť artérií sme vyšetrovali prístrojom Arteriograph-TensioMed, ktorý pracuje na oscilometrickom princípe snímania pulzácií a. brachialis, manžetou na ramene pacienta. Merania sú založené na analýze tvaru pulzovej krivky, získavajú sa teda charakteristiky globálnej tuhosti aorty. Okrem augmentačného indexu a hodnoty centrálného aortového tlaku, však prístroj vypočíta aj rýchlosť šírenia pulzovej vlny v aorte (PWV_{Ao}) a súčasne meria aj brachiálny krvný tlak, ktorý automaticky implementuje do výpočtu augmentačného indexu a centrálného aortového tlaku; software prístroja potrebuje pre výpočet rýchlosti pulzovej vlny v aorte zadať aj vzdialenosť jugulum-symfýza vyšetrovanej osoby.

Pulzácie tlaku sú snímané pri niekoľkých úrovniach kompresného tlaku v manžete, pričom tvar pulzovej krivky je snímaný manžetou pri suprasystolickom tlaku 35 mm Hg nad predtým nameranou hodnotou krvného tlaku. Výhodou tohto prístroja je, že po naložení manžety pracuje bez ďalšej asistencie vyšetrujúceho (merania sú teda nezávislé na operátorovi). Presnosť metódy bola validizovaná jednak invazívne – katetrizáciou, ale aj paralelnými neinvazívnymi meraniami prístrojmi Complior a SphygmoCor, s ktorými dosiahla veľmi dobrú zhodu [5–7].

Výsledky

Priemerná rýchlosť pulzovej vlny v aorte bola $9,8 \pm 1,8$ m/s, priemerná hodnota systolického tlaku na ramene bola 131 ± 14 mm Hg, priemerný systolický tlak v aorte bol prakticky

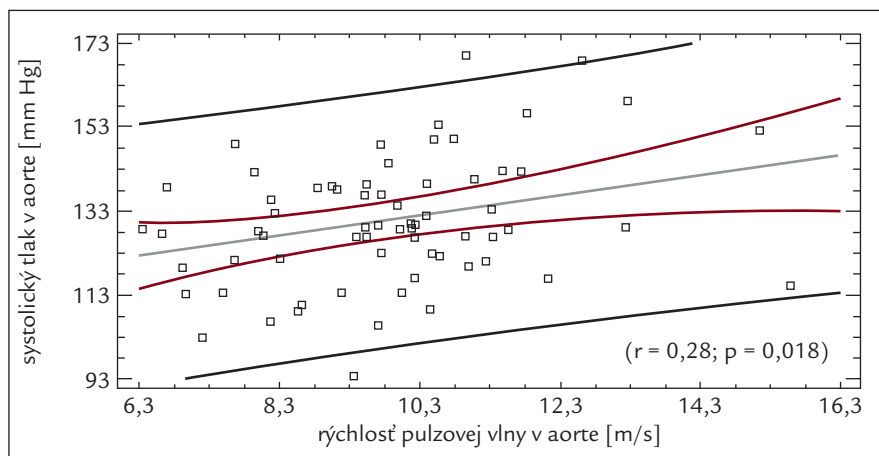
Tab. 3. Namerané hodnoty – priemery.

rýchlosť pulzovej vlny v aorte	$9,8 \pm 1,8$ m/s
systolický tlak v aorte	131 ± 16 mm Hg
systolický tlak na ramene	131 ± 14 mm Hg
diastolický tlak na ramene	78 ± 8 mm Hg
vyšší tlak v aorte voči brachiálnemu	36 pacientov, priemerne $+4,1$ mm Hg
nižší tlak v aorte voči brachiálnemu	32 pacientov, priemerne -6 mm Hg

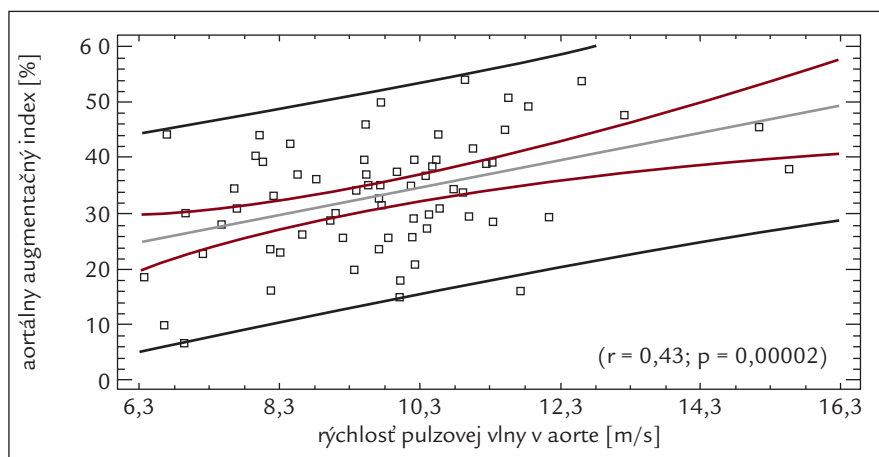
zhodný: 131 ± 16 mm Hg. Z celého súboru 68 pacientov mali 36 vyšší systolický tlak v aorte než na ramene a toto zvýšenie bolo v priemere o 4,1 mm Hg; nižšie hodnoty v priemere o 6 mm Hg malo 32 pacientov (tab. 3). Pri analýze sme zistili signifikantnú koreláciu medzi rýchlosťou pulzovej vlny v aorte a výškou centrálného aortového tlaku ($r = 0,28$; $p = 0,018$) a medzi augmentačným indexom a rýchlosťou pulzovej vlny v aorte ($r = 0,43$; $p = 0,00002$) (grafy 1 a 2).

Diskusia

V 68-člennom súbore našich pacientov sme u 35 zistili vyšší systolický tlak v aorte v porovnaní s brachiálnym systolickým tlakom. Pozitívna korelácia výšky centrálného systolického tlaku s tuhosťou aorty, vyjadrenou rýchlosťou šírenia pulzovej vlny, svedčí pre významné hemodynamické dôsledky týchto zmien pre srdce. Tuhosť aorty odráža najmä štrukturálne zmeny; ide o dlhodobé a pomalé degeneratívne



Graf 1. Závislosť centrálného systolického tlaku od rýchlosti šírenia pulzovej vlny.



Graf 2. Závislosť aortového augmentačného indexu od rýchlosti šírenia pulzovej vlny.

procesy, ktoré sa snažíme brzdiť, ale kde je len malá šanca na dosiahnutie zvratu v tomto nežiaducom vývoji. Zmeny na malých arteriolách sa dajú vhodnou liečbou dosiahnuť už v priebehu týždňov až mesiacov a ich ovplyvnením môžeme dosiahnuť zmenu augmentačného indexu, ktorý má vzťah k periférnej rezistencii [14]. Pozitívna korelácia medzi aortovým augmentačným indexom a rýchlosťou šírenia pulzovej vlny v aorte, ktorú sme v našom súbore zistili pri jednorazovom vyšetrení, je len konštatovaním daného vzťahu, ale nevypovedá nič o prípadných zmenách periférnej rezistencie pri dlhodobej liečbe. Opakovanie meraní s dlhším časovým odstupom, najmä po dosiahnutí odporúčaných cieľových hodnôt krvného tlaku po zintenzívnení terapie, by mohlo priniesť odpoveď na túto otázku.

Špác et al [18] dosiahli po 1 rok trvajúcej liečbe sartanmi presvedčivý pokles rýchlosti pulzovej vlny v aorte u pacientov s hypertenziou, čo by mohlo nasvedčovať aj o regresii štrukturálnych zmien steny aorty. Augmentácia krvného tlaku sa prejaví v zvýšení centrálného systolického tlaku najmä pri zvýšenej tuhosti aorty. V našom súbore 68 osôb sme u 36 pacientov namerali vyšší systolický tlak v aorte v priemere o 4,1 mm Hg v porovnaní s brachiálnym tlakom, kým u 32 pacientov bol systolický tlak v aorte o 6 mm Hg nižší v porovnaní s brachiálnym tlakom. Nameraný falošne nižší systolický tlak na ramene mohol byť práve v skupine pacientov s tuhšou aortou dôvodom na menej intenzívnu liečbu s rizikom skoršieho vývoja komplikácií. Návrat reflektovanej iniciálnej tlakovej vlny k srdcu počas prebiehajúcejčasnej systoly nielenže zvýši absolútnu hodnotu systolického tlaku v ľavej komore (ktorý musí komora pri pokračovaní a dokončení systolickej ejekcie prekonať), ale spôsobuje aj rozšírenie trvania centrálnej tlakovej krivky na vyšších hodnotách, čím ďalej prispieva k zvýšenej záťaži ľavej komory [13,15]. Niektorí autori do-

kázali aj závislosť diastolickej dysfunkcie ľavej komory od výšky centrálného systolického tlaku [19], čo by mohlo prispieť k vysvetleniu častého výskytu srdcového zlyhávania u pacientov so zachovalou systolickou funkciou ľavej komory.

Napriek tomu, že pacienti v našom súbore užívali viac ako 3 antihypertenzívne lieky, ktoré mohli viacerými mechanizmami zasahovať do regulačnej interakcie súčinnosti ľavej komory srdca a veľkých ciev (ventricular-arterial coupling) [8,20,21], nedošlo k potlačeniu závislosti augmentácie centrálného tlaku od tuhosti aorty. Tuhosť aorty vyjadrená pomocou rýchlosti šírenia pulzovej vlny je významným prediktorom kardiovaskulárnych príhod [22].

Súhrn

V súbore 68 pacientov s liečenou artériovou hypertenziou sme zistili signifikantnú závislosť centrálného aortového tlaku od tuhosti aorty. Štatisticky významná bola aj pozitívna korelácia augmentačného indexu s rýchlosťou šírenia pulzovej vlny v aorte. Táto závislosť sa preukázala aj napriek aktuálnej antihypertenzívnej liečbe s využitím kombinácie viacerých antihypertenzív (priemerne 3,4 lieku na pacienta), pričom časť pacientov (23 osôb) užívala aj donory kyslíčnika dusnatého (nitráty a molsidomín). Merania parametrov centrálnej hemodynamiky, ako sú augmentačný index a centrálny systolický tlak, alebo meranie tuhosti aorty a odvodených indexov, umožňujú lepšie odhadnúť zaťaženie ľavej komory srdca, vyhodnotiť efekt antihypertenzívnej liečby, a podľa výsledkov zintenzívniť antihypertenzívnu liečbu. Poznatky z viacerých klinických štúdií, že jednotlivé skupiny antihypertenzívnych liekov rozdielne ovplyvňujú prognózu pacientov v dôsledku odlišných účinkov liekov na centrálnu hemodynamiku, poukazujú na potrebu širšieho využívania neinvazívneho merania týchto parametrov v rutinej klinickej praxi.

Podakovanie

Táto práca vznikla v rámci plnenia grantovej úlohy VEGA 1/1151/11 Ministerstva školstva Slovenskej republiky.

Literatura

1. London GM, Marchais SJ, Guerin AP et al. Arterial Stiffness: Pathophysiology and Clinical Impact. Clin exp hypertension 2004; 26: 689–699.
2. Laurent S, Cockcroft J (ed.). Central aortic blood pressure. Neuilly-sur-Seine Cedex, France: Les Laboratoires Servier 2008.
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588–2605.
4. Nakae I, Matsuo S, Matsumoto T et al. Augmentation index and pulse wave velocity as indicators of cardiovascular stiffness. Angiology 2008; 59: 421–426.
5. Miklos I. A new and fast screening method for measuring complex hemodynamical parameters and arterial stiffness noninvasively with a simple arm cuff. Am J Hypertens 2005; 18: 15A.
6. Baulmann J, Schillings U, Rickert S et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. J Hypertens 2008; 26: 523–528.
7. Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Central blood pressure estimation for the mass: a step closer. J Hum Hypertens 2010; 24: 495–497.
8. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V et al. Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. Eur J Echocardiography 2009; 10: 36–43.
9. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011–1053.
10. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force of European Society of Cardiology (ESC) and European Society of Hypertension (ESH) 2007.
11. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF et al. Central blood pressure measurement and antihypertensive therapy. A consensus document. Hypertension 2007; 50: 154–160.
12. De Buyzere ML, Segers P. Peripheral or central augmentation index: An esoteric question or non-invasive clue to central hemodynamics? J Hypertens 2007; 25: 289–293.
13. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I. Aging arteries: A „set up“ for vascular disease. Circulation 2003; 107: 139–146.

14. Cohn JN. Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 601–603.
15. O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 275–281.
16. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. The CAFE investigators. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
17. O'Rourke MF, Seward JB. Central arterial pressure and arterial pressure pulse: New views entering second century after Korotkov. *May Clin Proc* 2006; 81: 1057–1068.
18. Špác J, Souček M, Řiháček I et al. Rychlost aortální pulzové vlny u nemocných s metabolickým syndromem a hypertenzí léčených sartany. *Vnitř Lék* 2010; 56: 880–883.
19. Subherwal S, de las Fuentes L, Waggoner AD et al. Central aortic pressure is independently associated with diastolic function. *Am Heart J* 2010; 159: 1081–1086.
20. Kum F, Karalliedde J. Critical appraisal of the differential effects of antihypertensive agents on arterial stiffness. *Integr Blood Press Control* 2010; 3: 63–71.
21. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M et al. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs* 2011; 71: 1689–1701.
22. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanidis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1318–1327.

doc. MUDr. Jozef Bulas, PhD.

www.fmed.uniba.sk

e-mail: jozef2bulas@gmail.com

Doručeno do redakcie: 25. 5. 2012