

Klinická diagnostika stabilnej koronárnej choroby srdca

Slavomíra Filipová

Klinika kardiológie a angiológie, LF SZU, NÚSCH, a.s., Bratislava, prednosta prof. MUDr. Róbert Hatala, CSc.

Abstrakt

V diagnostike koronárnej choroby srdca (KCHS) majú chronické (stabilné) formy významné miesto v ambulatnej a nemocničnej internistickej/kardiologickej praxi. Stabilná angína pectoris predstavuje jeden z najčastejších diagnostikovaných kardiologických stavov. Včasné rozpoznanie symptomatológie KCHS urýchli korektnú kompletnú diagnostiku a začatie liečby.

Diagnostický a diferenciálny diagnostický postup je zameraný na: (1) potvrdenie diagnózy ischémie myokardu u pacientov so suspektnou KCHS, (2) identifikovanie alebo vylúčenie komorbidít a urýchľujúcich faktorov, (3) stratifikovanie globálneho KV rizika, (4) zhodnotenie účinnosti liečby už diagnosticky potvrdenej KCHS.

Rozhodovací algoritmus u pacientov s podozrením na stabilnú KCHS sa realizuje v 3 krokoch. Krok 1 je určenie PTP (PTP) prítomnosti KCHS. U pacientov so strednou predtestovou pravdepodobnosťou sa zrealizuje krok 2: neinvazívne funkčné testovanie na určenie diagnózy stabilnej KCHS, vrátane neobštrukčných foriem. Krok 3 sa skladá u pacientov so strednou PTP z predtestovej rizikovej stratifikácie podľa dostupných neinvazívnych vyšetrení a zrealizovania funkčného záťažového testu (testov) a liečebný postup podľa výsledku.

Práca sa bližšie venuje interpretácii a výpovednosti funkčného testovania v diagnostike chronickej KCHS: posúdeniu predtestovej pravdepodobnosti prítomnosti KCHS a potestovému skórovaniu podľa Duke Treadmill Score. Po ukončení neinvazívnej diagnostiky chronickej KCHS nasleduje určenie prognózy KCHS. To je základom pre uplatnenie lege artis (správneho, podľa medicíny založenej na dôkazoch) rozhodovacieho algoritmu následnej terapie: (1) neintervenčnej (nefarmakologickej a farmakologickej a/alebo (2) intervenčnej (perkutánnej, alebo kardiologického chirurgického revascularizácie).

Kľúčové slová: angína pectoris – koronárna choroba srdca – stratifikácia rizika príhod – záťažové testovanie ischémie myokardu

The clinical diagnosis of stable coronary artery disease

Abstract

Chronic (stable) forms have an important role in diagnosis of coronary artery disease (CAD) in outpatients or hospitalized patients at departments of internal medicine/cardiology. Stable angina pectoris is one of the most common diagnosed cardiac conditions. Early detection of symptomatology in coronary disease accelerates the correct and complete diagnosis and initiation of treatment.

Diagnostic and differential diagnostic approach is focused on: (1) confirmation of the diagnosis of myocardial ischemia in patients with suspected coronary artery disease, (2) identify or rule out co-morbidities and accelerating factors, (3) stratification of global cardiovascular risk, (4) evaluation of efficacy of treatment in confirmed CAD.

Decision algorithm in patients with suspected stable coronary disease is carried out in three steps. Step 1 is to determine the pretest probability of the presence of CAD. In patients with moderate pre-test probability is performed step 2: non-invasive functional testing for diagnosis of stable coronary artery disease, including non-obstructive forms. Step 3 in patients with moderate pre-test probability consists of pretest risk stratification for the available non-invasive examination and execution of functional stress test(s) and therapeutic procedure is set according to the result.

Article focuses on interpretation and informative value of functional testing in diagnosis of chronic CAD: assessment of pretest probability of CAD and post-test scoring by Duke Treadmill Score. Completion of the non-invasive diagnosis of chronic CAD is followed by determination of prognosis of CAD. This is the basis for the application of lege artis (correct, according to evidence-based medicine) decision algorithm of subsequent therapy: (1) non-interventional (non-pharmacological and pharmacological and/or (2) interventional (percutaneous or cardiac revascularization).

Key words: angina pectoris – coronary artery disease – myocardial perfusion stress testing – risk stratification of events

Úvod

Z kardiovaskulárnych (KV) ochorení predstavuje koronárna choroba srdca (KCHS) najčastejšiu chorobu. Chronická, stabilná forma KCHS, sa prevažne manifestuje ako stabilná, námahová angína pectoris (SAP). Má viac ako 50% prevalenciu zo všetkých prípadov KCHS [1,2]. SAP je charakterizovaná ako epizódy bolesti na hrudníku na podklade nedostatočného krvného zásobenia myokardu pri postihnutí koronárnych artérií (najčastejšie aterosklerotickom). Bezprostrednou prí-

činou je reverzibilná nerovnováha medzi požiadavkou myokardu a aktuálnym zásobovaním myokardu kyslíkom a živinami. Dôsledkom toho vznikne prechodná ischemia alebo hypoxia myokardiálneho tkaniva. Tento stav vzniká zvyčajne počas telesnej námahy, silnej emócie alebo iného stresu a je reprodukovateľný. Môže vzniknúť aj spontánne. Takéto epizódy ischemie/hypoxie sú frekventne sprevádzané subjektívnym pocitom diskomfortu až bolesti na hrudníku (angína pectoris). Stabilná KCHS zahŕňa často aj asymptomatické epi-

Tab. 1. Diferenciálna diagnostika bolestí na hrudníku. Upravené podľa [6]

bolesti vychádzajúce zo srdca	
bolesti ischemického pôvodu	angína pectoris (AP), vazospastická AP, syndróm X
	nestabilná AP, infarkt myokardu
	ischemia myokardu pri aortálnej stenóze a aortálnej insuficiencii
	ischemia myokardu pri hypertrofickej kardiomyopatii
	ischemia myokardu sprevádzajúca tachyarytmie
neischemické bolesti	pri perikarditíde (akútna, poinfarktová - Dresslerov syndróm)
	pri prolapse mitrálnej chlopne
	pri nádorovom ochorení
bolesti vychádzajúce z veľkých ciev	
ochorenia aorty	disekujúca aneurizma aorty
	pravá aneurizma aorty
vychádzajúce z pľúcnice	embólia do a. pulmonalis
	pľúcna hypertenzia
bolesti vychádzajúce z pleury	
	suché pleuritídy (najčastejšie vírusové)
	exsudatívne pleuritídy
	nádorové ochorenia (mezoteliom, prerastanie)
	pneumothorax (spontánny, po punkcii v. subclavia)
	pleurodynia (bornholmská choroba)
bolesti vychádzajúce z interkostálnych nervov, kĺbov, svalov alebo chrbtice	
interkostálne nervy	neuralgie (pri diskopatiách)
	vírusové ochorenie (herpes zoster)
kĺby, kosti	artritída, artróza, spondylitída
	perichondróza (Tietzeho syndróm)
	metastázy
	osteomyelitída
	tuberkulóza
svaly	myalgie
	dermatomyozitída
bolesti vychádzajúce z mediastína a tráviaceho systému	
z mediastína a prsníka	zápaly
	nádory
z pažeráka	funkčné príčiny: spazmy, globus hystericus
	ezofagitída
	vredy a stenózy pažeráka peptickej etiológie (spolu s hiátovou herniou)
	divertikle (Zenkerov divertikel v krčnej oblasti)
	achalázia pri poruche relaxácie dolného zvierača
zo žalúdka, žlčníka, pankreasu	peptické lézie žalúdka
	karcinóm žalúdka
	cholelitiáza
	cholecystitída
	karcinóm žlčníka
pankreatitída	

zody (t. j. bez hrudného diskomfortu/bolesti). Bolesti na hrudníku sa vyskytujú aj počas akútneho koronárneho syndrómu [3]. Patofyziologicky prechod medzi stabilnými a nestabilnými syndrómami KCHS je kontinuálny, bez jasnej hranice. Angína pectoris v pokoji spôsobená koronárnym vazospazmom z tohto pohľadu už nie je stabilnou, a už patrí bližšie do akútneho koronárneho syndrómu (AKS) [3–5]. Diferenciálne diagnosticky bolesť na hrudníku môžu spôsobovať aj iné príčiny (ochorenia iných systémov), ktoré je žiaduce oddiferencovať od bolestí ischemického kardiálneho pôvodu [6] (tab. 1).

Typy stabilnej KCHS

Stabilná KCHS sa môže prejavovať klinicky rôzne. Zapríčiniujú ju tieto hlavné mechanizmy: (1) obštrukcia epikardiálne prebiehajúcej koronárnej artérie spôsobená aterosklerotickým plátom, (2) ložiskový alebo difúzny spazmus normálnych alebo ateroskleroticky zmenených koronárných artérií, (3) mikrovaskulárna dysfunkcia, (4) dysfunkcia ľavej komory spôsobená predchádzajúcou akútnou nekrozou myokardu alebo hibernáciou (ischemická kardiomyopatia) [3,7] (tab. 2).

Stabilná angína pectoris (AP) má vyššiu prevalenciu u žien v strednom veku, pravdepodobne na základe častejšieho výskytu funkčnej KCHS a mikrovaskulárnej formy AP. Vo vyššom veku má stabilná AP vyššiu prevalenciu u mužov [3]. Epidemiologické údaje o mikrovaskulárnej AP a vazospastickej AP chýbajú. Aktuálne klinické znalosti však poukazujú na to, že abnormálna koronárna vazomotorika sa vyskytuje u dvoch tretín pacientov, ktorí trpia stabilnou AP, ale nemajú koronarograficky žiadne stenózy na koronárných artériách [8].

Priebeh ochorenia a prognóza

Prvými prejavmi KCHS u mnohých pacientov sú endotelová dysfunkcia a mikrovaskulárne ochorenie. Oba tieto stavy sú spojené so zvýšeným rizikom komplikácií pre KCHS [9,10]. Napriek vysokej prevalencii ochorenia je prognóza pacientov so stabilnou KCHS relatívne priaznivá. Predpokladaná ročná mortalita na SAP je 1,2–2,4 %, s ročnou incidenciou kardiálnej smrti 0,6–1,4 % a nefatálneho infarktu myokardu (IM) medzi 0,6 až 2,7 %. Tieto dáta sú v zhode s observačnými registrami stabilnej AP [11,12]. Horšiu prognózu majú pacienti vo vyššom veku, so závažnejšou anginóznou bolesťou na hrudníku, so zníženou systolickou funkciou ľavej komory (EFLK), so významnými depresiami segmentu ST, s celkovo nižšou funkčnou kapacitou, so srdcovým zlyhávaním (SZ), s prítomnosťou viacievneho postihnutia a s proximálnymi léziami koronárných tepien v koronarografickom náleze [3].

Štandardné rizikové faktory vývoja KCHS, ako sú hypertenzia, hypercholesterolémia, diabetes mellitus, fajčenie, obezita, sedavý štýl života, pozitívna rodinná anamnéza, majú negatívny vplyv na prognózu už diagnostikovaného ochorenia. Vysvetľuje sa to vplyvom uvedených rizikových faktorov na progresiu aterosklerotického procesu. Ich eliminácia a vhodná liečba môže toto riziko znížiť [13–15].

Diagnostika a stratifikácia chronických foriem KCHS

Diagnóza a posúdenie KCHS obsahuje klinické zhodnotenie, vrátane identifikovania klasických rizikových faktorov a ďalších biochemických rizikových parametrov, ďalej špecifické kardiologické vyšetrenia, ako sú záťažové testovanie (ZT) a koronárne zobrazovacie postupy.

Tab. 2. Hlavné znaky stabilnej koronárnej choroby srdca. Upravené podľa [3]

patogenéza	stabilné anatomické aterosklerotické alebo funkčné zmeny epikardiálnych koronárných artérií alebo myokardiálnej mikrocirkulácie
anamnéza, priebeh ochorenia	stabilné symptomatické alebo asymptomatické fázy, ktoré môžu byť prerušené vznikom AKS
mechanizmy vzniku ischemie myokardu	fixované alebo dynamické stenózy epikardiálnych koronárných artérií mikrovaskulárna dysfunkcia fokálny alebo difúzny epikardiálny koronárny vazospazmus vyššie uvedené mechanizmy sa môžu u toho istého pacienta prekrývať a meniť v priebehu ochorenia
klinická manifestácia	
námahou vyvolaná angína pectoris je spôsobená:	epikardiálnou stenózou koronárnej artérie mikrovaskulárnou dysfunkciou vazokonstrikciiu v mieste dynamickej stenózy kombináciou vyššie uvedených stavov
pokojová angína pectoris je spôsobená:	fokálnym alebo difúznym vazospazmom koronárných artérií fokálnym epikardiálnym spazmom difúznym epikardiálnym spazmom mikrovaskulárnym spazmom kombináciou vyššie uvedených stavov
asymptomatická forma	ak chýba ischemia a/alebo LK dysfunkcia napriek prítomnej ischemii a/alebo LK dysfunkcii
ischemická kardiomyopatia	

AKS – akútny koronárny syndróm LK – ľavá komora SKCHS – stabilná koronárna choroba srdca

Tieto vyšetrenia sú zamerané na:

- potvrdenie diagnózy ischémie myokardu u pacientov so suspektou KCHS
- identifikovanie alebo vylúčenie komorbidít a urýchľujúcich faktorov
- pomoc pri stratifikovaní KV rizika
- zhodnotenie účinnosti liečby už diagnostikovanej KCHS
- diagnostické a prognostické postupy sa v praxi dejú skôr simultánne ako oddelene.

Veľa vyšetrení slúži súčasne na diagnostické účely aj na posúdenie prognózy.

Symptómy a príznaky

Dobre vedená anamnéza u väčšiny pacientov umožní vysloviť veľmi pravdepodobnú diagnózu prítomnosti/absencie stabilnej KCHS.

Fyzikálne vyšetrenie a objektívne testovanie sú ale nevyhnutné k potvrdeniu diagnózy, na vylúčenie stavov, ktoré imitujú angínu pectoris, na odhalenie rizikových faktorov aterosklerózy, diagnostikovanie komorbidít a na určenie závažnosti už diagnostikovaného prebiehajúceho ochorenia. Na posúdenie závažnosti stabilnej AP sa používa celosvetovo klasifikácia Kanadskej kardiologickej spoločnosti (Canadian Cardiovascular Society, CCS), **tab. 3**.

Pacienti s bolesťou na hrudníku sa vo všeobecnej medicínskej praxi vyskytujú veľmi často. Na ich odhalenie si možno pomôcť aj dobre prevereným postupom predikcie angíny pectoris použitím pravidla 5 parametrov (1 bod za každý):

- vek a pohlavie (muži ≥ 55 rokov, ženy ≥ 65 rokov)
- diagnostikované vaskulárne ochorenie
- pacient si myslí, že bolesť je srdcového pôvodu
- bolesť sa zhoršuje pri telesnej námahe
- bolesť nie je reprodukovateľná palpáciou hrudníka

Tento postup vedie k vylúčeniu KCHS so špecificitou 81% (≤ 2 body) a senzitivitou 87% (3–4 body) [16]. Toto pravidlo je možné použiť aj pre ďalšie klinické informácie, ako je prítomnosť kašľa alebo bodavej bolesti – tie robia diagnózu KCHS menej pravdepodobnou. Naopak, ak je prítomné vyžarovanie bolesti do ľavého ramena, ak je známe srdcové zlyhávanie a diabetes mellitus, tak je diagnóza KCHS viac pravdepodobná [16].

Pri suspektnej AP počas fyzikálneho vyšetrenia sa odporúča zamerať na prítomnosť anémie, artériovej hypertenzie, arytmií, chlopňového ochorenia srdca a hypertro-

fickej obštrukčnej kardiomyopatie. Je potrebné poznať index telesnej hmotnosti (BMI) a pátrať po nekoronárnych cievnych ochoreniach, ktoré môžu byť asymptomatické (palpácia periférnych artérií, auskultácia karotických a femorálnych artérií, určenie indexu členok rameno, ankle brachial index – ABI). Je potrebné cielene pátrať po príznakoch komorbidít – ochorenia štítnej žľazy, renálne ochorenie, diabetes mellitus.

Neinvasívne vyšetrovacie metodiky

Ak použijeme optimálne kombináciu neinvasívnych diagnostických postupov, môžeme pomerne úspešne rozhodnúť správnou stratifikáciou o správnom ďalšom manažmente pacienta s bolesťou na hrudníku, t. j. ako nasmerovať ďalší diagnostický a terapeutický postup (potrebu invazívneho vyšetrenia koronárnych artérií, rozhodnutie o medikamentóznej terapii). Manažment je závislý na významnosti symptómov, na rizikovom profile a preferenciách pacienta.

Základné vyšetrenia obsahujú:

- **štandardné laboratórne biochemické a hematologické vyšetrenia** (sérový kreatinín, lipidový profil, hormóny štítnej žľazy, glykémia, p. p. orálny glukózo-tolerančný test, ionogram, základné hepatálne funkcie, vyšetrenie sérovej kreatinkinázy pri užívaní statínov, základný krvný obraz, základné hemokologulačné vyšetrenie)
- v prípade podozrenia na akútny koronárny syndróm: **troponín**, s preferovaním vysokoselektívnych metódik na vylúčenie myokardiálnej nekrózy
- **pokojuvé 12-zvodové EKG** pre iniciálnu diagnostiku KCHS (u všetkých pacientov), ak máme u pacienta možnosť zaznamenať EKG počas AP, tak sa odporúča registrovať EKG pri bolesti a neodkladne po epizóde bolesti (po spontánnom ústupe, resp. po podaní nitroglycerínu sublingválne) s cieľom diagnostiky suspektnej nestabilnej KCHS
- **echokardiografické vyšetrenie** na vylúčenie alternatívnych príčin AP, na zistenie regionálnych porúch kinetiky, hypertrofie stien komôr, zistenie ejekčnej frakcie ľavej komory (EF_{LK}), určenie diastolickej funkcie ľavej komory
- **ultrasonografické vyšetrenie periférnych artérií** (karotických artérií a vyšetrenie intimomediálneho indexu (IMT) pri podozrení na KCHS bez známej aterosklerotickej choroby)

Tab. 3. Klasifikácia závažnosti angíny pectoris podľa Kanadskej kardiologickej spoločnosti (CCS). Upravené podľa [3]

trieda CCS	popis subjektívnych príznakov
trieda I	bežné denné aktivity (chôdza, chôdza hore schodmi, pre pacienta bežná pracovná aktivita) nespôsobujú angínu pectoris (AP) AP vznikne pri namáhavej, rýchlej alebo dlhotrvajúcej telesnej aktivite v práci alebo vo voľnom čase
trieda II	mierne obmedzenie bežných denných aktivít; AP pri rýchlej chôdzi alebo rýchlej chôdzi do schodov, chôdzi alebo rýchlej chôdzi po jedle, v chlade, vetre alebo pod emočným stresom, či ráno počas prvých hodín po prebudení chôdza viac ako 100–200 m, po rovine pri normálnom rytme a v normálnych podmienkach
trieda III	značné obmedzenie bežných denných aktivít – vznik AP pri chôdzi od 100 do 200 m po rovine alebo pri stúpaní po schodoch na 1. medziposchodie v normálnom rytme a v normálnych podmienkach
trieda IV	neschopnosť vykonať akúkoľvek telesnú činnosť bez hrudného diskomfortu; anginózný syndróm môže vzniknúť aj v pokoji

- **RTG hrudníka** pre iniciálnu diagnostiku KCHS (u pacientov s atypickými bolesťami na hrudníku, pri podozrení na ochorenie pľúc a pleury, pri podozrení na srdcové zlyhávanie)
- **ambulantné 24-hodinové EKG monitorovanie** sa odporúča pre iniciálnu diagnostiku KCHS, ďalej u pacientov s KCHS s podozrením na arytmiu a vazospastickú AP

Tri hlavné kroky v rozhodovacom algoritme u pacientov s podozrením na stabilnú KCHS

Krok 1 – určenie predtestovej pravdepodobnosti (PTP) (tab. 4). U pacientov so strednou predtestovou pravdepodobnosťou urobíme **krok 2** – neinvazívne funkčné testovanie na určenie diagnózy stabilnej KCHS, vrátane neobštrukčných foriem.

Ak majú pacienti PTP < 15 %, možno funkčné testovanie odložiť pre veľmi nízku pravdepodobnosť, že sa jedná o KCHS, ale zrealizujeme stratifikáciu podľa SCORE systému.

Krok 3 sa skladá u pacientov so strednou PTP (15–85 %) z rizikovej stratifikácie podľa dostupných neinvazívnych vyšetrení a zrealizovania funkčného záťažového testu a ďalší postup podľa výsledku.

U pacientov s významnými symptómami a veľmi vysokou PTP (> 85 %) je indikovaná včasná selektívna koronarografia bez vykonania predchádzajúceho funkčného záťažového testu a ďalšie riešenie podľa invazívneho nálezu na koronárnych artériách. U týchto pacientov je teda adekvátnym postupom obidve kroky 2 a 3 neinvazívneho testovania, aby sa urýchlila konečná diagnostika [3,17].

Princípy diagnostického testovania

Neinvazívne diagnostické zobrazovacie metódy na detekciu stabilnej KCHS majú svoju senzitivitu a špecifickosť

na úrovni medzi 45–85 %. (tab. 5) Minimálne 15 % všetkých diagnostických výsledkov je falošných. Dôsledkom toho bude realizácia neinvazívneho testovania nevyhovujúca u pacientov s nízkou predtestovou pravdepodobnosťou (< 15 %), nakoľko týchto pacientov považujeme za zdravých v zmysle chronickej formy KCHS.

Naopak, pacienti s PTP > 85 % sú klinicky považovaní všetci za chorých s veľmi vysokou pravdepodobnosťou, preto ich neinvazívne testovanie nezvýši viac presnosť diferenciálne diagnostického postupu, len spôsobí zdržanie v diagnostike a terapii. Sú indikovaní na stratifikáciu rizika KV príhod, najmä ak nie sú pod dostatočnou kontrolou symptómov medikamentóznou terapiou. Títo pacienti majú byť zrýchlene indikovaní na selektívnu koronarografiu. Ak nízky stupeň záťaže vyvolá u pacien-

Tab. 5. Charakteristiky klinických testov, používaných na diagnostiku prítomnosti KCHS. Upravené podľa [3]

	diagnóza KCHS	
	senzitivita (%)	špecifickosť (%)
záťažový EKG test (ZET)	45–50	85–90
záťažová ergometrická echokardiografia	80–85	80–88
záťažová ergometrická SPECT	73–92	63–87
dobutaminová záťažová echokardiografia	79–83	82–86
dobutaminová záťažová MRI	79–88	81–91
vazodilatačná záťažová echokardiografia	72–79	92–95
vazodilatačná záťažová SPECT	90–91	75–84
vazodilatačná záťažová MRI	67–94	61–85
koronárna CTA	95–99	64–83
vazodilatačná záťažová PET	81–97	74–91

CTA – výpočtová tomografická angiografia MRI – magnetická rezonancia PET – pozitronová emisná tomografia SPECT – single photon emission computed tomography

Tab. 4. Klinická predtestová pravdepodobnosť (PTP) vyjadrená v % u pacientov s príznakmi stabilnej angíny pectoris. Upravené podľa [3,16,17]

vek (roky)	typická AP		atypická AP		neanginózna bolesť na hrudníku	
	muži	ženy	muži	ženy	muži	ženy
30–39	59	28	29	10	18	5
40–49	69	37	38	14	25	8
50–59	77	47	49	20	34	12
60–69	84	58	59	28	44	17
70–79	89	68	69	37	54	24
> 80	93	76	78	47	65	32

- Skupiny v bielych políčkach majú PTP < 15 % a môžu byť manažované bez následného testovania.
- Skupiny v šedých políčkach majú PTP 15–65 %. Títo pacienti by mali absolvovať záťažový ergometrický test (ZET) ako prvú voľbu. Ak sú bez zdržania dostupné ďalšie neinvazívne zobrazovacie metódy na určenie prítomnosti ischémie, mali by sa preferovať, lebo poskytujú lepšie diagnostické závery (vazodilatačná záťažová echokardiografia, vazodilatačná záťažová SPECT, vazodilatačná záťažová MRI, koronárna CTA, vazodilatačná záťažová PET). U mladších pacientov v tejto súvislosti je potrebné zvážiť radiačnú záťaž.
- Skupiny v svetlooranžových políčkach majú PTP medzi 66 a 85 % a mali by mať zrealizované neinvazívne zobrazovacie funkčné vyšetrenie na stanovenie diagnózy stabilnej KCHS.
- Skupiny v tmavých oranžových políčkach majú PTP > 85 %. Títo pacienti sú na úrovni potvrdenej stabilnej KCHS. Potrebujú len rizikovú stratifikáciu a indikáciu selektívnej koronarografie.

PTP – predtestová pravdepodobnosť SPECT – single photon emission computed tomography MRI – magnetická rezonancia PET – pozitronová emisná tomografia CTA – výpočtová tomografická angiografia

Obr. 1. Závažový EKG test. Voľba základného stupňa a spôsobu stupňovania záťaže

Závažový EKG test

- voľba základného stupňa
- spôsobu stupňovania

Vstupné posúdenie pacienta je kľúčové

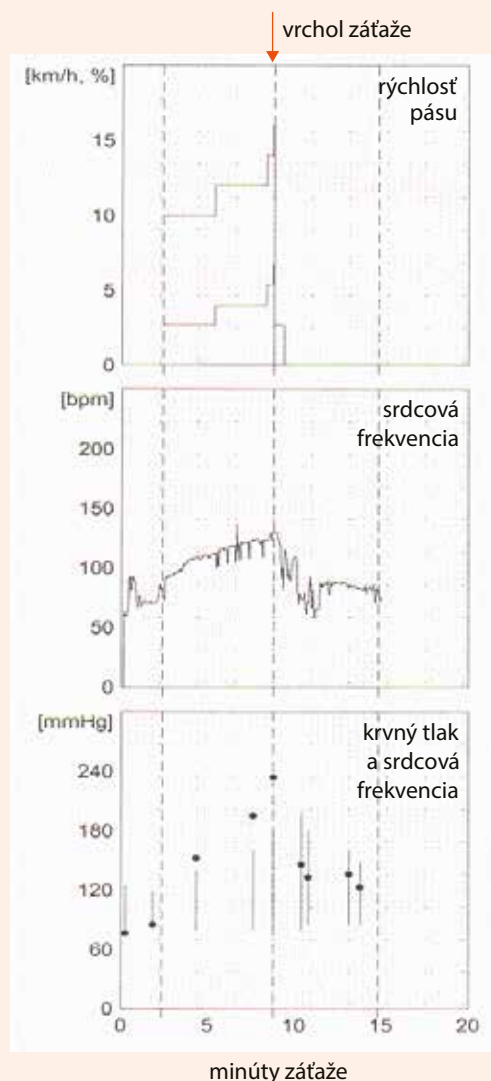
- klinické zhodnotenie zdravotného stavu
- maximálne trvanie celej záťaže 12 minút
- 1. stupeň 0,5 W/kg hmotnosti podľa tabuliek Medzinárodného biologického programu pre zdravú populáciu

Základný stupeň

- 25 W pri NYHA III-IV
- 45-50 W najčastejšie
- 100 W bez obmedzenej telesnej zdatnosti (napr. športovci)

Zvyšovanie záťaže o

- 10W ťažké formy KCHS, chronické SZ
- 20-25 W diagnostikovaná KCHS
- 50 W najčastejšie
- 100 W zriedkavo (športovci)



tov závažnú AP, tento klinický stav potvrdzuje vysoké riziko koronárnej príhody a pacient má byť nasmerovaný priamo na selektívnu koronarografiu a intervenciu podľa jej výsledku frakcionovanej prietokovej rezervy (fractional flow reserve – FFR).

Závažový ergometrický test (ZET) v diagnostike ischemie myokardu

Neinvasívne testovanie pomocou bicyklového alebo behátkového záťažového testu (ZET) s monitoringom 12-zvodového EKG je rozšírená a jednoducho dostupná metodika. Zostáva preto ako užitočná a najviac využívaná metóda v diagnostike pacientov so suspektou stabilnou KCHS, ktorí majú PTP 15–85 % a sú schopní absolvovať test. Metodický prehľad o voľbe typu záťaže a jej stupňovania je uvedený na obr. 1.

Hlavnými diagnostickými abnormalitami, ktoré sú sledované počas ZET, sú horizontálne alebo descendentné depresie segmentu ST $\geq 0,1$ mV, pretrvávajúce v 0,06–0,08 s po bode J v jednom a viac diagnostických EKG zvodoch. Asi u 15 % testovaných pacientov sa diagnostické zmeny na segmente ST objavia až vo fáze reštitúcie. ZET podáva dodatočné informácie tiež o reakcii srdcovej frekvencie a krvného tlaku na fyzickú záťaž, o provokovaní symptómov (stenokardie, dýchavica, hypertenzia, hypotenzia, klaudikačné bolesti a podobne) a informácie o telesnej zdatnosti. Všetky tieto údaje majú diagnostickú a prognostickú hodnotu.

ZET má viacero klinických a technických obmedzení a kontraindikácií. Ak z viacerých dôvodov nie je schopný pacient absolvovať klasický ZET, sú k dispozícii alternatívne neinvasívne testy s použitím farmák. U pacientov,

ktorí sú adekvátne selektovaní, je možnosťou neinvazívna technika na určenie koronárnej anatómie – CT koronárna angiografia. Táto metóda sa neodporúča ako skrínigová u asymptomatických pacientov bez klinickej pravdepodobnosti KCHS.

Základnými indikáciami na ZET sú:

1. iníciaľne vyšetrovanie pre určenie diagnózy stabilnej KCHS – t. j. stanovenie prítomnosti/nepítomnosti znakov ischémie u pacientov s normálnym pokojovým EKG a strednou PTP pre KCHS, bez prítomnosti antiischemickej liečby
2. u pacientov s už diagnostikovanou KCHS
 - a. ako metóda na posúdenie účinnosti liečby (farmakologickej aj intervenčnej)
 - b. ako metóda na odhalenie reziduálnej ischémie (nedostatočná farmakologická terapia, neúplná revascularizácia, progresia ochorenia)

Stratifikácia rizika a určenie prognózy KCHS na základe výsledku ZET

Definícia a výpočet rizika sú závislé od metodiky testovania (ZET, iné zobrazovacie metódy, CT koronarografia) (tab. 6).

Z výsledkov klasického elektrokardiografického ZET sa kalkuluje úroveň rizika (pravdepodobná ročná mortalita) ako číslo skóre podľa tzv. **Duke Treadmill Score (DTS)**.

Aktuálne sa používa elektronické modifikované Duke Treadmill Score (eDTS) unifikované ako pre bicyklovú, tak aj pre behátkovú (treadmill) ergometriu. Toto skóre je upravené z pôvodného originálneho vzorca DTS [18]. Výpočet eDTS je možné urobiť kalkulátorom cez webovskú adresu (<http://www.cardiology.org/tools/medcalc/duke>), spravovanú centrálnym laboratóriom Stanford University v Kalifornii (USA).

Do kalkulátora je potrebné zadať:

- a) hodnotu depresie segment ST v mm
- b) dosiahnutú hodnotu záťaže v MET
- c) údaj o vzniku stenokardie počas záťaže (0, 1, 2), kde 0 = žiadna bolesť, 1 = stenokardia, 2 = limitujúca stenokardia, pre ktorú bol test zastavený)

Do eDTS sa neudáva hodnota celkovej tolerovanej dĺžky záťaže v minútach, aby sa eliminoval vplyv rôznych používaných protokolov bicyklového a behátkového ZET. Výsledkom z elektronického kalkulátora je hodnota skóre aj priamo percento 1-ročného rizika KV mortality.

Ročná mortalita podľa DTS > 3 % je definovaná ako vysoké riziko. U týchto pacientov je predpoklad, že neodkladná revascularizácia bude mať priaznivý efekt na zlepšenie prognózy. Nízke riziko predstavujú pacienti s pravdepodobnosťou 1-ročnej mortality < 1 %. V strednom riziku sú pacienti s predpokladanou ročnou mortalitou ≥ 1 % ale ≤ 3 %.

Originálne DTS [18] sa zakladá na výpočte z dát získaných záťažovým testom na behátku nasledovne:

$$DTS = TRVANIE ZÁŤAŽE [min] - (DEPRESIA ST \times 5) [mm] - (ANGIÓZNY INDEX \times 5)$$

anginózny index:

- 0 = bez vzniku AP počas záťaže
- 1 = prítomná záťažovou vyprovokovaná AP
- 2 = záťažový test bol prerušený pre AP (limitujúca AP)

nízke riziko podľa pôvodného DTS má hodnotu ≥ 5 a znamená 1-ročnú mortalitu 0,25 %

stredné riziko s hodnotami DTS medzi +4 až -10 znamená 1-ročnú mortalitu 1,25 %

vysoké riziko s hodnotami DTS < -10 predstavuje pravdepodobnú 1-ročnú mortalitu až 5,0 %

Obidva typy výpočtu produkujú pre bežné klinické použitie prakticky identické výsledky.

Riziková stratifikácia na základe zhodnotenia funkcie ľavej komory

Najsilnejším prediktorom dlhodobého prežívania je funkcia ľavej komory. Ak u pacientov so stabilnou KCHS klesá ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK), mortalita stúpa. V štúdií CASS (Coronary Artery Surgery Study) 12-ročné prežívanie u pacientov s EFLK ≥ 50 % bolo 73 %, pri EFLK

Tab. 6. Definícia rizika v závislosti na metóde testovania. Upravené podľa [3]

ergometrické vyšetrenie	vysoké riziko	KV mortalita > 3 % ročne
	stredné riziko	KV mortalita medzi 1 a 3 % ročne
	nízke riziko	KV mortalita < 1 % ročne
zobrazovanie ischémie	vysoké riziko	oblasť ischémie > 10 % (> 10% pre SPECT) MRI - pravdepodobne ≥ 2/16 segmentov s de novo vzniknutým perfúznym defektom alebo ≥ 3 dobutamínom indukované dysfunkčné segmenty ≥ 3 segmenty LK pri záťažovej echokardiografii
	stredné riziko	oblasť ischémie medzi 1 až 10 % alebo akákoľvek ischémia menšia ako pri vysokom riziku počas MRI alebo záťažovej echokardiografie
	nízke riziko	bez ischémie
CT koronarografia	vysoké riziko	vysokoriziková signifikantná lézia (3-cievne postihnutie) s proximálnymi stenózami, hlavný kmeň, proximálna RIA
	stredné riziko	signifikantná proximálna lézia 1 veľkej artérie(ii), ale nie vysokoriziková(é)
	nízke riziko	normálne koronárne artérie alebo len neobliterujúce aterosklerotické pláty

MRI – magnetická rezonancia **SPECT** – single photon emission computed tomography

35–49 % to bolo 54 %. Pri EFLK < 35 % kleslo prežívanie na 21 % ($p < 0,0001$) [19].

Ak má pacient EFLK < 50 %, jeho riziko KV úmrtia je vysoké (ročná mortalita > 3 %) aj bez toho, aby mal ďalšie rizikové faktory. Pri redukcii EFLK sa významne zvyšuje riziko KV príhod, aj keď sa neodhalí ischémia spôsobená obliteráciou koronárnych artérií. Tu je užitočné namiesto klasického EKG záťažového testu použiť alternatívne zobrazovacie metódy (tab. 5, tab. 6). Aj keď pacienti s normálnym EKG majú vysokú pravdepodobnosť, že majú zachovanú systolickú funkciu ľavej komory, pri asymptomatickej komorovej dysfunkcii nie je zriedkavé, že pacient má normálny nález na koronárnych artériách a má negatívnu anamnézu prekonného infarktu myokardu. Pokojové echokardiografické vyšetrenie má preto význam u všetkých pacientov so suspektou KCHS [20]. Echokardiografické vyšetrenie v tomto kontexte má priznanú triedu odporúčaní I.

Riziková stratifikácia na základe znalostí koronárnej anatómie

Počet koronárnych artérií postihnutých neobštrukčným aterosklerotickým procesom má prognostickú významnosť pre všetky 3 hlavné koronárne tepny, ak sú vizualizované pomocou CT koronárnej angiografie (CTA). Sú spojené so zvýšenou mortalitou v porovnaní s jedincami

bez detekovaných aterosklerotických plakov [21]. Aktuálna užitočnosť CTA pre stratifikáciu rizika, okrem významných koronárnych stenóz, je v súčasnosti neistá.

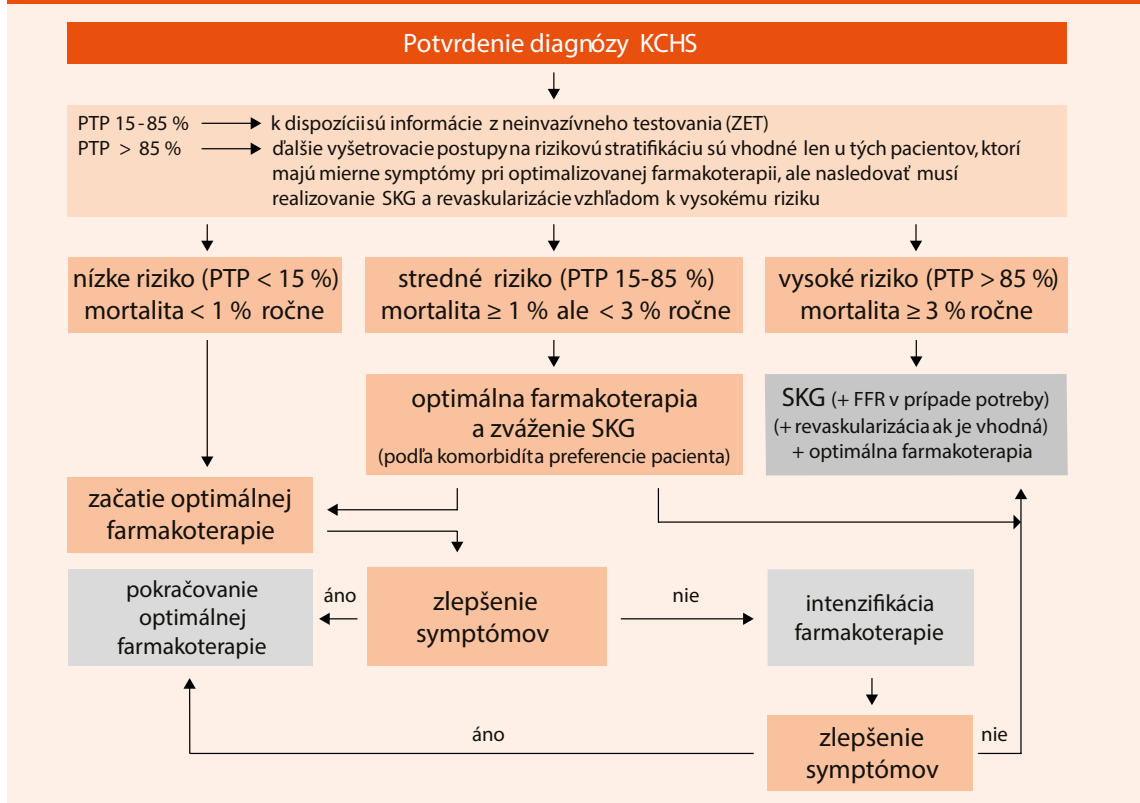
Selektívna koronarografia (SKG) je významnou metódou na identifikovanie závažnosti obštrukcie koronárneho lumenu a lokalizáciu KCHS. Predstavuje preto dôležitý prognostický indikátor u pacientov s angínou pectoris. SKG sa jednoznačne odporúča u pacientov so stabilnou AP CCS III, u pacientov s vysokým rizikom KV príhody podľa klinického profilu, najmä ak sú symptomatickí a nereagujú dostatočne na medikamentóznou liečbu. SKG je potrebné vykonať aj u pacientov s miernymi alebo žiadnymi symptómami AP, ak sú pomocou neinvazívnej stratifikácie vyhodnotení ako vysoko rizikovní. Revaskularizácia pacientov so stabilnou AP z týchto skupín zlepšuje ich prognózu [19,22].

Závery k rizikovej stratifikácii

Riziková stratifikácia má teda pyramídovú štruktúru, postupuje nasledovne:

- riziková stratifikácia podľa klinického zhodnotenia
- riziková stratifikácia podľa funkcie ľavej komory (najčastejšie echokardiograficky)
- riziková stratifikácia na základe funkčného testovania (najčastejšie na základe štandardného EKG-ZET a dobutamínovej echokardiografie)

Schéma. Manažment na základe určenia rizika a prognózy u pacientov s bolesťami na hrudníku a podozrením na KCHS. Upravené podľa [3]



- riziková stratifikácia podľa koronárnej anatómie (SKG a CTA – obe metódy u selektovaných podskupín pacientov)

Komplexné klinické výsledky predstavujú dôležitý prognostický faktor a spolu s predtestovou pravdepodobnosťou a neinvazívnym vyšetrením ischemie/anatómie sa využívajú v rozhodovacom procese určenia prognózy (schéma).

Najsilnejším prediktorom dlhodobého prežívania je systolická funkcia ľavej komory. Pacienti s EFLK < 50 % predstavujú skupinu s vysokým rizikom (ročná mortalita > 3 %). U pacientov s vysokým rizikom určeným na základe neinvazívnej diagnostiky, ktorí tolerujú symptómy, je SKG a revaskularizácia prínosom. Pacienti s vysokou PTP by nemali podstupovať záťažové vyšetrovacie postupy z dôvodu vysokého rizika vzniku KV príhod. (schéma)

Na obr. 2 a obr. 3 uvádzam kazuistiku diagnostického postupu pomocou klasického záťažového EKG testu, vrátane výpočtov PTP a DTS.

Poznámky k diabetes mellitus vo vzťahu ku KCHS

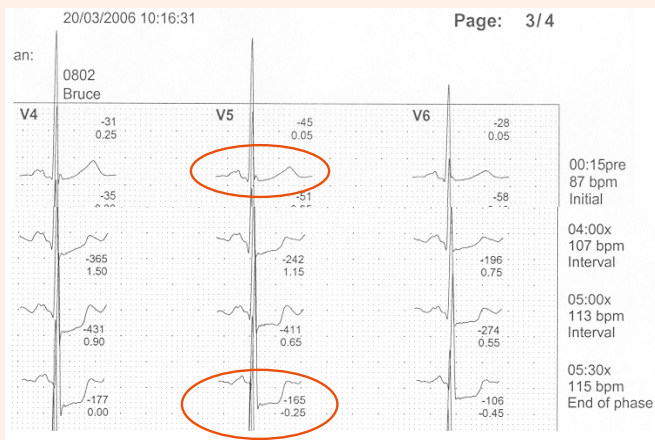
Diabetes mellitus (DM) predstavuje silný rizikový faktor KV komplikácií. Zvyšuje riziko progresie KCHS. DM by

mal byť liečený dôsledne, s dobrou kontrolou glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) do 7,0 % (53 mmol/mol) celkovo, a na 6,5–6,9 % (48–52 mmol/mol) podľa individuálneho zhodnotenia pacienta.

Mortalita spôsobená KV ochoreniami je u diabetikov mužov 3-krát vyššia a u diabetických žien 3 až 5-krát vyššia oproti nediabetikom. Preto v rámci prevencie KV komplikácií u diabetikov sa odporúčajú prísnejšie kritériá za účelom kontroly rizikových faktorov a komorbidít. DM aj porucha glukózovej tolerancie sú spojené s horšou prognózou pacientov s akútnymi formami KCHS aj so stabilnou AP [23].

Vysoká prevalencia významnej KCHS a vysoká KV mortalita u diabetikov by mohla byť dôvodom požiadavky rutinného skríningu KCHS aj na asymptomatických diabetických pacientov. Nemáme však dôkazy o klinickom benefite takéhoto postupu. Stratégia koronárnej revaskularizácie u diabetikov je stále výzvou. Rozhodovanie o tom, či je vhodné preferovať perkutánnu alebo chirurgickú koronárnu intervenciu, sa zakladá na posúdení anatomických pomerov a klinických faktorov. Perkutánnu intervenciu sa odporúča u diabetikov s jednocievnyim postihnutím. U diabetických pacientov s viac-cievnyim postihnutím sa na základe výsledkov klinických štúdií odporúča kardiochirurgická intervencia po diskusii celého kardiologického tímu [24].

Obr. 2. Kazuistika – záťažový test pacienta s typickou námahovou bolesťou na hrudníku (1. časť). Dokumentácia: archív autorky



Z-PID 111-2002 protokol: BRUCE
 Pacient I.C., muž, 62-ročný,
 Dg.: arteriálna hypertenzia, anamnéza typickej námahovej bolesti na hrudníku, hodnotená ako AP CCS II
 Výpočet PTP pred testom: 84 %
 Originálne DTS pre behátko: -19, t.j. vysoké riziko – 1-ročná mortalita viac ako 5%.
 Modifikované DTS (web kalkulator): eDTS -20, predpokladaná KV mortalita ročne 8% a za 5 rokov 57% .
 Vysoká pravdepodobnosť závažnej KCHS.
 Po záťaži: SKG verifikovaná KCHS 3-cievne postihnutie, Následne kompletná kardiochirurgická revaskularizácia

Popis:
 pokojové EKG bez
 depresií segmentu ST

vrcholové max. depresie
 segmentu ST (v 6.min. záťaže)
 viac ako -3 mm vo zvodoch
 V4,V5,V6,
 maximum V5 – 4,1 mm

rýchla úprava ST
 do 4. minúty reštítúcie

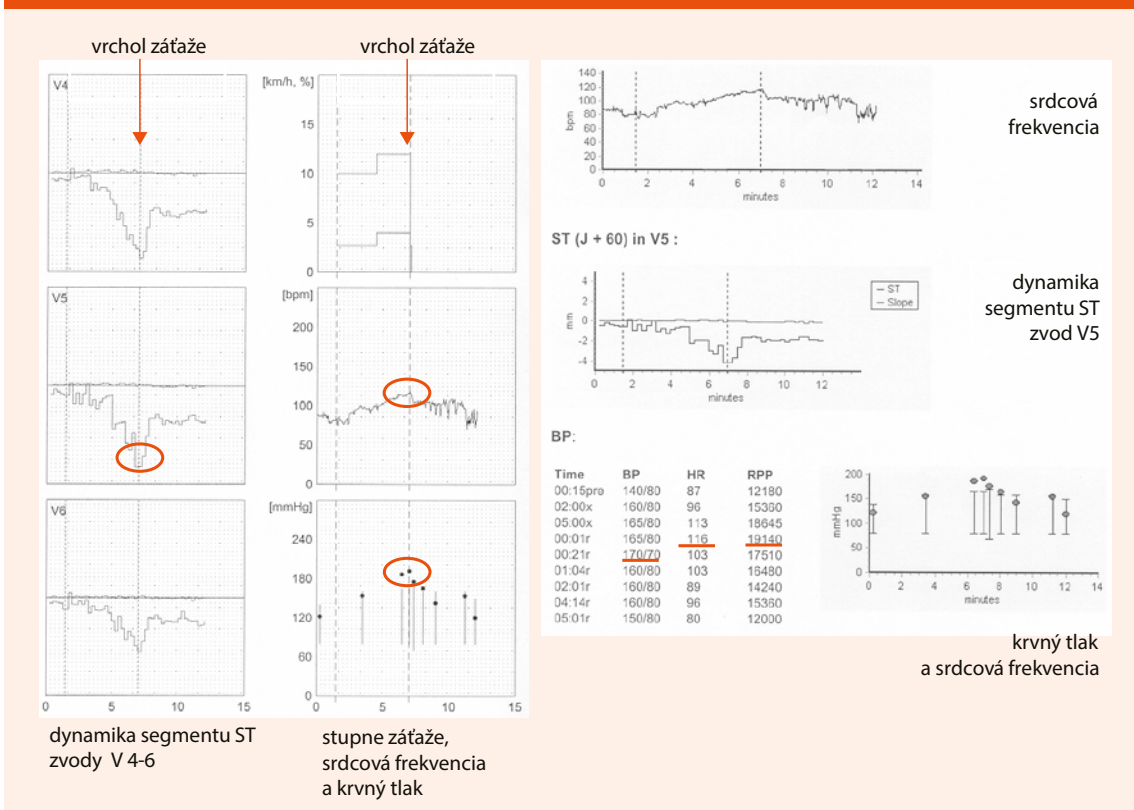
stabilná nelimitujúca AP
 vyvolaná záťažou

Dôvod ukončenia testu:
 z bezpečnostných dôvodov
 pre depresie segmentu ST
 viac ako -4,0 mm v 6.minute,
 pri 65 W, t.j. 5 METs

max. sTK 170 mmHg
 max. dTK 80 mmHg

Záver:
 pozitivita ETT v zmysle
 koronárnej insuficiencie,
 DTS -19 až -20, t.j. vysoké riziko,
 Indikovaná skorá SKG

**Obr. 3. Kazuistika – záťažový test pacienta s typickou námahovou bolesťou na hrudníku (2. časť).
Dokumentácia: archív autorky**



Hospitalizačná a dlhodobá mortalita diabetikov po infarkte myokardu síce klesá, ale napriek tomu celková prognóza diabetických pacientov s KCHS zostáva stále zlá. Dôvody nie sú dostatočne objasnené. Uvedený status sa vysvetľuje najmä vysokou prevalenciou komplikácií v kombinácii s nedostatkom znalostí o liečbe na úrovni medicíny dôkazov [25].

Záver

Napriek tomu že chronické formy KCHS majú relatívne dobrú krátkodobú aj dlhodobú prognózu v porovnaní s akútnymi koronárnymi syndrómami, fakt, že majú vysokú prevalenciu, spôsobuje, že sú frekventným objektom kardiologickej diagnostiky a diferenciálnej diagnostiky. Hranica medzi stabilnými a nestabilnými formami KCHS nie je často diagnosticky ostrá, frekventne stabilná AP kontinuálne prechádza do nestabilnej, t. j. akútnej formy. Samotná diagnostika stabilných foriem, najmä tých s atypickou symptomatológiou, je relatívne častým zdrojom diagnostických chýb alebo opozdení. Atypické symptómy KCHS totiž imitujú ochorenia iných systémov. Ich nedostatočné alebo nesprávne zhodnotenie a posúdenie stability a akútnosti môže viesť až k fatálnym omylom.

Starnutím populácie narastá nielen prevalencia stabilnej KCHS, ale tiež výskyt koronárných pacientov so

závažnými komorbiditami. To komplikuje diagnostiku aj liečbu. Samotné diagnostické algoritmy chronickej KCHS sa v ostatných rokoch významne aktualizovali. Všetky tieto fakty boli podnetom k napísaniu príspevku o základoch diagnostiky chronických foriem KCHS s adresovaním najmä lekárom nekardiológom, ktorí prakticky denne prichádzajú s nimi do kontaktu.

Literatúra

1. Allender S, Sharbotough P, Peto V et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2008 Edition. British Heart Foundation: London 2008. Dostupné z WWW: <http://www.herzstiftung.ch/uploads/media/European_cardiovascular_disease_statistics_2008.pdf>.
2. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. Engl J Med. 2005; 352(24): 2524–2533.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34(38): 2949–3003.
4. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2010; 56(25): e50–e103. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1016/j.jacc.2010.09.001>>.
5. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27(11): 1341–1381.

6. Staněk V, Bultas V, Škvařilová M et al. Chronická ischemická choroba srdeční. In: Aschermann M (ed). Kardiologie. Galén: Praha 2004: 596–649. ISBN 8072622900.
7. Filipová S, Hatala R, Dukát A, Fridrich V et al. Komentár expertnej skupiny Slovenskej kardiologickej spoločnosti pre manažment stabilnej angíny pectoris k Súhrnu odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment stabilnej angíny pectoris. *Cardiol* 2007; 16(2): 104–108.
8. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(7): 655–662.
9. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009; 169(9): 843–850.
10. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012; 33(6): 734–744.
11. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332(7536): 262–267.
12. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. National Heart, Lung, and Blood Institute: 2012. Dostupné z WWW: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012_ChartBook_508.pdf>.
13. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007; 115(21): 2722–2730.
14. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1990; 322(24): 1700–1707.
15. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105(12): 1735–1739.
16. Boesner S, Haasenritter J, Becker A et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010; 182(12): 1295–1300.
17. Genders TS, Steyerberg EW, Alkadhi H et al. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *Eur Heart J* 2011; 32(11): 1316–1330.
18. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(8): 1531–1540.
19. Emond M, Mock MB, Davis KB et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; 90(6): 2645–2657.
20. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. *Heart* 2003; 89(12): 1422–1429.
21. Ostrom MP, Gopal A, Ahmadi N et al. Mortality incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(16): 1335–1343.
22. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR et al. 27th Bethesda Conference: matching the in-tensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5): 1007–1019.
23. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25(21): 1880–1890.
24. Ryden L, Grant PJ, Anker SD et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34(39): 3035–3087.
25. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006; 27(24): 2969–2974.

doc. MUDr. Slavomíra Filipová, CSc., FESC

✉ filipova@nusch.sk

Klinika kardiológie a angiológie, LF Slovenskej zdravotníckej univerzity a Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Bratislava

www.nusch.sk, www.szu.sk

Doručené do redakcie 2. 2. 2015

Prijaté do tlače po recenzii 9. 2. 2015