

Odporúčenie odbornej spoločnosti

Manažment perzistujúceho ductus arteriosus (PDA)

Úvod:

- arteriálny duktus je fetálna spojka, ktorá spája aortu (typicky za odstupom ľavostrannej a. subclavia) s pľúcnicou
- funkčne sa u donosených novorodencov uzatvára do 72 hodín (maximálne 96 hodín)
- uzatvára sa vplyvom zvýšenia SpO₂ a poklesu hladiny prostaglandínov
- donosení novorodenci → hrubá svalová vrstva → adekvátne konstriktívne ductus arteriosus pri vzostupe oxygenácie a poklese hladiny prostaglandínov (funkčný uzáver do 72- 96 hodín)
- nedonosení novorodenci → tenká svalová vrstva, hypoxémia, ↑ hladina PG → neadekvátne konstriktívne DA → PDA
- PDA je spojený s vyššou mortalitou a morbiditou novorodencov

Incidencia:

- incidencia PDA stúpa nepriamo úmerne s gestačným vekom a pôrodnou hmotnosťou
- donosení novorodenci → do 5%
- nedonosení novorodenci → 30-80%
- ELBW novorodenci → 66% PDA na 7.deň života

Spontánne uzavretie PDA (Šemberová et al., Pediatrics 2017)

gestačný týždeň/ pôrodná hmotnosť	deň uzavretia (medián)
> 30. gestačný týždeň	4-8. deň (6.deň)
28-29. gestačný týždeň	7-9. deň (8.deň)
26-27. gestačný týždeň	0-34. deň (13.deň)
< 26. gestačný týždeň	51-91. deň (71.deň)
1251-1500 g	7-9. deň (8.deň)
1001-1250 g	6-12. deň (9.deň)
751-1000 g	6-38. deň (22.deň)
< 750 g	9-87. deň (48.deň)

Patofyziológia:

- L-P skrat na PDA → zvýšený preload LK (↑ objem LK, ↑ kontraktilita LK)
→ znížený afterload LK (↓ TK, ↑ systolicko-diastolická diferencia)
- pľúcna hyperperfúzia → BPD, pľúcna hemorágia, dlhšia potreba ventilácie
- systémová hypoperfúzia → NEC, IVH, renálna dysfunkcia

Rizikové faktory hemodynamicky významného PDA (hsPDA):

- **nezrelosť**, IUGR, nedostatočná antenatálna kortikoterapia, sepsa, fototerapia, excesívne podávanie tekutín, diuretická liečba, prenatálna infekcia (predovšetkým rubeola), genetické syndrómy, VVCH srdca

Diagnostika hsPDA:

- komplexná diagnostika (klinické + echokardiografické kritéria)

klinické kritériá: silné periférne pulzy, ↑ systolicko-diastolická diferencia, hyperaktívne prekordium pri hypertrofii LK, srdcový šelest, dlhodobá potreba ventilácie, známky kardiálneho zlyhávania

echokardiografické kritéria: priemer PDA > 1,5 mm

priemer ľavej predsene : priemer aorty > 1,5

zväčšenie ľavého srdca

hyperkontraktilita LK

zvýšená end-diastolická rýchlosť v ľavej vetve pľúcnice s turbulenciou

reverzný diastolický prietok v descendentnej aorte

Terapia hsPDA:

- kontroverzná problematika, rozdielne názory → konzervatívna alebo aktívna (farmakologická, chirurgická) liečba

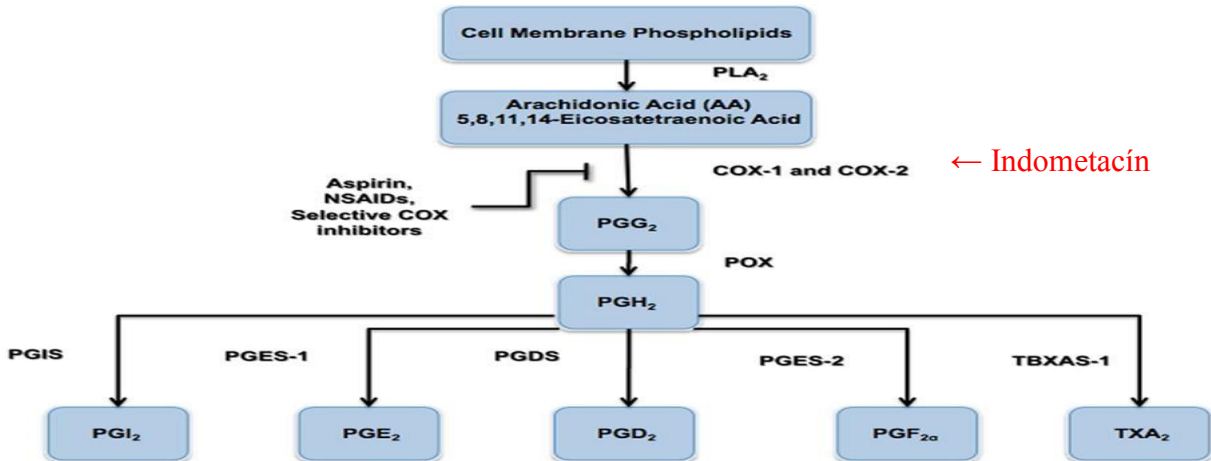
Konzervatívna terapia PDA:

- ↑ MAP, ↑ PEEP, permissívna hyperkapnia → zmenšenie L-P skratu cez PDA
- reštrikcia tekutín (130 ml/kg/deň), diuretiká → kontroverzné
- inotropná podpora

Farmakologická liečba PDA:

Indometacín → prvý používaný neselektívny inhibítor cyklooxygenázy v liečbe PDA
→ predominantne inhibuje COX-1
→ vedľajšie účinky na mezenterálnu, renálnu a cerebrálnu cirkuláciu

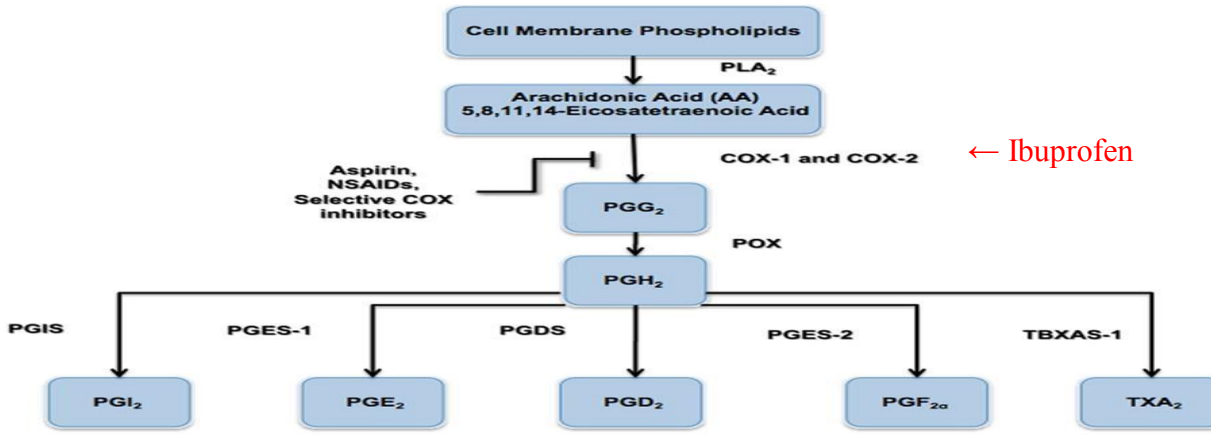
- predlžuje čas krvácania
- účinnosť 70 %
- kontraindikácie – renálna insuficiencia, nekrotizujúca enterokolitída, spontánna intestinálna perforácia, trombocytopénia
- dávkovanie → do 48 hod 0,2-0,1-0,1 mg/kg i.v. á 12 hod
 - 2-7 dní 0,2-0,2-0,2 mg/kg i.v. á 12 hod
 - 7 dní a viac 0,2-0,25-0,25 mg/kg i.v. á 12 hod
- vzhľadom k viacerým nežiadúcim účinkom **aktuálne nie je liekom voľby**



← Indometacín

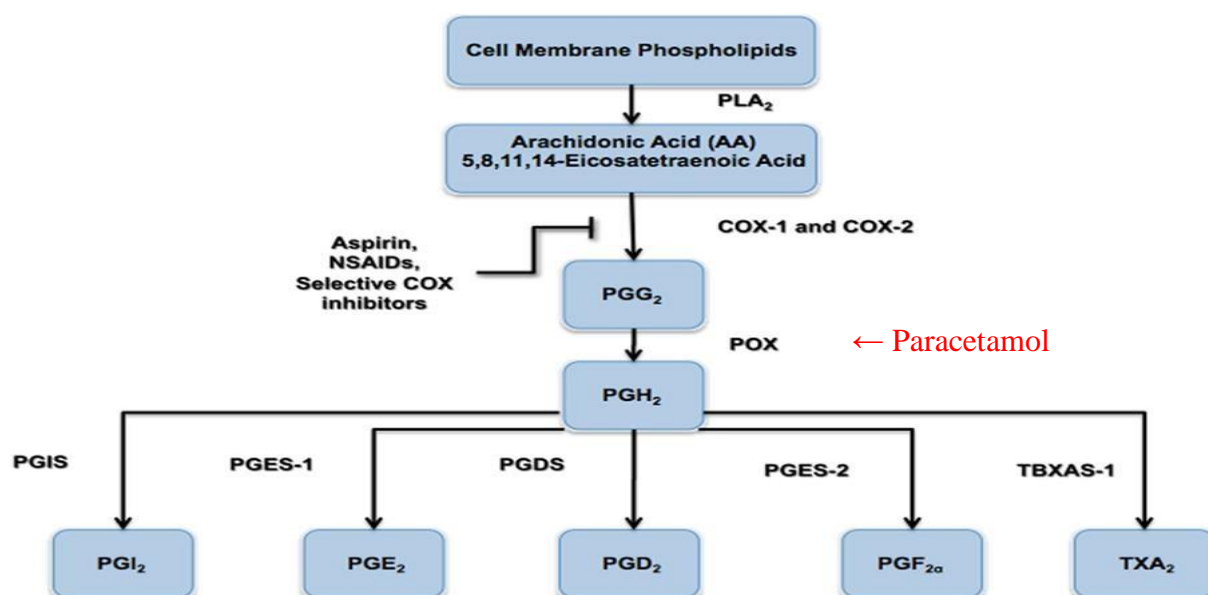
Ibuprofen

- **liek prvej voľby**
- neselektívny inhibítor cyklooxygenázy
- rovnaká účinnosť ako Indometacín
- menšie incidencia nežiadúcich účinkov (IVH, renálne zlyhanie)
- kontraindikácie: renálna insuficiencia, nekrotizujúca enterokolitída, spontánna intestinálna perforácia, trombocytopénia
- spôsob podávania – p.o. aj i.v. forma (i.v. prípravok PEDEA)
- dávkovanie - štandardná dávka → 10-5-5 mg/kg (3 dni á 24 hod)
 - vysoká dávka → 20-10-10 mg/kg (3 dni á 24 hod)



← Ibuprofen

- Paracetamol** → najkratšie používaný v liečbe PDA
- inhibítor peroxidázy – inhibuje syntézu prostaglandínov
 - doterajšie štúdie naznačujú, že má menšie množstvo nežiadúcich účinkov ako COX inhibítory
 - kontraindikácie: hepatálna insuficiencia
 - dávkovanie 15 mg/kg á 6/8 hod,
 - 1 kúra → 3 dni, 1 deň pauza, 2 kúra → 3 dni
 - celková dávka 60 mg/kg/deň vysoká z pohľadu možnej hepatotoxicity
 - chýbajú štúdie o vplyve na neskorší psychomotorický vývoj ako aj o vplyve na pečeňové funkcie
 - preto sa v súčasnosti využíva ako liečba druhej voľby po zlyhaní liečby Ibuprofenom
 - **nevyužíva sa v súčasnosti ako liečba prvej voľby**



Rozdelenie farmakologickej liečby PDA v závislosti od času jej začatia

Profylaktická liečba → farmakologická liečba začatá počas prvých 24 hodín života u všetkých extrémne nezrelých novorodencov s gestačným vekom menej ako 28 týždňov

Včasná cielená liečba → farmakologická liečba začatá do 72 hodín života u extrémne nezrelých novorodencov s gestačným vekom menej ako 28 týždňov na základe echokardiografickej diagnózy hemodynamicky významného PDA

Včasná symptomatická liečba → farmakologická liečba začatá na základe prítomnosti klinických symptómov a echokardiografického nálezu hsPDA vo veku medzi 72 hodinami a ukončeným 7. dňom

Terapeutická liečba → farmakologická liečba začatá na základe prítomnosti klinických symptómov a echokardiografického nálezu hsPDA po ukončení 7 dní života

Ligácia PDA

- zlyhanie alebo kontraindikácia farmakologickej liečby PDA
- viaceré NÚ – paralýza hlasiviek, paralýza bránice, BPD, spomalený psychomotorický vývoj,
- **postligačný kardiálny syndróm** - kardiorespiračná instabilita 8-12 hodín po ligácii, zvýšenie afterloadu LK, nedostatočné zvýšenie kontrakility nezrelého myokardu, zhoršenie koronárnej perfúzie → systémová hypotenzia a hypoperfúzia → často potreba inotropnej podpory
- liečba poslednej voľby

Odporúčaný postup diagnostiky a liečby PDA

- dôležitá selekcia rizikových skupín hsPDA → predovšetkým extrémne nezrelí novorodenci a novorodenci s extrémne nízkou pôrodnou hmotnosťou (ELBW)

Extrémne nezrelí novorodenci ≤28. gestačný týždeň a ELBW novorodenci

- cielená včasná symptomatická liečba
- pri výraznej ventilačnej nestabilite (*potreba intenzívnej UPV, HFO, vysokej FiO₂, prechod z neinvazívnej ventilačnej podpory na UPV*) a pri prítomnosti klinických známk hsPDA (*↑ systolicko-diastolická diferenciacia, oligúria, šelest, silné periférne pulzy (vysoká amplitúda) na aa.femorales*) → echokardiografické vyšetrenie v priebehu 3 až 7 dňa života
- echokardiografické známky hsPDA s ľavo-pravým skratom (viď vyššie) → začatie liečby PDA Ibuprofenom
- kontraindikácie liečby Ibuprofenom → NEC, renálna dysfunkcia, IVH III-IV. stupňa, PPHN, kritická duktus dependentná VVCH srdca
- hraničný echokardiografický nález → zohľadnenie prítomnosti ďalších rizikových faktorov hsPDA (viď vyššie)
- tolerovanie enterálneho prísunu s kontinuálnym zvyšovaním dávky → perorálny Ibuprofen intolerancia enterálneho prísunu → intravenózne Ibuprofen (PEDEA)
- úvodná kúra Ibuprofenu 10 mg/kg (1.deň) – 5 mg/kg (2.deň) – 5 mg/kg (3.deň), štandardný prísun tekutín vzhľadom k postnatálnemu veku (bez reštrikcie), zvýšenie PEEP a MAP (ak nie sú prítomné RTG známky pľúcneho intersticiálneho emfyzému a hyperinflácie pľúc) → kontrolné echokardiografické vyšetrenie
- **a)** zlepšenie klinického stavu (prechod z UPV na neinvazívnu ventiláciu, pokles FiO₂) a zmenšenie PDA (< 1,5 mm) → ukončenie farmakoterapie PDA, pokračovať ďalej len v pravidelnom echokardiografickom sledovaní
- **b)** pretrvávajúce echokardiografické a klinické známky hsPDA → 2. kúra Ibuprofenu 20 mg/kg (1.deň) - 10 mg/kg (2.deň) - 10 mg/kg (3.deň) → kontrolné echokardiografické vyšetrenie

- **a)** zlepšenie klinického stavu (prechod z UPV na neinvazívnu ventiláciu, pokles FiO₂) a zmenšenie PDA (< 1,5 mm) → ukončenie farmakoterapie PDA, pokračovať ďalej len v pravidelnom echokardiografickom sledovaní
- **b)** pretrvávanie echokardiografických a klinických známk hsPDA → Paracetamol 15 mg/kg á 6 hodín v trvaní 3 dní (pri elevácii hepatálnych enzýmov interval á 8 hodín)
- intolerancia enterálneho prísunu → intravenózne Paracetamol
tolerovanie enterálneho prísunu → perorálny alebo intravenózne Paracetamol
- **a)** zlepšenie klinického stavu (prechod z UPV na neinvazívnu ventiláciu, pokles FiO₂) a zmenšenie PDA (< 1,5 mm) → ukončenie farmakoterapie PDA, pokračovať ďalej len v pravidelnom echokardiografickom sledovaní
- **b)** pretrvávanie echokardiografických a klinických známk hsPDA → Paracetamol rovnakou dávkou v trvaní ďalších 3 dní
- neúspešná farmakoterapia a pretrvávajúci zlý klinický stav → transport novorodenca do DKC → ligácia PDA

Nezrelí novorodenci narodení v 28. - 30. gestačnom týždni

- symptomatická liečba
- pri dlhodobej výraznej ventilačnej nestabilite (*potreba dlhodobej intenzívnej UPV, HFO, vysokej FiO₂, prechod z neinvazívnej ventilačnej podpory na UPV*) a pri prítomnosti klinických známk hsPDA (*↑ systolicko-diastolická diferencia, oligúria, šelest, silné periférne pulzy na aa.femorales, známky kardiálneho zlyhávania*) → echokardiografické vyšetrenie
- echokardiografické známky hsPDA s ľavo-pravým skratom (viď vyššie) → začatie liečby PDA Ibuprofenom
- kontraindikácie liečby Ibuprofenom → NEC, renálna dysfunkcia, IVH III.-IV. stupňa, PPHN, kritická duktus dependentná VVCH srdca
- hraničný echokardiografický nález → zohľadnenie prítomnosti ďalších rizikových faktorov hsPDA (viď vyššie)
- tolerovanie enterálneho prísunu s kontinuálnym zvyšovaním dávky → perorálny Ibuprofen
intolerancia enterálneho prísunu → intravenózne Ibuprofen (PEDEA)
- úvodná kúra Ibuprofenu 20 mg/kg (1.deň) - 10 mg/kg (2.deň) - 10 mg/kg (3.deň) , štandardný prísun tekutín bez reštrikcie, zvýšenie PEEP a MAP (ak nie sú prítomné RTG známky pľúcneho intersticiálneho emfyzému a hyperinflácie pľúc) → kontrolné echokardiografické vyšetrenie
- **a)** zlepšenie klinického stavu (prechod z UPV na neinvazívnu ventiláciu, pokles FiO₂) a zmenšenie PDA (< 1,5 mm) → ukončenie farmakoterapie PDA, pokračovať ďalej len v pravidelnom echokardiografickom sledovaní
- **b)** pretrvávanie echokardiografických a klinických známk hsPDA → 2. kúra Ibuprofenu 20 mg/kg (1.deň) – 10 mg/kg (2.deň) – 10 mg/kg (3.deň) → kontrolné echokardiografické vyšetrenie

- **a)** zlepšenie klinického stavu (prechod z UPV na neinvazívnu ventiláciu, pokles FiO₂) a zmenšenie PDA (< 1,5 mm) → ukončenie farmakoterapie PDA, pokračovať ďalej len v pravidelnom echokardiografickom sledovaní
- **b)** pretrvávanie echokardiografických a klinických známk hsPDA → Paracetamol 15 mg/kg á 6 hodín v trvaní 3 dní (pri elevácii hepatálnych enzýmov interval á 8 hodín)
- intolerancia enterálneho prísunu → intravenózne Paracetamol
tolerovanie enterálneho prísunu → perorálny alebo intravenózne Paracetamol
- **a)** zlepšenie klinického stavu (prechod z UPV na neinvazívnu ventiláciu, pokles FiO₂) a zmenšenie PDA (< 1,5 mm) → ukončenie farmakoterapie PDA, pokračovať ďalej len v pravidelnom echokardiografickom sledovaní
- **b)** pretrvávanie echokardiografických a klinických známk hsPDA → Paracetamol 15 mg/kg á 6 hodín v trvaní ďalších 3 dní (pri elevácii hepatálnych enzýmov interval á 8 hodín)
- neúspešná farmakoterapia (pretrvávanie klinických a echokardiografických známk hsPDA) → pravidelné echokardiografické sledovanie PDA v priebehu nasledujúcich dní po ukončení farmakoterapie a sledovanie dynamiky nálezu
- **a)** zmenšovanie PDA → pokračovanie v pravidelných echokardiografických kontrolách bez iniciácie ďalšej liečby, bez reštrikcie tekutín, zvýšenie MAP a PEEP
- **b)** nezmenený klinický stav (intenzívna ventilácia, vysoká potreba kyslíka, známky kardiálnej dekompenzácie) a echokardiografický nález hemodynamicky významného PDA → transport novorodenca do DKC → ligácia PDA

Nezrelí novorodenci > 30. gestačný týždeň

- pri dlhodobej výraznej ventilačnej nestabilite (*potreba dlhodobej intenzívnej UPV, HFO, vysokej FiO₂, prechod z neinvazívnej ventilačnej podpory na UPV*) a pri prítomnosti klinických známk hsPDA (*↑ systolicko-diastolická diferencia, oligúria, šelest, silné periférne pulzy na aa.femorales, známky kardiálneho zlyhávania*) → echokardiografické vyšetrenie
- echokardiografický nález hsPDA (> 2,5 mm + ďalšie známky hsPDA) bez klinických známk kardiálneho zlyhávania → iniciálne bez farmakologickej liečby, ↑ PEEP a MAP, bez reštrikcie tekutín, pravidelné echokardiografické kontroly a sledovanie dynamiky nálezu
- dlhodobé pretrvávanie potreby intenzívnej ventilácie a echokardiografického nálezu hsPDA (>2,5 mm + ďalšie známky hsPDA) bez výraznejšieho zmenšenia → iniciácia farmakologickej liečby – Ibuprofen 1.kúra 20 mg/kg (1.deň) – 10 mg/kg (2.deň) – 10 mg/kg (3.deň) → kontrolné echokardiografické vyšetrenie
- tolerovanie enterálnej výživy → Ibuprofen perorálne
netolerovanie enterálnej výživy → Ibuprofen intravenózne (PEDEA)
- **a)** zlepšenie klinického stavu (prechod z UPV na neinvazívnu ventiláciu, pokles FiO₂) a zmenšenie PDA (< 1,5 mm) → ukončenie farmakoterapie PDA, pokračovať len v pravidelnom echokardiografickom sledovaní

- b)** pretrvávajúce echokardiografických a klinických známkov hsPDA → 2.kúra Ibuprofenu 20 mg/kg (1.deň) – 10 mg/kg (2.deň) – 10 mg/kg (3.deň) → kontrolné echokardiografické vyšetrenie
- **a)** echokardiografický nález zmenšenia PDA (<1,5 mm) a zlepšenie klinického stavu (redukcia ventilácie, pokles FiO₂) → ukončenie farmakoterapie PDA, pokračovať len v pravidelnom echokardiografickom sledovaní
- b)** pretrvávajúce echokardiografických a klinických známkov hsPDA → Paracetamol 15mg/kg á 6 hodín v trvaní 3 dní (pri elevácii hepatálnych enzýmov interval á 8 hodín)
- intolerancia enterálnej výživy → Paracetamol intravenózne
tolerovanie enterálnej výživy → Paracetamol perorálne alebo intravenózne
- **a)** zlepšenie klinického stavu (prechod z UPV na neinvazívnu ventiláciu, pokles FiO₂) a zmenšenie PDA (< 1,5 mm) → ukončenie farmakoterapie PDA, pokračovať ďalej len v pravidelnom echokardiografickom sledovaní
- b)** pretrvávajúce echokardiografických a klinických známkov hsPDA → Paracetamol 15mg/kg á 6 hodín v trvaní ďalších 3 dní (pri elevácii hepatálnych enzýmov interval á 8 hodín)
- neúspešná farmakoterapia (pretrvávajúce klinických a echokardiografických známkov hsPDA) → pravidelné echokardiografické sledovanie PDA
- ligácia PDA len v prípade dlhodobej potreby ventilácie a echokardiografického nálezu hsPDA bez zmenšenia

Najnovšie svetové poznatky o liečbe PDA:

- Konzervatívna liečba PDA u novorodencov narodených v 23-26. g.t je spojená s nižšou incidenciou BPD a zároveň nezvyšuje novorodeneckú mortalitu ani morbiditu (NEC, IVH) v porovnaní s farmakologickou terapiou PDA, potrebné sú ale ďalšie štúdie (Sung, 2016)
- Včasná cielená liečba Indometacinom u extrémne nezrelých novorodencov znižuje riziko pľúcnej hemorágie a BPD, ale nemá vplyv na znižovanie mortality, incidencie ťažkej formy IVH a neskorší psychomotorický vývoj dieťaťa (Kluckow, 2014)
- Perorálny Ibuprofen je minimálne rovnako efektívny ako intravenóznym Ibuprofen v uzavretí PDA u ELBW novorodencov bez zvýšenia vedľajších účinkov, neonatálnej morbidity a mortality (Erdeve, 2012)
- Vysokodávkovaný perorálny Ibuprofen (20-10-10 mg/kg) je účinnejší v uzavretí PDA ako perorálny Ibuprofen v štandardných dávkach bez signifikantných rozdielov v mortalite a incidencii IVH a NEC (Mittra, 2018)
- Vysokodávkovaný perorálny Ibuprofen (20-10-10 mg/kg) je účinnejší v uzavretí PDA ako intravenóznym Indometacin a intravenóznym Ibuprofen v štandardných dávkach (Mittra, 2018)
- Liečba vysokodávkovaným perorálnym Ibuprofenom (20-10-10 mg/kg) je spojená s najnižšou incidenciou potreby ligácie PDA z aktuálne dostupnej liečby (Mittra, 2018)
- Štandardná dávka perorálneho Ibuprofenu (10-5-5 mg/kg) je efektívnejšia v uzavretí PDA ako štandardná dávka intravenózneho Ibuprofenu (Mittra, 2018)
- Štandardná dávka perorálneho Ibuprofenu (10-5-5 mg/kg) je spojená s najmenšou incidenciou BPD z aktuálne dostupnej liečby PDA (Mittra, 2018)

- Vysokodávkovaný intravenózný Ibuprofen (20-10-10 mg/kg) je účinnejší v uzavretí PDA ako intravenózný Ibuprofen v štandardnej dávke (Mitra, 2018)
- Vysokodávkovaný intravenózný Ibuprofen (20-10-10 mg/kg) je spojený s najnižšou incidenciou IVH z aktuálne dostupnej liečby (Mitra, 2018)
- Štandardná dávka intravenózneho Ibuprofenu, vysokodávkovaný Ibuprofen ako aj štandardná dávka intravenózneho Indometacínu sú spojené s vyššou incidenciou NEC ako pacienti bez farmakologickej liečby PDA (Mitra, 2018)
- Clearance Ibuprofenu sa postupne zvyšuje v priebehu prvých 8 dní života novorodenca → do 70 hodín je odporúčaná dávka 10-5-5 mg/kg, v intervale 70-108 hodín je minimálna odporúčaná dávka 14-7-7 mg/kg, v intervale 108-180 hodín 18-9-9 mg/kg a po 180 hodinách 20-10-10 mg/kg (Hirt, 2007)
- Perorálny Paracetamol (15 mg/kg á 6 hod) je približne rovnako efektívny v uzavretí PDA u nedonosených novorodencov ako perorálny Ibuprofen (20-10-10 mg/kg) s minimálnym množstvom nežiadúcich účinkov, potrebné sú však ďalšie štúdie o vplyve Paracetamolu na neskorší psychomotorický vývoj dieťaťa (Bagheri, 2016; Ohlsson, 2015)
- Perorálny Paracetamol (15 mg/kg á 6 hod) je približne rovnako efektívny v uzavretí PDA u nedonosených novorodencov ako perorálny Ibuprofen (10-5-5 mg/kg) a zároveň má nižšiu incidenciu oligúrie (Yang, 2016)
- Pacienti po ligácii PDA majú vyššiu incidenciu poruchy psychomotorického vývoja vo včasnom detstve (15-48 mesiacov), chronického ochorenia pľúc a ROP ako po farmakoterapii PDA (Weisz, 2014)
- Ligácia PDA vo včasnom novorodeneckom období je spojená s vyššou incidenciou BPD a poruchy psychomotorického vývoja v porovnaní s ligáciou PDA v neskoršom novorodeneckom veku (Clyman, 2013)

Zoznam použitej literatúry:

Mitra S. et al.: *Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA. 2018; Mar 27;319(12):1221-1238

Mitra S. et al.: *Effectiveness and safety of treatments used for the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants; a protocol for a systematic review and network meta-analysis*. BMJ Open, 2016;6(7):e011271

Clyman R.I.: *The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia*. Semin Perinatol. 2013; Apr;37(2):102-7

Hirt et al.: *An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study*. Br J Clin Pharmacol. 2008; May;65(5):629-36

Ohlsson A., Walia R., Shah S.: *Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants*. Cochrane Database Syst Rev. 2018; Sep 28;9

Weisz D.E. et al.: *PDA ligation and health outcomes: a meta analysis*. Pediatrics 2014; Apr; 133(4):e1024-46

Yang B. et al.: *Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial.* Exp Ther Med. 2016 Oct;12(4):2531-2536

Kluckow M. et al.: *A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014; Mar;99(2):F99-F104

Erdeve O. et al.: *Oral versus intravenous ibuprofen for patent ductus arteriosus closure: a randomised controlled trial in extremely low birthweight infants.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2012 Jul;97(4):F279-83

Sung et al.: *Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants.* J Pediatr. 2016; Oct;177:66-71

Autor: MUDr. Tomáš Jurko, PhD.

Recenzenti: doc. MUDr. A. Jurko, PhD., MUDr. Martin Záhorec, PhD.,
prof. MUDr. M. Zibolen, CSc.

Schválil výbor NS SPS 20. 5. 2019