

تغییرات کسر جهشی و کلاس عملکردی آنژین قلب در بیماران تحت عمل پیوند عروق کرونر در بخش جراحی قلب بیمارستان افشار یزد

دکتر سید خلیل فروزان نیا^۱، دکتر محمدحسن عبداللهی^۲، دکتر عمود امامی میبدی^۳، دکتر راحله مرادپور^۴، دکتر صمد زارع^۵، دکتر امید بیگی^۶

چکیده

مقدمه: کاهش کسر جهشی Ejection Fraction (EF) در اثر بیماری‌های ایسکمیک قلب ایچ‌م‌ا‌د مسمی ششود و عمل جراحی CABG (Coronary Artery Bypass Graft) بابرقراری مجدد خون‌رسانی میوکارد می‌تواند سبب بهبودی میزان EF و فانکشن کلاس آنژین (CCS-FC) بیمار شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر پیوند عروق کرونر بر روی EF و CCS-FC در تمام بیماران و در گروه‌های خاص مانند بیماران مبتلا به دیابت، هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون و پرفشاری خون است.

روش بررسی: این مطالعه از نوع توصیفی - مقطعی بر روی ۲۰۰ بیمار با عمل پیوند عروق کرونر (CABG) در بخش جراحی قلب بیمارستان افشار یزد از فروردین ماه ۱۳۸۰ لغایت پایان شهریورماه ۱۳۸۰ انجام شده است. تعیین EF در زمان قبل از عمل و یک هفته بعد از عمل با اکوکاردیوگرافی انجام شد. فانکشنال کلاس آنژین بیماران قبل از عمل و ۳ ماه بعد از عمل از طریق پرسشنامه تعیین گردید. سپس نتایج بدست آمده با استفاده از نرم افزار رایانه‌ای SPSS تجزیه و تحلیل گردید. نتایج بصورت انحراف معیار \pm میانگین ذکر شده است.

نتایج: افراد مورد بررسی شامل ۱۴۲ نفر مرد و ۵۸ نفر زن با میانگین سنی $۹/۲ \pm ۵۷/۷$ سال بودند. میانگین EF قبل از عمل $۱۱/۹ \pm ۴۸/۳$ ٪ و بعد از عمل $۸/۵ \pm ۴۸/۱$ ٪ بود. CCSFC بیماران قبل از عمل $۲/۹ \pm ۰/۹$ و سه ماه بعد از عمل به $۱/۱ \pm ۰/۳$ کاهش یافت ($P=0.001$). وجود دیابت، هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی و مصرف سیگار و سابقه فامیلی اثر قابل توجهی بر روی EF بعد از عمل نداشتند به جز بیمارانی که سابقه MI داشتند که افزایش EF آنها بعد از عمل قابل ملاحظه است.

نتیجه‌گیری: با انجام CABG و رفع ایسکمی میوکارد در بیماران مورد مطالعه، CCSFC بیماران بهبود و میزان EF افزایش می‌یابد که البته

افزایش EF فقط در بیماران با EF قبل از عمل کمتر از ۳۵٪ و دارای سابقه مثبت، MI از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$).

واژه های کلیدی: پیوند عروق کرونر- کسر جهشی - کلاس عملکردی آنژین قلب بطن چپ و $EF < 35\%$ را عملکرد ضعیف بطن چپ تقسیم بندی می‌کنند^(۲).

عوامل مؤثر بر روی عملکرد بطن چپ در بیماری‌های ایسکمیک قلب شامل: سن، جنس، دیابت، هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی، مصرف سیگار، سابقه فامیلی، سابقه MI و تعداد عروق گرفتار می‌باشد که این عوامل با تشدید بیماری عروق کرونر سبب اختلال عملکرد سیستمیک بطن چپ می‌شود^(۳).

طبقه‌بندی کلینیکی بیماری‌های ایسکمیک قلب براساس تعریف Canadian Cardiac Society Functional Class (CCSFC) به صورت زیر طبقه‌بندی می‌گردد:

CCSFC I : آنژین به دنبال انجام فعالیت‌های سنگین و طولانی ایجاد می‌شود و با فعالیت‌های روزمره ایجاد نمی‌شود.

CCSFC II : آنژین به دنبال راه رفتن تند یا بالا رفتن سریع از پله ایجاد می‌شود راه رفتن معمولی برای کمتر از دو بلوک یا بالا رفتن از یک طبقه باعث ایجاد آنژین نمی‌شود ولی در طی ساعات اول بیدار شدن از خواب، بعد از غذا خوردن، وجود فشارهای روحی یا در هوای سرد آنژین ایجاد می‌شود.

مقدمه

بیماری‌های ایسکمیک قلب با کاهش خون‌رسانی به میوکارد سبب کاهش قدرت انقباض بطن چپ می‌شوند که نتیجه آن اختلال در فانکشن قلب است. از معیارهای تعیین‌کننده فانکشن سیستمیک قلب، اندازه‌گیری میزان کسر جهشی

۱- استادیار گروه جراحی قلب و عروق

۲- استادیار گروه بیهوشی

۳- استادیار گروه بیماری‌های قلب و عروق

۴، ۵، ۶- پزشک عمومی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

است. برحسب تعریف تعیین میزان EF با استفاده از فرمول زیر مشخص می‌گردد^(۱).

حجم پایان دیاستولیک بطن چپ $EDV =$
 $\%EF = \frac{EDV - ESV}{EDV}$

حجم پایان سیستولیک بطن چپ $ESV =$

روش‌های عملی تعیین EF شامل ونتریکولوگرافی، اکوکاردیوگرافی و اسکن رادیو نوکلئید می‌باشد. در این مطالعه تعیین EF با اکوکاردیوگرافی انجام شد. میزان EF نمادی از عملکرد بطن چپ می‌باشد. $EF \geq 50\%$ را عملکرد نرمال، $EF = 35-49\%$ را عملکرد متوسط

جراحی. شرایط اتاق عمل، کیفیت مراقبت‌های پس از عمل در ICU و بخش جراحی قلب برای تمام بیماران یکسان بود. برای تعیین CCSFC بیماران پرسشنامه تهیه و تنظیم گردید که قبل از عمل و ۳ ماه بعد از عمل تکمیل گردید. اطلاعات حاصله از اکوکاردیوگرافی و پرسشنامه با استفاده از نرم افزار رایانه‌ای SPSS و با استفاده از آزمون‌های آماری مجذور کای و ANOVA یکطرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $\alpha < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد. اطلاعات به صورت Mean \pm SD ارائه شده است.

نتایج

جامعه مورد بررسی شامل ۱۴۲ بیمار مرد (۷۱٪) و ۵۸ بیمار زن (۲۹٪) با میانگین سنی $9/2 \pm 57/7$ سال و با حداکثر سن ۸۳ و حداقل سن ۳۶ سال بود.

از میان بیماران مورد بررسی تعداد ۴۳ نفر (۲۱/۵٪) کمتر از ۳۵٪، ۳۵ نفر (۱۷/۵٪) EF (۳۵-۴۹)٪ و ۱۲۲ نفر (۶۱٪) EF بیشتر یا مساوی ۵۰٪ داشتند میانگین تغییرات EF در طی هفته اول بعد از عمل در بیماران که EF < ۳۵٪ داشتند $9 \pm$ و در بیماران با EF = ۳۵-۴۹٪، $5/9 \pm 8/1$ ٪ افزایش یافته و در بیماران که EF ≥ 50 ٪ داشتند میزان

CCSFC III : آنژین به دنبال راه رفتن کمتر از دو بلوک در مکانهای معمولی و تحت شرایط نرمال و حتی بالا رفتن از یک طبقه ایجاد می‌شود .

CCSFC IV : آنژین به دنبال فعالیت کم و حتی در حالت استراحت نیز ایجاد می‌شود و طول مدت آنژین کمتر از ۱۵ دقیقه باید باشد (اگر بیش از ۱۵ دقیقه طول بکشد آنژین ناپایدار است)^(۴) .

عمل جراحی CABG با بهبود خون‌رسانی به میوکارد و بهبود فانکشن سیستمیک قلب سبب رفع علائم ایسکمی می‌شود و با رفع علائم ایسکمی CCSFC بیمار بهبود خواهد یافت^(۵) . در این مطالعه میزان تغییرات EF و CCSFC بیماران بعد از عمل جراحی CABG مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

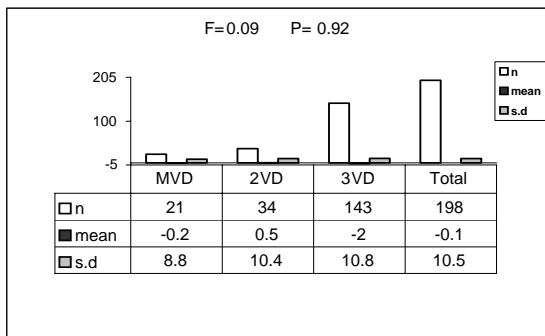
این مطالعه به صورت توصیفی-مقطعی طی مدت ۶ ماه از تاریخ فروردین ماه لغایت پایان شهریور ۱۳۸۰ بر روی ۲۰۰ بیمار که جهت انجام عمل جراحی پیوند عروق کرونر (CABG) به بخش جراحی قلب بیمارستان افشار یزد مراجعه کرده اند انجام گرفت. بیماران به منظور تعیین EF در دو مرحله تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند: مرحله اول قبل از عمل جراحی و مرحله دوم یک هفته پس از عمل

نفر از مردان (۴۳/۷٪) و ۱۲ نفر از زنان (۲۰/۷٪) سابقه MI داشتند. بیماران بر حسب داشتن یا نداشتن عوامل خطر مقایسه شدند که اختلاف معنی داری در تغییرات EF آنها دیده نشد به جز در بیماران که سابقه MI داشتند که به صورت معنی داری با افزایش EF بعد از عمل همراه بوده است (نمودار ۲).

نمودار ۲: توزیع فراوانی تغییرات EF به دنبال عمل

بای پاس بر حسب ریسک فاکتورهای IHD

۲۱ نفر از بیماران (۱۰/۵٪) درگیری فقط یکی از عروق کرونر، ۳۴ نفر

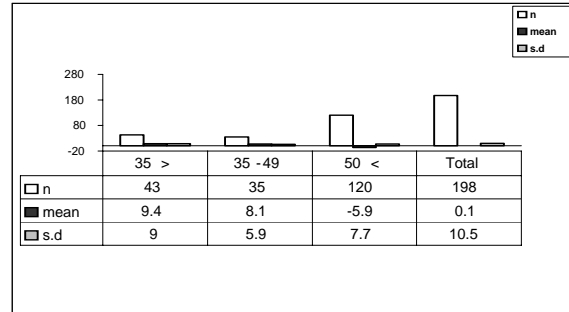


(۱۷/۵٪) درگیری دو رگ کرونر و در ۱۴۳ بیمار (۷۲٪) تعداد سه رگ کرونر یا بیشتر گرفتار بوده است. نتایج نشان می‌دهد در بیماران که 2VD بوده اند EF بعد از عمل نسبت به سایرین افزایش بیشتری داشت که از نظر آماری ارتباط معنی داری مشاهده نگردید (نمودار ۳).

نمودار ۳: توزیع فراوانی تغییرات EF بر حسب تعداد

عروق درگیر

EF آنها بعد از عمل $7/7 \pm 5/9$ کاهش داشته است (نمودار ۱).

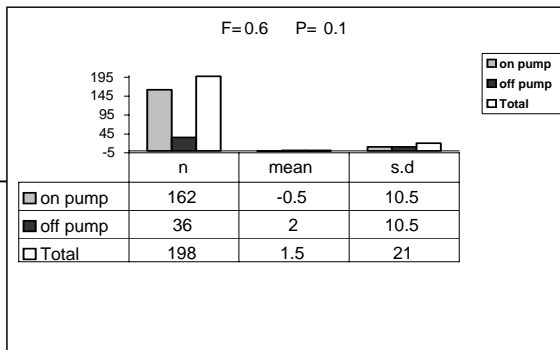


نمودار ۱: توزیع فراوانی تغییرات EF بر حسب

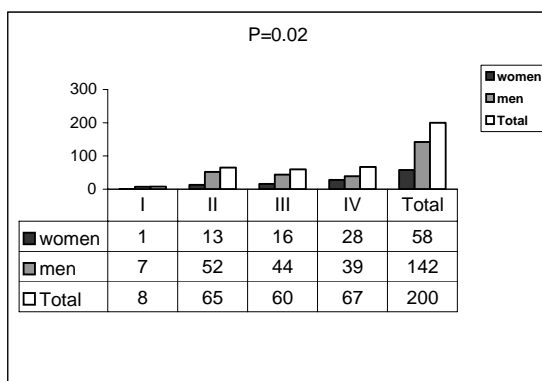
گروه‌های مختلف از نظر EF قبل از عمل

به طور کلی میانگین EF قبل از عمل $8/5 \pm 48/1$ و بعد از عمل $8/3 \pm 48/1$ بود که با توجه به $P \text{ Value} = 0.8$ اختلاف EF قبل و بعد از عمل از نظر آماری معنی دار نیست. در هفته اول بعد از عمل EF بیماران $10/5 \pm$ کاهش داشت. در نمونه مورد مطالعه ۵۱ نفر از مردان (۳۵/۹٪) و ۲۳ نفر از زنان (۳۹/۷٪) مبتلا به دیابت ۵۸ نفر از مردان (۴۰/۸٪) و ۴۵ نفر از زنان (۷۷/۶٪) مبتلا به هیپرتانسیون و ۶۲ نفر از مردان (۴۳/۷٪) و ۳۸ نفر از زنان (۶۵/۵٪) مبتلا به هیپرلیپیدمی بودند.

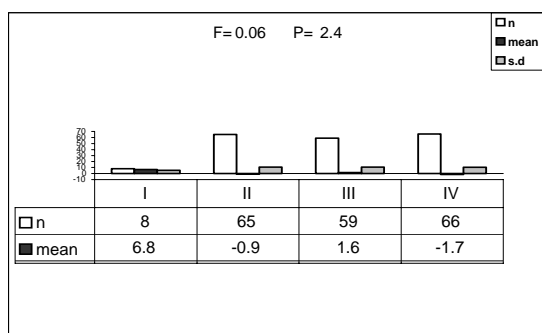
۷۲ نفر از مردان (۵۷/۷٪) سابقه مصرف سیگار داشتند و لی در زنان موردی گزارش نشد. ۵۸ نفر از مردان (۴۰/۸٪) و ۲۵ نفر از زنان (۴۳/۱٪) سابقه فامیلی مثبت و ۶۲



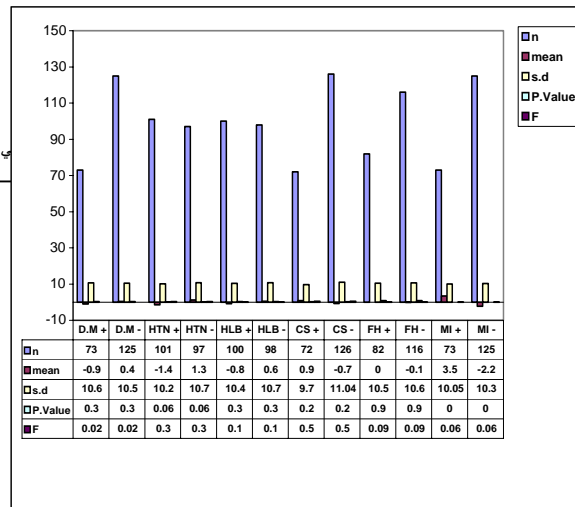
عمل کاهش داشته است و با توجه به $P=0.001$ این تغییرات معنی‌دار بوده و با انجام عمل CABG بهبود واضحی در علائم و کلاس آنژین ایجاد می‌شود تغییرات EF بر اساس CCSFC قبل از عمل، در کلاس‌های I و III با افزایش و در کلاس II و IV با کاهش همراه بود که این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۶).



نمودار ۵- توزیع فراوانی CCSFC قبل از عمل بر حسب جنس



نمودار ۶- توزیع فراوانی تغییرات EF بر حسب CCSFC قبل از عمل بیمار



۱۶۲ بیمار (۸۲٪) به روش استفاده از پمپ سیرکولاسیون خارج ریوی (CPB) و ۳۶ بیمار (۱۸٪) به روش بدون استفاده از پمپ سیرکولاسیون خارج ریوی تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند که در گروه با استفاده از پمپ EF آنها بعد از عمل آنها به میزان $10/5 \pm 0/5$ کاهش و در بیماران بدون استفاده از پمپ EF به میزان $10/5 \pm 2$ افزایش داشته که با توجه به $PV > 0.05$ ارتباط معنی‌داری بین تغییرات EF و روش عمل وجود نداشت (نمودار ۴).

نمودار ۴: توزیع فراوانی تغییرات EF بر حسب روش استفاده شده برای عمل

بر اساس گزارش آنژیوگرافی بیماران EF گزارش شده تقریباً معادل EF به دست آمده از اکوکاردیوگرافی بود.

۸ نفر از بیماران (۴٪) CCSFC کلاس I و ۶۵ نفر (۳۲/۵٪) در کلاس II و ۶۰ بیمار (۳۰٪) در کلاس III و ۶۷ بیمار (۳۳/۵٪) در کلاس IV بودند (نمودار ۵).

بر اساس نتایج به دست آمده میانگین CCSFC قبل از عمل از عمل از $2/9 \pm 1/9$ به $1/1 \pm 1/3$ بعد از

دو مورد مورتالیتی بعد از عمل یک نفر به علت تامپوناد روز بعد از عمل و یک نفر به علت آمبولی ریه و نارسایی تنفسی ۴ روز بعد از عمل گزارش شد که یکی از آنها در CCSFC کلاس III و دیگری در CCSFC کلاس IV قبل از عمل قرار داشت.

بحث

تعیین کسر جهشی با اکوکاردیوگرافی در زمان قبل و بعد از عمل پیوند عروق کرونر، جهت بررسی عملکرد بطن چپ انجام می‌شود و عملکرد کلاس آنژین نیز انعکاسی از عملکرد بطن چپ می‌باشد. در مطالعه حاضر تغییرات EF و فانکشنال کلاس پس از عمل بررسی شده است. در مطالعات انجام شده، بیمارانی که EF آنها کمتر از ۴۵٪ بوده است با اختلاف معنی‌داری بیش از گروهی که EF قبل از عمل آنها بیشتر از ۴۵٪ بوده از CABG سود برده اند.^(۶)

در مطالعه ما نیز گروهی که EF کمتر از ۳۵٪ داشته اند بیشترین سود را از CABG برده اند. حتی در این گروه از بیماران کلاس آنژین آنها کاهش قابل توجه داشته که این موضوع در واقع هدف مطالعه ما بوده است.

Nishi و همکاران به منظور ارزیابی تأثیر عمل جراحی CABG بر میزان افزایش کسر جهشی بیماران با

اختلال عملکرد بطن چپ ($EF < 30$) ۴۲ بیمار را مورد ارزیابی قرار دادند که متوسط EF قبل از عمل بیماران ۲۳/۸٪ بود. متوسط پیوند انجام شده در بیماران نیز ۴/۶ بود. میزان مرگ و میر بیمارستانی آنها ۲/۴٪ و مرگ و میر پس از ترخیص تا یک ماه پس از عمل نیز صفر بود. میزان متوسط EF بیماران پس از عمل ۳۵/۲٪ بود که افزایش معنی‌داری نسبت به EF قبل از عمل (۲۳/۸٪) داشت ($P < 0/05$). وضعیت عملکردی قلب (NYHA) نیز پس از عمل با افزایش قابل ملاحظه‌ای در اکثر بیماران همراه بود^(۷). در مطالعه Antunes و همکاران بر روی ۱۳۵ بیمار نیز EF بیماران از ۲۴٪ قبل از عمل به ۳۴٪ پس از عمل افزایش داشت که البته محدوده EF این بیماران قبل از عمل درحد ۳۰-۱۰٪ گزارش شده است^(۸).

در مطالعه‌ای که با هدف بررسی تأثیر CABG بر نتایج عملکردی (Functional Class) زودرس و دیررس پس از عمل بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی ایسکمیک بر روی ۱۶۷ بیمار (۱۴۰ مرد و ۲۷ زن) با میانگین سنی 60 ± 8 سال، شامل ۱۰۷ بیمار با آنژین صدری، ۵۴ بیمار با CHF و ۶ بیمار با Silent Ischemia صورت گرفت. از بیماران دارای آنژین، ۱۰۶ بیمار (۶۳٪) در کلاس CCSFC III,IV و از بیماران با CHF ۴۰

داد البته در این مطالعات پیگیری‌های درازمدت و بررسی آنژیوگرافی مجدد و Cath Data نیز انجام شده است که مؤید مؤثر بودن CABG در بیمارانی که *Viable Myocardium* دارند می‌باشد^(۹).

طی بررسی انجام شده بیماران دیابتی تفاوت چشمگیری با بیماران غیر دیابتی نداشتند که در مطالعه ما هم عوامل خطرزا به غیر از سابقه MI ارتباط معنی‌داری با بهبود EF بعد از عمل نداشتند. فانکشن کلاس آنژین بیماران مورد مطالعه ما هم بعد از عمل CABG کاهش قابل توجهی داشت ولی نوع روش عمل جراحی با استفاده از CPB یا غیر CPB و تعداد عروق درگیر کرونر سبب اختلاف قابل توجهی در EF بیماران نشد.

در مطالعه‌ای که توسط Shah و همکارانش بر روی ۱۸ بیمار با EF کمتر از ۳۰٪ صورت گرفت، متوسط سنی آنها ۵۶/۴ (۷۲-۴۶ سال) و شامل ۱۵ مرد و ۳ زن بودند. میانگین EF آنها قبل از عمل ۳ ± ۲۶٪ (۳۰-۱۹٪) بود. ۱۶ بیمار (۸۸/۹٪) سابقه MI و ۹ نفر (۵۰٪) سابقه نارسایی احتقانی قلب داشتند. میانگین عروق گرافت شده ۳/۸ ± ۳ بود. هیچ مورد مرگ وجود نداشت. EF بیماران بعد از عمل از ۳ ± ۲۶٪ به ۱۱ ± ۴۲٪ ($P < ۰/۰۰۰۲$) افزایش داشت که با بهبود بسیار بارزی همراه بود. متوسط دوره پیگیری ۷۷ ماه بود که

بیمار (۲۴٪) در کلاس NYHA III,IV قرار داشتند. میانگین EF قبل از عمل بیماران $۵ \pm ۲۸\%$ (محدوده ۳۰-۱۶٪) بود. در ۱۳ بیمار (۸٪) قبل از عمل، از بالون پمپ داخل آئورتی (IABP) استفاده گردید. متوسط عروق کرونر پیوند شده برای هر بیمار $۰/۹ \pm ۲/۹$ رگ و میانگین مدت زمان Bypass نیز ۳۱ ± ۱۰۴ دقیقه بود. میزان مرگ و میر بیمارستانی ۳ مورد (۱/۷٪) و میزان مرگ و میر کل در طی پیگیری ۵ ساله نیز در ۲۱ بیمار (۱۳٪) ذکر گردید. علیرغم بهبود قابل توجه EF پس از عمل نسبت به قبل از عمل ($۹ \pm ۳۸\%$ در مقابل $۵ \pm ۲۸\%$)، فقط ۸۹ بیمار (۵۴٪) در مدت زمان پیگیری فاقد علامت (Symptom Free) بودند. در آنالیز چند منظوره (Multivariate Analysis) مشخص گردید که پایین تر بودن EF و استفاده از بالون پمپ داخل آئورتی (IABP) قبل از عمل با افزایش شیوع نارسایی قلبی راجعه و جنس مرد و تعداد بیشتر رگهای پیوندی با بهبود کلاس عملکردی NYHA پس از عمل همراه می‌باشد^(۵).

حتی در یک مطالعه کسانی که به علت کاردیومیوپاتی ایسکیمی کاندید پیوند قلب بودند تحت CABG قرار گرفتند. متوسط EF این بیماران ۲۳٪ بود که پس از CABG در طی ۲ سال پیگیری تا ۳۸٪ افزایش نشان

بطنی بطن چپ با افزایش همراه بود ولی عملکرد کلی (Global) بطن راست در هر دو گروه PTCA و CABG بدون تغییر باقی ماند^(۱۱).

نتیجه گیری

در این مطالعه به جز در گروه دارای EF قبل از عمل کمتر از ۳۵ درصد، CABG باعث افزایش معنی‌دار EF نمی‌شود. وجود دیابت و سایر عوامل خطر اثر قابل توجهی روی EF بعد از عمل بیماران ندارد ولی سابقه MI ارتباط معنی‌داری با EF و CCSFC بعد از عمل دارد. گروهی از این بیماران که قبل از عمل اختلال متوسط و شدید در عملکرد بطن چپ دارند بیشتر از سایرین از CABG سود می‌برند و به این ترتیب اهمیت درمان جراحی برای این دسته از بیماران مشخص می‌شود.

بقای ۱۰ ساله ۸۸/۹٪ گزارش شد در طی پیگیری دو نفر به علت نارسایی احتقانی قلب فوت نموده و ۲ نفر نیز نیاز به ۳ بار بستری به خاطر نارسایی احتقانی قلب پیدا کردند. ۵۷/۸٪ در طی ۱۰ سال هیچ‌گونه عوارض قلبی - عروقی نداشتند^(۱۰). به منظور مقایسه دو روش PTCA و CABG، Baciorek و همکاران به ارزیابی تأثیر بازسازی عروق میوکارد (Myocardial Revascularization) بر عملکرد سیستمی و دیاستولی بطن چپ و راست پرداختند که طبق نتایج این بررسی، کسر تخلیه‌ای بطن چپ (EF) در ۴۰٪ از بیماران تحت درمان با روش PTCA و ۲۹/۴٪ از بیماران تحت درمان با روش CABG با افزایش همراه بود. میزان حرکت قطعه‌ای دیواره بطن (Segmental Wall Motion) پس از CABG نیز به جز در سگمان دیواره بین

References

- 1- Androli, Bennet, Carpenter. Essential Cecil Internal Medicine. 2001.: 407-409
- 2- Eugene Branwald, *Ischemic heart disease Heart Disease*. W.B Saunders company, 1997. 5th Edit: 1316-1318,1326-1327.
- 3- Fauci, Braunwald. *Acut Myocardial Infection. Harrisons principles of internal medicine*. 15th Edit Vol 1, 2001: 305,307.
- 4- John W.Kirklin-Bran. *Cardiac Surgery*. 3th Edit, Vol 1, 2003, :359.

- 5- Luciani GB, Montalbano G. *Predicting long-term functional results after myocardial revascularization in ischemic cardiomyopathy*. Thorac cardiovasc Surg. 2000 Sep 120(3); 4788-89

۶- صافی مرتضی، کارخانه یوسفی زهره، سعادت حبیب الله، وکیلی حسین. *بررسی اثر پیوند عروق کرونر (CABG) بر عملکرد بطن چپ - پژوهنده - سال پنجم شماره ۳ - ۱۳۷۹ و ۲۶۱ - ۲۵۵*

- 7- Nishi H, Miyamoto S, *Compleat revascularization in patient with severe left ventricul ar dysfunction*. Ann Thorac cardiovasc Surg. 2003 Apr; 9 (2): 111-6.

- 8- Antunes P E, Antunes M J, *Coronary surgery with non-cardioplegic methods in patients with advanced left ventricular dysfunction: immediate and long term results* Heart, April 1, 2003; 89(4): 427 - 431.
- 9- Deryfus G, Dubec D, *Coronary surgery can be alternative to heart transplantation in selected patients with end stage ischemic heart disease.*Eur. J. Cardiothorac. Surg. 7(9) : 482-7,1993.
- 10- P. J. Shah, D. L. Hare, *Survival after myocardial revascularization for ischemic cardiomyopathy: A prospective ten-year follow-up study.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg., November 1, 2003; 126(5): 1320 - 1327.
- 11- Baciur B, szot WM, *The effect of myocardial revascularization on global and regional systolic and diastolic left and right ventricular function.* Przegl Lek. 2000; 57(11): 635-8.