

JE PROTIDESTIČKOVÁ LÉČBA INDIKOVÁNA V PRIMÁRNÍ PREVENCI?

J. Bultas, D. Karetová

Souhrn

Trombotické komplikace aterosklerózy jsou příčinou pandemie řady kardiovaskulárních chorob v industriální společnosti. Od konce 80. let 20. století máme k dispozici řadu studií sledujících efekt protidestičkové léčby acetylsalicylovou kyselinou (ASA) v rámci primární prevence. Do těchto kontrolovaných studií bylo zařazeno téměř 100 000 probandů. Ze souhrnné analýzy výsledků vyplývá, že léčba je v prevenci akutního myokardiálního infarktu účinná, dokumentován je klinicky i statisticky významný pokles příhod asi o třetinu. Nežádoucím účinkem provázejícím podávání ASA bylo krvácení, zejména významné krvácení do zažívacího traktu. To se objevovalo u 1–2 % léčených. Proto bychom měli indikovat léčbu nižšími dávkami ASA v primární prevenci pouze u probandů s vyšším rizikem koronární příhody, tj. zejména u starších mužů s kumulací alespoň 2 významných rizikových faktorů ateroskleroze.

Klíčová slova

aterotrombóza – primární prevence – kyselina acetylsalicylová – infarkt myokardu

Summary

Is anti-platelet treatment indicated in primary prevention? Thrombosis complications of atherosclerosis are the cause of a pandemic of different cardiovascular diseases in the industrialised world. Since the end of the 1980's there has been a series of studies monitoring the effect of anti-platelet treatment using acetylsalicylic acid (ASA) as part of primary prevention. Almost one hundred thousand probands have been included in these controlled studies. A composite analysis of the results shows that the treatment is effective in the prevention of acute myocardial infarction, finding a clinically and statistically significant reduction in incidence of around one-third. Undesirable effects accompanying the administration of ASA were bleeding, in particular significant bleeding into the digestive tract. This was recorded in 1–2% of those treated. Treatment with lower dosages of ASA should therefore be indicated in primary prevention only for those probands with a higher risk of coronary incident, i.e. particularly for older men with an accumulation of at least 2 significant risk factors for atherogenesis.

Keywords

atherothrombosis – primary prevention – acetylsalicylic acid – myocardial infarction

Úvod

Podíváme-li se, jak staré jsou snahy užít protidestičkovou léčbu v profylaxi kardiovaskulárních příhod, zjistíme, že již před 60 lety navrhl Paul Gibson podávání acetylsalicylové kyseliny (ASA) v prevenci koronární trombózy [1]. Rutinní zavedení antitrombotik v profylaxi trombotických příhod však trvalo více než 30 let. Dnes je protidestičková léčba jedním z významných faktorů zlepšujících prognózu nemocných s ischemickou chorobou srdeční, mozkovou či periferních tepen. Zda je tato profylaxe vhodná i u osob bez manifestní aterosklerózy, analyzuje tento souhrn.

Trombotické cévní komplikace jsou hlavní příčinou nemoci a úmrtnosti v industriální společnosti. Aterotrombóza je podkladem nemoci jako je infarkt myokardu, mozková mrt-

vice či kritická končetinová ischemie. Bohužel se tyto choroby často objevují u osob asymptomatických – více než polovina myokardiálních infarktů či iktů vzniká jako první projev choroby. Budeme-li proto s léčbou čekat až po překonání kardiovaskulární příhody – tj. až na prevenci sekundární – může být pro řadu nemocných pozdě. Podívejme se proto, zda máme dostatek dokladů pro iniciaci antitrombotické léčby u osob ještě asymptomatických, tj. v rámci prevence primární.

Význam endotelu, primární a sekundární hemostázy

Vlastní hemostáza má několik funkčních rovin: antitrombotickou roli intaktního endotelu, destičkovou hemostázu, koagulační kaskádu ústící v polymerizaci fibrinogenu a fibrinolýzu. V ge-

nezi atherotrombotických příhod hraje rozhodující roli poškození endotelu a primární, tzn. destičková, hemostáza. Intaktní endotel inhibuje aktivaci trombocytů (např. uvolněním NO a prostacyklinu), koagulační kaskádu (např. sekrecí trombomodulinu, heparan sulfátu či inhibitoru tkáňového faktoru – TFPI) a stimuluje také fibrinolýzu, tvorbou aktivátoru tkáňového plazminogenu – t-PA (schéma).

Destičková zátka vzniká všude tam, kde dojde k odhalení subendoteliálních struktur a k navázání trombocytů na kolagení vlákna. Vlastní vazba vede k aktivaci trombocytů a k sekreci řady protrombotických substancí (tromboxanu A_2 – TXA_2 , adenosin difosfátu – ADP, serotoninu aj.) a k uvolnění povrchových glykoproteinových receptorů IIb/IIIa. Vznik destičkového trombu je dán vzájemnou vazbou trombocytů pomocí receptorů IIb/IIIa a adhezivních proteinů, zejména fibrinogenu. Vzniklý destičkový trombus dále akceleruje koagulační kaskádu, neboť na povrchu aktivovaných destiček dojde k odhalení fosfolipidů katalyzujících koagulaci. Sekundární hemostáza, čili vytvoření fibrinové sítě pak trombotický proces stabilizuje [2,3]. V etiopatogenezi trombotické okluze však má rozhodující význam hemostáza destičková. Proto též v tomto přehledu klademe důraz na léčbu protidestičkovou, která je považována za zlatý standard.

Protidestičková léčba

Protidestičkové léky mohou působit na různých etážích, tzn. inhibují adhezi, aktivaci či agregaci (tab.1). Proto se upustilo od staršího názvu antiagregancia. Ovlivnění aktivace a sekrece dosáhneme např. acetylsalicylovou kyselinou (ASA), která ireverzibilně inhibuje cyklooxygenázu a utlumí tak syntézu důležitého aktivátoru destiček – TXA_2 . Podobně klopidogrel a tiklo-

Tab. 1. Mechanismus účinku různých protidestičkových léků.

1. inhibitory adheze
2. inhibitory aktivace
 - a) blokátory tromboxanové cesty aktivace:
 - blokátory COX: ASA, indobufen
 - inhibitory tromboxanových receptorů
 - inhibitory tromboxan-syntázy
 - b) blokátory ADP receptorů: tiklopidin, klopidogrel
 - c) blokátory serotoninových receptorů
 - d) blokátory trombinových receptorů
3. inhibitory agregace: antagonisté rec. GPIIb/IIIa: abciximab, integrilin, eptifibatid
4. stabilizace destiček zvýšením dostupnosti cAMP a cGMP: dipyridamol

pidin nevratně zamezí aktivaci destičkových receptorů ADP a tlumí tak aktivaci trombocytů. Dipyridamol naopak reverzibilně inhibuje destičkovou fosfodiesterázu, která degraduje cyklický adenosin monofosfát (cAMP) a cyklický guanozin monofosfát (cGMP), 2 důležité „druhé posly“ stabilizující trombocyt. Inhibitory destičkových receptorů GP IIb/IIIa tlumí primární hemostázu ve fázi agregace. Vzhledem k vysoké ceně a k riziku krvácivých komplikací nebyla tato skupina k primární prevenci testována.

Kdo je nejvíce ohrožen?

V rámci primární prevence můžeme léčit pacienty se značně odlišným rizikovým skóre. Obecně lze říci, že u rizikové populace bude absolutní přínos léčby větší. Jak vytypovat správnou cílovou populaci? Riziko trombózy dramaticky stoupá s věkem. Příčin tohoto vzestupu je více: často je přítomná dysfunkce endotelu, stoupá prevalence aterosklerotického poškození tepenného řečiště, při inaktivitě či při fibrilaci síní se objevuje stáza krve, negativně se uplatňují též hormonální změny, interkurentní zánětlivé afekce, imobilizace či nádorová onemocnění vedou k aktivaci hemostázy a k hyperkoagulačnímu stavu. Více jsou ohroženi muži, u žen stoupá riziko až od 6. dekády či při hormonální substituční léčbě nebo hormonální antikoncepci. V obou skupinách pak přítomnost rizikových faktorů jakými jsou diabetes, dyslipidemie, hypertenze či kouření výskyt trombotických příhod násobí. Z těchto důvodů bychom se měli zejména zaměřit na tuto část populace.

Jaké jsou výsledky intervenčních studií?

K prevenci trombotických, resp. atherotrombotických, komplikací u populace bez zjevného

kardiovaskulárního poškození se na prvním místě nabízí *kyselina acetylsalicylová*. Její výhodou je prověřený účinek v řadě jiných klinických situací. K těmto situacím patří zejména akutní a chronické formy ICHS, stavy po cévních mozkových příhodách či různé formy aterosklerózy periferního tepenného řečiště. Výhodou ASA je též nízká cena a dobrá snášenlivost.

Jaký je efekt ASA v rámci prevence primární? Máme k dispozici řadu studií, výsledky jsou souhrnně prezentovány na graf 1 a v tab. 2. První 2 studie, které sledovaly dopad ASA na kardiovaskulární příhody, měly mnoho společného: Užívaly střední dávky ASA (325 mg, resp. 500 mg denně), byly prováděny v 80. letech a do studie byly zařazeni pouze zdraví lékaři – muži [4,5]. Ve studii britské, která po dobu 6 let sledovala více než 5 000 mužů, byl pozorován zajímavý efekt: 1/3 probandů randomizovaných k aktivní léčbě přestala ASA užívat, naopak část lékařů v placebo větví ASA užívala. Výsledkem bylo výrazné oslabení výpovědní hodnoty studie: Byl patrný pouze nevýznamný trend k poklesu fatálních i nefatálních infarktů myokardu, k poklesu celkové i kardiovaskulární mortality a mírný trend k vzestupu mozkových příhod. Obdobná, dvojitě slepá a na svou dobu nebývale rozsáhlá studie (22 000 mužů) byla provedena v USA. Po 5 letech byla studie předčasně ukončena pro vysoce významný pokles

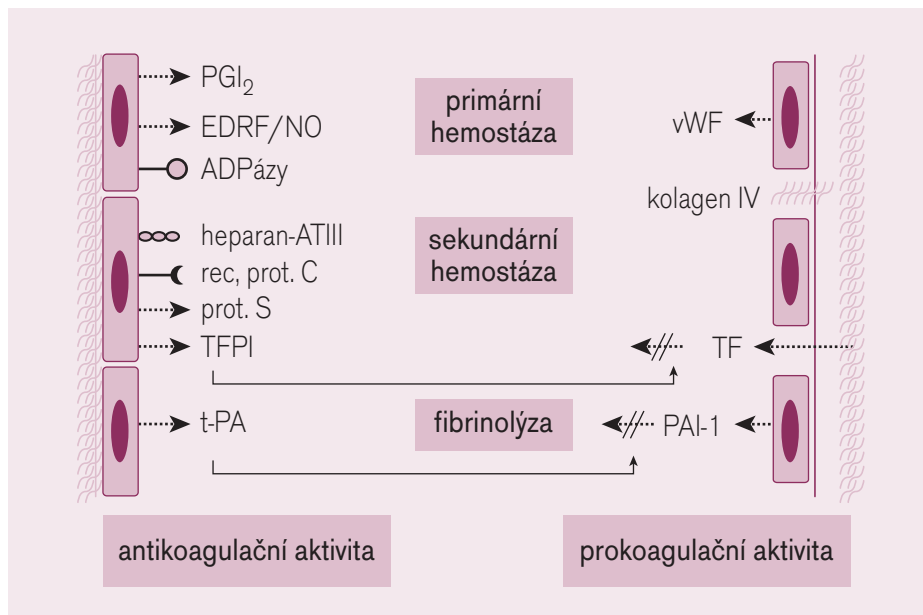


Schéma . Endotel a jeho vliv na hemostázu.

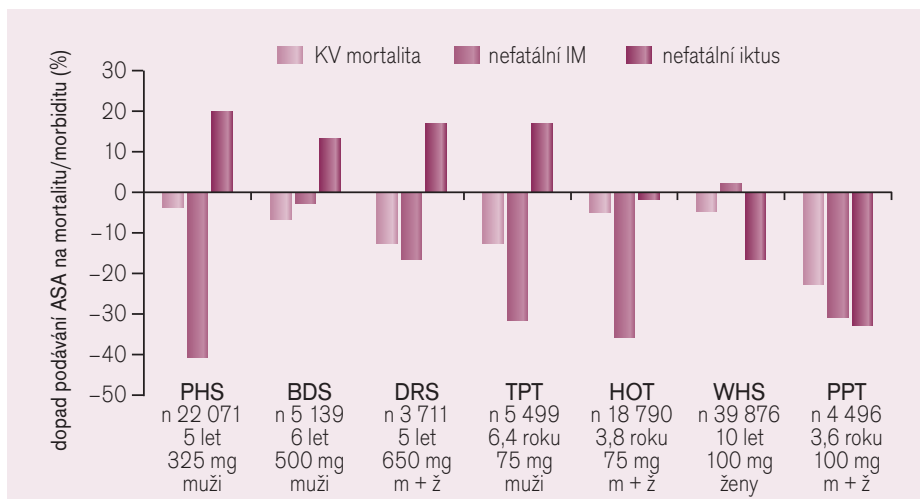
Endotel vytváří bariéru mezi krví a tkáněmi, která odděluje vysoce trombogenní subendoteliální struktury (zejména kolagen) od krve. Syntetizuje prostacyklin (který stabilizuje trombocyty), uvolňuje oxid dusnatý (který tlumí aktivaci trombocytů), produkuje ektonukleotidázy (které degradují chemotaktant a aktivátor trombocytů adenosin-difosfát – ADP). Při poškození cévy uvolňuje řadu prokoagulačně působících komponent (např. von Willebrandův faktor). Na sekundární hemostaze (hemokoagulaci) se endotel podílí syntézou a sekrecí antitrombotických působících proteinů, např. trombomodulinu či polysacharidů, jako je heparan sulfát. Trombomodulin vazbou na trombin brzdí konverzi fibrinogenu na fibrin i přímou aktivaci trombocytů cestou trombinových receptorů. Heparan sulfát i trombomodulin rovněž akcelerují inaktivaci trombinu cirkulujícím antitrombinem. Efekt protromboticky působícího tkáňového faktoru je pod kontrolou jeho inhibitoru (TFPI). Ve fázi fibrinolýzy zasahuje endotel uvolněním aktivátoru tkáňového plazminogenu (t-PA) a jeho inhibitoru (PAI-1). Pro vznik tepenné trombózy je klíčovým momentem 1. fáze, tj. vznik nástěnného destičkového trombu, pro progresi trombu je důležité uvolnění tkáňového faktoru a pro trvání uzávěru a případný vznik infarktu je rozhodující funkční fibrinolytický systém.

výskytu infarktu myokardu, který činil plných 47 % při léčbě ASA. Kardiovaskulární ani celková mortalita však ovlivněna nebyla. I v této studii byl pozorován trend k vzestupu četnosti mozkových příhod (tab. 2). Vzhledem k výrazné podobnosti obou studií byla provedena souhrnná analýza: Výskyt infarktu myokardu klesl významně o 1/3 (tj. o 32 %), celková úmrtnost klesla nevýznamně o 10 %. Při analýze cirkadiálního výskytu infarktu myokardu byl pozorován zajímavý efekt – podávání ASA zabránilo vzestupu výskytu příhod v ranních hodinách v době aktivace destiček při sympatikotonii.

Třetí studií, která sledovala efekt ASA pouze u mužské asymptomatické populace, byla studie Thrombosis Prevention Trial [6]. Během více než 6 let sledování 5 500 tisíce mužů byl pozorován v aktivní větvi léčené 75 mg ASA významný pokles nefatálního myokardiálního infarktu o 32 %, ostatní ukazatele efektu nejsou k dispozici.

Nejvýznamnějším, na jaře 2007 ukončeným projektem, který sledoval efekt ASA v primární prevenci u žen byl Nurses' Health Study [8]. Projekt je ojedinělý jednak počtem sledovaných žen – téměř 80 000 – i délkou sledování – od r. 1976 do r. 2004. Pravidelně užívalo ASA asi 35 000 žen. V této kohortě byl o 38 % nižší výskyt úmrtí z KV-příčin (RR, 0,62; 95% CI 0,55–0,71), celková úmrtnost klesla o 25 % (RR 0,75; 95% CI 0,71–0,81). Na poklesu celkové mortality se podílelo menší měrou i snížení výskytu zhoubných nádorů o 12 % (RR 0,88; 95% CI 0,81–0,96). Efekt ASA se projevil již do 5 let, naopak dopad na onkologická onemocnění byl pozorován až po 10 letech. Pokles kardiovaskulární mortality byl výrazně větší u žen starších a u žen s kumulací rizikových faktorů aterosklerózy.

Byl-li pozorován u mužů pokles výskytu infarktu myokardu o 32 %, jak vypadá efekt u žen?



Graf 1. Přehled studií s ASA v primární prevenci: uvedeno je ovlivnění kardiovaskulární mortality, výskytu nefatálních myokardiálních infarktů a mozkových příhod. Citace jednotlivých studií jsou uvedeny v korespondující tabulce.

Výhradně ženskou populaci sledovala Women Health Study [7]. Tento rozsáhlý recentní projekt u 40 000 žen sledovaných po dobu 10 let neukázal žádný efekt profylakticky podávané ASA v obecné populaci na výskyt kardiovaskulární mortality, nefatálního infarktu myokardu či iktu (tab. 2). Pouze v podskupině žen nad 65 let snížila ASA výskyt těchto ukazatelů významně. Také metaanalýza studií s ženskou populací ukázala v podskupině žen nad 65 let významný pokles myokardiálního infarktu o 24 %, mortalita či výskyt mozkových příhod ovlivněny nebyly [7].

Dvě studie se zabývaly rizikovou smíšenou, tj. ženskou i mužskou, populací. U hypertoniků byl ve studii HOT dokumentován příznivý účinek doplnění antihypertenzní léčby o 75 mg ASA [9]. Opět byl pozorován významný pokles nefatálních infarktů myokardu o více než 1/3, zato kardiovaskulární úmrtnost či mozkové příhody ovlivněny nebyly (tab. 2). Podobná studie

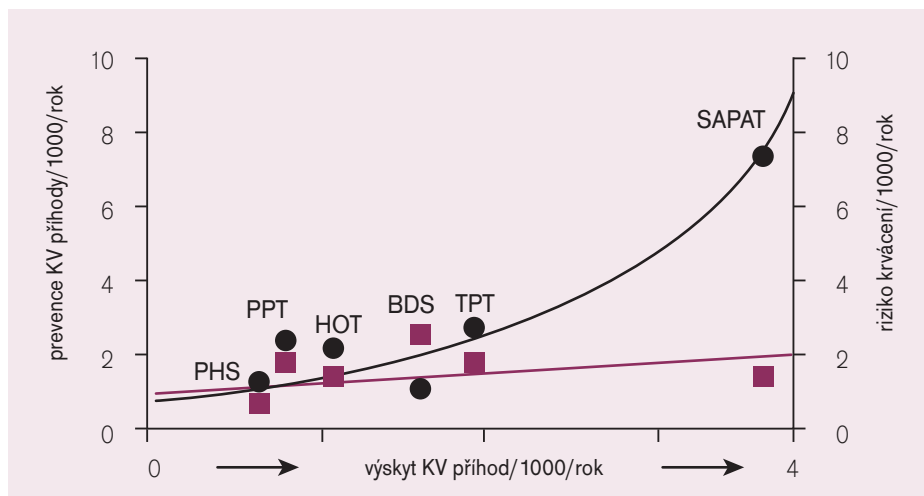
(Primary Prevention Trial) se smíšenou populací dospěla k podobným závěrům – významný pokles infarktu myokardu o 29 % a kardiovaskulární úmrtnosti o 23 %, výskyt mozkových příhod významně snížen nebyl.

Budeme-li chtít výsledky s ASA v primární prevenci shrnout, pak je možno říci, že u mužů jsou doklady o efektu ASA v primární prevenci na pokles výskytu nefatálního infarktu myokardu již ve věku středním, přínos je klinicky významný při kumulaci rizikových faktorů aterosklerózy. Souhrnná data z 5 primárně preventivních studií (Physicians Health Study, British Doctors Trial, Thrombosis Prevention Trial, HOT Study a Primary Prevention Project) dokumentují pokles rizika infarktu o 32 % (RR 0,68, 95% CI 0,54–0,86, p = 0,001) s nesignifikantním vzestupem mozkových příhod o 13 % (RR 1,13, 95% CI 0,96–1,33, p = 0,15). V ženské populaci jsou obdobně, stejně významné doklady o efektu až od věku nad 60 let. Nicméně u star-

Tab. 2. Přehled primárně-preventivních studií s kyselinou acetylsalicylovou.

název	počet pac.	dávka	sledování	mortalita na KVO	fatální IM	nefatální iktus	citace
PHS	22 071 muži	325 mg	5 let	0,96 (0,80–1,14)	0,59 (0,47–0,74)	1,20 (0,89–1,59)	[3]
BDS	5 139 muži	500 mg	6 let	0,93 (0,79–1,07)	0,97 (0,78–1,16)	1,13 (0,89–1,37)	[4]
DRS	3 711 m+ž	650 mg	5 let	0,87 (0,70–1,10)	0,83 (0,66–1,04)	1,17 (0,79–1,28)	[11]
TPT	5 499 muži	75 mg	6,4 let	–	0,68 (0,52–0,88)	–	[5]
HOT	18 790 m+ž	75 mg	3,8 let	0,95 (0,75–1,20)	0,64 (0,49–0,85)	0,98 (0,78–1,24)	[7]
WHS	39 876 ženy	100 mg	10 let	0,95 (0,74–1,22)	1,02 (0,84–1,25)	0,83 (0,69–0,99)	[6]
NHS	79 439 ženy	různá	24 let	0,62 (0,55–0,71)	–	–	[8]
PPT	4 495 m+ž	100 mg	3,6 let	9,77 (0,62–0,95)	0,69 (0,38–1,23)	0,67 (0,36–1,27)	[12]

Při uvádění ovlivnění mortality či morbidity je uvedeno relativní riziko příhody a v závorce interval spolehlivosti.



Graf 2. Zisk versus riziko – poměr dosaženého poklesu kardiovaskulárních příhod (●) proti výskytu krvácivých komplikací (■).

Citace studií podle akronymů jsou uvedeny v tab. 2. SAPAT – Swedish Angina Pectoris Study. Z grafu je patrné, že zvyšující se riziko kardiovaskulární příhody posouvá výrazně poměr ve prospěch zisku.

ších žen jsou doklady o snížení úmrtnosti i výskytu cévních příhod nejméně stejně silné jako u mužů.

Ve studii CHARISMA byl prověřován účinek klopidoogrelu přidaného k ASA u asymptomatických osob s kumulací rizikových faktorů a u osob symptomatických. V podskupině asymptomatických osob byl patrný trend k vzestupu souhrnného ukazatele (IM, iktus a KV úmrtnost) o 20 %, podobně stoupla též celková mortalita [10]. Je tedy možno formulovat závěr, že duální protidestičková léčba v primární prevenci není výhodná. V monoterapii nebyly ani klopidoogrel ani tiklopidin testovány.

Dipyridamol je poslední z protidestičkových léků, o němž se uvažovalo v rámci primární prevence. Výsledky několika malých studií uzavřela analýza Cochranova institutu konstatováním, že v rámci primární prevence nejsou doklady o efektu dipyridamolu ani v monoterapii ani v kombinaci [11].

Jaká jsou rizika protidestičkové léčby?

Podávání kyseliny acetylsalicylové či jiných protidestičkových léků je spojeno s rizikem krvácení, zejména krvácení do zažívacího traktu. Podkladem krvácení do zažívacího traktu je vlastní protidestičkový efekt a inhibice prostaglandinu E_2 , který má významný cytoprotektivní efekt na žaludeční sliznici. Riziko středně závažného krvácení se pohybuje kolem 1–2 % ročně, riziko velmi závažného pak kolem 0,1 až 0,2 % ročně. Dokument vydaný experty Evropské kardiologické společnosti ukázal, že riziko krvácení je srovnatelné u všech protidestičkových léků

[12]. Není proto účelné zaměřovat při krvácení jeden lék za jiný. Podobně není indikováno rutinní podávání inhibitorů protonové pumpy v rámci prevence krvácení. Pouze při nutnosti pokračovat v protidestičkové léčbě u nemocného s anamnézou recentního krvácení do zažívacího traktu je výhodná dlouhodobá léčba inhibitory protonové pumpy, např. omeprazole. Vlastní riziko krvácení lze snížit aplikací ASA v jedné dávce s podáním rychle a krátce působícího přípravku, užitím nižších dávek, tj. optimálně 75 až 100 mg ASA denně či obden, a vyvarováním se souběžného užívání nesteroidních antirevmatik. Analgetika typu paracetamolu naopak nevedí.

Kdy užít protidestičkovou léčbu, co doporučuje návrh expertů?

Experti Evropské kardiologické společnosti doporučují preventivní podávání malých dávek, tj. 75–300 mg ASA denně či obden v primární prevenci při absolutním riziku příhody nad 1,5 % ročně. V takovém riziku jsou starší nemocní (od 7. decenia) s kumulací alespoň 2 rizikových faktorů, tj. kuřáci, diabetici, hypertonici či nemocní s dyslipidemií. Od léčby lze očekávat pokles výskytu infarktu myokardu asi o 1/3.

Jak postupovat v praxi – kdy acetylsalicylovou kyselinu v primární prevenci indikovat?

Stojíme před rozhodnutím: Na jedné straně můžeme snížit riziko infarktu myokardu, na straně druhé ohrozíme nemocného krvácením. Bude-

me-li porovnávat obě strany, musí v souladu s doporučenými postupy riziko koronární příhody významně převážit riziko krvácení. Vzhledem k tomu, že riziko středně významného až závažného krvácení se pohybuje kolem 1–2 % ročně, měli bychom indikovat ASA až při absolutním riziku akutní formy ICHS, zejména infarktu myokardu od 2 %. Tak převáží přínos léčby nad případným rizikem. Z grafu závislosti přínosu léčby na absolutním riziku kardiovaskulární příhody je patrné, že přínos léčby můžeme očekávat zejména u nemocných starších s kumulací alespoň 2 rizikových faktorů (graf 2).

Vedle poměru přínos versus riziko bychom měli zvážit též pohled farmakoekonomický. Budeme-li uvažovat roční riziko příhody 2 %, efekt léčby, tj. snížení rizika příhody 20–30 % a přímých ročních nákladů na léčbu kolem 300 Kč, musíme vynaložit pouhých 60 000 Kč k profylaxi 1 infarktu myokardu. Z farmakoekonomického pohledu jsou přímé náklady jistě příznivé. Nepřímé náklady, tj. výdaje spojené s případným krvácením, budou jistě výrazně nižší než výdaje spojené s léčbou akutní koronární příhody.

Racionálním postupem je tedy indikovat léčbu nižšími dávkami ASA (75–100 mg) v primární prevenci pouze u probandů s vyšším rizikem koronární příhody, tj. zejména u starších mužů a žen s kumulací alespoň 2 významných rizikových faktorů aterosklerózy.

Literatura

- Gibson P. Salicylic acid for coronary thrombosis? *Lancet* 1948; 1: 965.
- Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al. Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
- Gawaz M. Blood platelets. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2001.
- The Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Findings from the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. *N Engl J Med* 1988; 318: 262–264.
- Petro R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313–316.
- Thrombosis Prevention Trial. *Lancet* 1988; 351: 233–241.
- Ridker PM et al. A randomised trial of low dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular diseases in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293–1304.
- Chan AT et al. Long-term aspirin use and mortality in women. *Arch Intern Med* 2007; 167(6): 562–572.
- Hansson L et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1855–1862.
- Bhatt DL et al. A global view of atherosclerosis: baseline characteristics in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management,

and Avoidance (CHARISMA) trial. Am Heart J 2005; 150(3): 401.

11. De Schryver EL et al. Cochrane review: dipyridamole for preventing major vascular events in patients with vascular disease. Stroke 2003; 34(8): 2072–2080.

12. Patrono C et al. Expert consensus document on the use of the antiplatelet agents. Eur Heart J 2004; 25(2): 166–181.

13. ETDRS Investigators. Aspirin effects on morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus. Early Treatment

Diabetic Retinopathy Study Report 14. JAMA 1992; 268: 1292–1300.

14. De Gaetano G et al. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet 2001; 257: 89–95.

Doručeno do redakce 8. 1. 2007

Přijato k otištění po recenzi 15. 3. 2007

prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.¹
doc. MUDr. Debora Karetová, CSc.²

¹Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

²II. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

jbult@lf1.cuni.cz



Redakce
Kardiologické revue
vám přeje
veselé Vánoce
a šťastný nový rok 2008