

Antiagregačná liečba v kardiológii

G. Kaliská

Súhrn

Trombocyty sú zahrnuté v patofyziológii aterogenézy a akútnych koronárnych syndrómov. Preto lieky, ktoré ovplyvňujú aktiváciu a agregáciu trombocytov, patria k základným liečebným postupom v prevencii stabilných foriem koronárnej choroby a akútnych koronárnych syndrómov. V prehľadovom článku sa rozoberajú perorálne antiagregačné lieky a blokátory receptorov IIb/IIIa, ktoré sa používajú v rôznych liečebných algoritmoch u kardiologických pacientov.

Kľúčové slová

trombocyty – antiagregačné lieky

Summary

Antiplatelet therapy in cardiology. Thrombocytes contribute to pathophysiology of atherogenesis and acute coronary syndromes. Therefore, drugs affecting activation and aggregation of thrombocytes are the most frequently used in prevention of stabilized forms of coronary disease and acute coronary syndromes. The present review paper discusses various oral antiplatelet agents, including glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, used as part of various treatment algorithms in patients with cardiac disease.

Keywords

thrombocytes – antiplatelet drugs

ÚVOD

Trombocyty majú dôležité postavenie v patofyziológii koronárnej choroby. Sú bazálnou komponentou pri vzniku koronárnej aterogenézy, nestabilného koronárneho plátu aj pri trombóze intrakoronárnych stentov. Preto anti-trombotické lieky sú pri sekundárnej prevencii koronárnej choroby a primárnej prevencii u rizikových pacientov, základnou liečbou pozitívne ovplyvňujúcou prognózu.

ÚLOHA TROMBOCYTOV V ATEROGENÉZE

Aterotrombóza je generalizovaný proces, ktorý postihuje artérie stredného a veľkého priemeru. Charakterizovaná je postupným narastaním alebo náhlou ruptúrou aterosklerotického plátu. Spúšťa sa tým kaskáda dejov, charakterizovaná vývojom intraarteriálneho trombu, parciálnou alebo totálnou oklúziou tepny, sekundárnymi zmenami mikrocirkulácie. Aterotrombóza sa podieľa na procese aterogenézy, pri vzniku akútnych ischemických príhod, pri uzáveroch tepien po angioplastikách

a trombózach intraarteriálnych (intra-koronárnych) stentov. Trombocyty majú v tomto procese dôležité miesto. V priebehu aterotrombózy prechádzajú trombocyty štyrmi základnými procesmi: adhéziou, aktiváciou, degranuláciou a agregáciou [1].

Poškodenie cievneho endotelu z akýchkoľvek príčin (dysfunkcia, ruptúra aterosklerotického plaku, poranenie balónom a stentom) spúšťa procesy, ktorých cieľom je reparácia poškodenej cievy. Súčasťou tohto procesu je aktivácia trombocytov, ktoré agregujú na poškodenom endotele a vytvárajú vrstvu prekryvajúcu poškodený úsek. Vrstva agregovaných trombocytov slúži ako báza pre ďalšiu agregáciu a tvorbu trombinu. Tvorbu trombinu aktivuje aj tkanivový faktor. Agregované trombocyty menia tvar, vytvárajú podocyty a začínajú tvoriť tromboxan A₂ (TXA₂). Pod vplyvom trombinu, kolagénu cievnej steny a TXA₂ dochádza k expresii receptora P2Y₁₂ pre adenosín-difosfát (ADP) [1].

Aktivované trombocyty uvoľňujú z intracelulárnych granúl ADP, ktorý sa viaže na exprimovaný receptor P2Y₁₂

a sekundárne intenzívne zosilňuje ďalšiu agregáciu [2]. Na aktivovaných trombocytoch sa exprimujú glykoproteínové receptory IIb/IIIa. Tieto receptory sprostredkujú ireverzibilnú agregáciu trombocytov a ich väzbu na fibrínové vlákna v trombe. Receptor P2Y₁₂ udržiava v aktivite glykoproteínový receptor IIb/IIIa. Tým dochádza k narastaniu trombu, ktorý je bohatý na agregované trombocyty. [1]. Tento proces má nesmerný význam najmä v patofyziológii akútnych koronárnych syndrómov, akútnych uzáverov arterií po angioplastike a pri akútnych uzáveroch stentov (obr. 1).

ANTIAGREGAČNÉ LIEKY

Súčasne používané antitrombotické lieky blokujú aktiváciu a agregáciu trombocytov. Lieky zabraňujúce adhézii sú v štádiu klinického vývoja, skúmajú sa monoklonálne protilátky proti trombocytárnym receptorom Ib a IIa alebo proti väzbovému proteínu.

Kyselina acetylosalicylová (ASA)

Zasahuje na úrovni aktivácie a agregácie trombocytov. Adherujúce a agregujúce

trombocyty menia kyselinu arachidonovú na tromboxan A2, ktorý zosilňuje agregáciu. Tento proces je katalyzovaný enzýmom cyklo-oxygenázou 1 (COX-1). Kyselina acetylosalicylová ireverzibilne inaktivuje enzým COX-1. Inhibícia je ireverzibilná a trvá počas celého života trombocytu, t.j. 7 – 10 dní. Tým sa redukuje tvorba tromboxanu A2 a zoslabuje sa agregáčna schopnosť trombocytov. Okrem antiagregačného efektu má kyselina acetylosalicylová aj protizápalový a antitrombínový účinok [2].

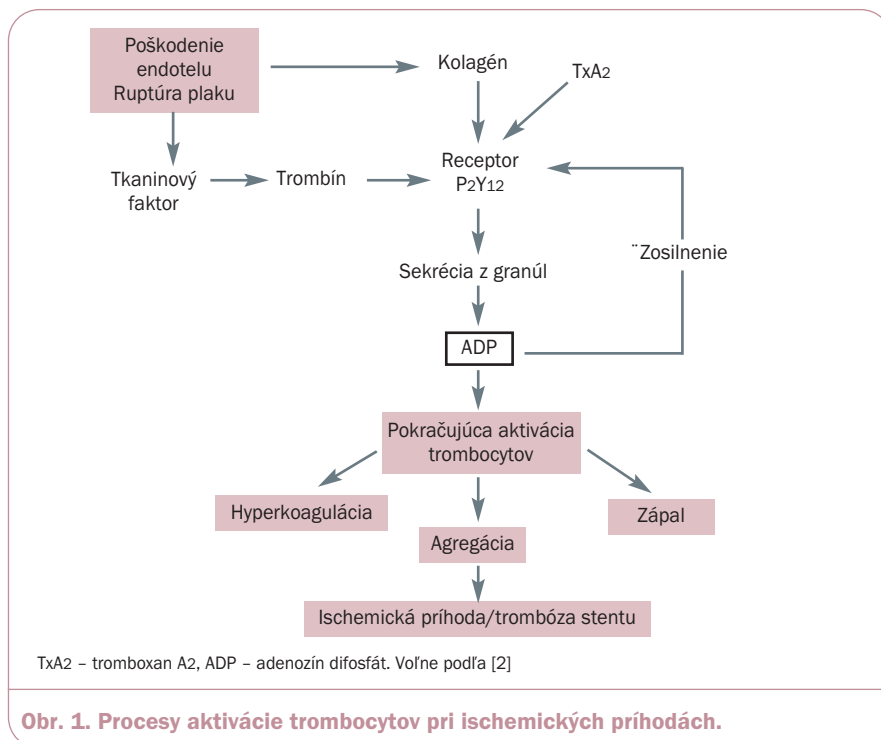
Kyselina acetylosalicylová sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje v žalúdku a v tenkom čreve. Najvyššia plazmatická koncentrácia je 15 – 20 minút po podaní. Plný antiagregačný efekt sa dosiahne približne za 1 hodinu po podaní. Inhibícia enzýmu cyklo-oxygenázy je ireverzibilná a trvá počas celej doby životnosti trombocytu.

Účinnosť ASA bola dokázaná v mnohých klinických štúdiách a meta-analýzach (tab. 1). Podľa výsledkov meta-analýzy klinických štúdií s ASA – Antiplatelet Trialists' Collaboration – antitrombotická liečba pomocou ASA redukuje u pacientov so STEMI riziko reinfarktu a úmrtia o 25 %. U pacientov po STEMI ASA navyše zvyšuje pravdepodobnosť priechodnosti infarktovej tepny a menšieho rozsahu infarktu myokardu v prípade recidívy [3]. Vo všetkých odporúčaní na liečbu rôznych foriem koronárnej choroby má liečba ASA najvyššiu úroveň dôkazov. Všetci pacienti s koronárnou chorobou, s výnimkou kontraindikovaných, majú dlhodobo užívať ASA v dávke 75 – 150 mg denne. Sú dôkazy, že nižšie dávky sú efektívne a v porovnaní s vyššími dávkami majú nižšie riziko nežiaducich účinkov, najmä gastrointestinálneho krvácania.

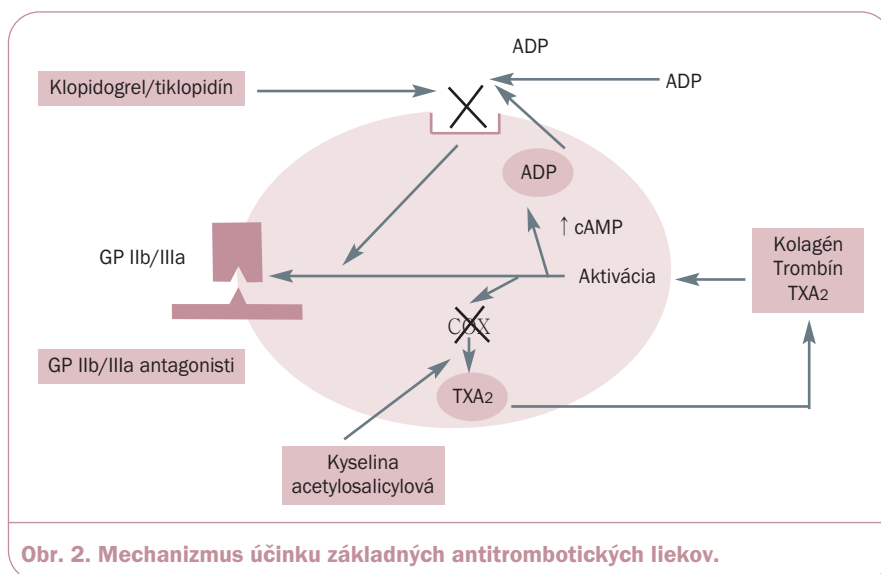
Klopidogrel

Patrí do skupiny tienopyridínov, ktorých základným mechanizmom účinku je blokáda väzby ADP na ADP receptor.

Po aktivácii trombocytov sa zo sekrečných granúl vylučuje ADP. ADP aktivuje špecifické receptory na povrchu trombocytov, ktoré spúšťajú kaskádu



Obr. 1. Procesy aktivácie trombocytov pri ischemických príhodách.



Obr. 2. Mechanizmus účinku základných antitrombotických liekov.

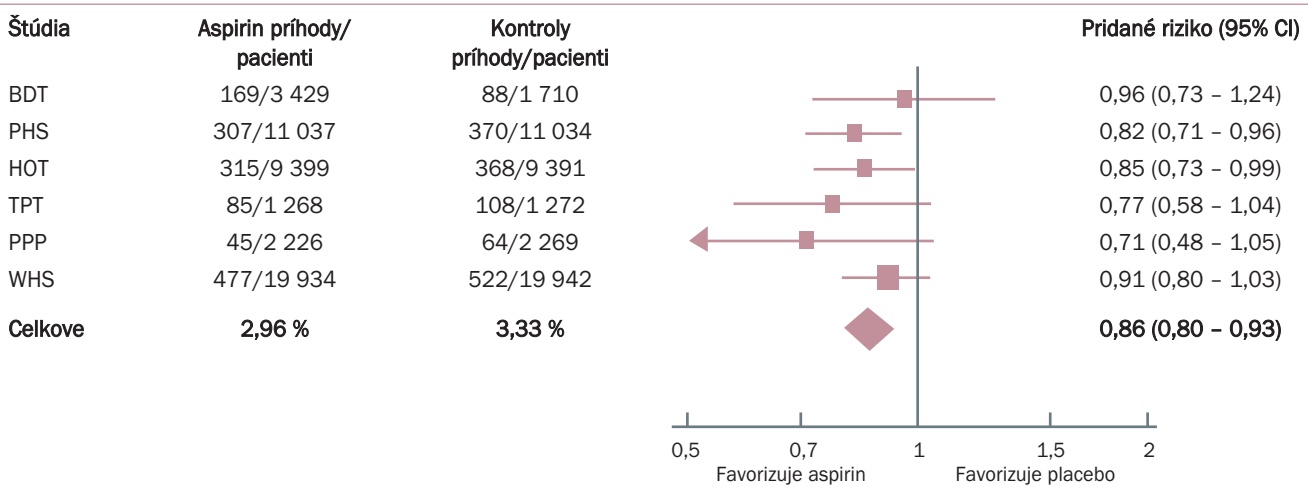
dejav vnútri trombocytov, vedúce k agregácii. Sú to receptory P2Y1, P2X1 a P2Y12. Aktivácia prvých dvoch vyvoláva influx kalcia do trombocytu s následnými zmenami trombocytu. Väzba ADP na receptor P2Y12 iniciuje kaskádu vedúcu k aktivácii receptora IIb/IIIa, ktorá je potrebná pre vznik ireverzibilnej agregácie trombocytov [4]. Tienopyridíny vrátane klopidogrelu blokujú receptor P2Y12 pre ADP na povrchu trombocytu a zabraňujú agregácii

trombocytov (obr. 2). Táto blokáda je ireverzibilná a trvá po celú dobu životnosti trombocytu [4].

Prvý tienopyridín bol tiklopidín. Pre jeho vedľajšie účinky a lepší antiagregačný účinok ho vytlačil klopidogrel.

Klopidogrel je tienopyridín druhej generácie. Je to proliek, ktorý je po perorálnom podaní a po absorpcii v pečeni metabolizovaný na aktívny metabolit, ktorý je účinnou látkou. Na hepatálnom metabolizme sa podieľajú izoenzýmy

Tab. 1. Kyselina acetylosalicylová v primárnej prevencii kardiovaskulárnych chorôb. Upravené podľa [17].



cytochróm P450. Pri polymorfizme cytochrómového systému spojenom s menšou výkonnosťou systému, alebo pri jeho inhibícii niektorými liekmi a potravinami, nedochádza k dostatočnej konverzii klopidogrelu na účinný metabolit. Prejavuje sa to malou antitrombotickou účinnosťou klopidogrelu. Pravdepodobne to je najvýznamnejšia príčina rezistencie na klopidogrel. Hľadajú sa preto inhibitory receptora ADP, ktorých účinok nie je závislý na hepatálnom metabolizme a aktivite cytochrómového hepatálneho systému. Začiatok účinku klopidogrelu je pomalší ako ASA. Dá sa skrátiť zvýšením úvodnej dávky klopidogrelu na 600 mg, čo sa využíva u pacientov s intervenciami na koronárnych cievach pri akútnych koronárnych syndrómoch, najmä infarktu myokardu s eleváciou ST segmentu (STEMI). Diskutuje sa o interferencii klopidogrelu s inhibítormi protónovej pumpy (PPI). Táto interferencia sa prejavuje zvýšeným počtom kardiovaskulárnych príhod pri súčasnom užívaní PPI v niektorých observačných štúdiách. In vitro sa potvrdilo, že PPI inhibujú cytochrómový systém CYP2C19 a u ľudí s geneticky determinovaným polymorfizmom to môže mať klinický význam. Farmakodynamické štúdie významný efekt nedokumentovali. Zatiaľ sa potvrdzuje, že klinický význam tohto laboratórneho nálezu je malý. Jednoznačné

závery zatiaľ neboli spravené a očakávajú sa po skončení klinických štúdií.

Klinické štúdie s klopidogrelom jednotne dokazujú jeho účinnosť u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami a u pacientov po intervenčných koronárných výkonoch.

Tiklopidín

Jedná sa o tienopyridín prvej generácie. V súčasnosti bol z používania vytlačený klopidogrelom pre jeho vyššiu účinnosť a menej nežiaducich účinkov.

Prasugrel

Je tienopyridín tretej generácie. Mechanizmus účinku je rovnaký ako klopidogrel. V porovnaní s klopidogrelom účinkuje rýchlejšie, v štandardných dávkach intenzívnejšie ovplyvňuje agregáciu trombocytov. Nemetabolizuje sa cez cytochrómový systém pečene, doteraz nebola popísaná rezistencia na tento liek [5].

Tikagrelor

Podobne ako klopidogrel a prasugrel, je účinný inhibitor receptora P2Y₁₂. Na rozdiel od týchto látok je blokáda receptora reverzibilná. Nemá hepatálny metabolizmus cez cytochrómy, nevyžaduje hepatálnu aktiváciu. Účinok tikagrelolu bol skúmaný v klinických štúdiách, z nich najvýznamnejšia je štúdia PLATO. Výsledky na 18 000 zaradených

pacientoch ukázali, že tikagrelol + ASA v porovnaní s klopidogrelom + ASA redukuje kardiovaskulárne príhody (infarkt myokardu, mozgovú porážku a kardiovaskulárne úmrtia) o 12 % za rok. Nezvyšuje riziko krvácania [6].

Inhibitory glykoproteínového receptora IIb/IIIa (inhibitory GP IIb/IIIa)

Zasahujú do agregácie trombocytov. Väzbou na receptor glykoproteínu IIb/IIIa zabraňujú agregácii trombocytov a tvorbe trombu (obr. 2). V klinickom používaní sú tri lieky: abciximab, eptifibatid a tirofiban. Sú dostupné v intravenózne aplikácii, vrátane intrakoronárnej. Na Slovensku je dostupný eptifibatid.

Z ostatných antitrombotických liekov majú medicínu dôkazov ešte dabigatran (orálny priamy inhibitor trombínu), rivaroxaban (inhibitor aktivovaného faktora X), apixaban (inhibitor aktivovaného faktora X). Ani jeden z nich zatiaľ nie je v klinickom používaní ako antiagregačný liek.

LIEČEBNÉ STRATÉGIE PRI LIEČBE ANTITROMBOTICKÝMI LIEKMI

Primárna prevencia koronárnej choroby

O účinnosti antiagregačných liekov v primárnej prevencii koronárnej choroby

by máme údaje zo šiestich veľkých klinických štúdií. V nich bola použitá ASA v rôznych dávkach. Napriek potvrdenej redukcii kardiovaskulárnych príhod celková mortalita nebola znížená, pretože ASA zvýšila riziko krvácania. Preto pri rozhodovaní sa k liečbe ASA v primárnej prevencii treba brať do úvahy kardiovaskulárne riziko pacienta, aj riziko krvácania. Ak je kardiovaskulárne riziko viac ako 10%, podľa Framinghamského rizikového skóre, alebo viac ako 5% podľa európskeho HeartScore, treba zvažovať liečbu ASA aj v primárnej prevencii. Oba rizikové systémy zahŕňajú kalkuláciu rizika podľa veku, pohlavia, sérových lipidov, prítomnosti diabetes mellitus, fajčenia a výšky krvného tlaku. U mužov ASA redukuje riziko infarktu myokardu, u žien riziko mozgovej porážky. Duálna antiagregačná liečba sa v primárnej prevencii neosvedčila [7].

Stabilná angína pectoris

Základný antitrombotický liek u pacientov so stabilnými formami koronárnej choroby je ASA. Znižuje riziko úmrtia na infarkt a nesmrtiaceho infarktu myokardu [8]. ASA by mali dostávať všetci pacienti so stabilnou angínou pectoris. Na rozdiel od nestabilných koronárnych syndrémov, pri stabilných formách sa jednoznačne nepotvrdil priaznivý efekt klopidogrelu [9].

Akútny koronárny syndróm bez elevácie ST segmentu (NSTEMI)

Odporúčaná antitrombotická liečba pri tejto diagnóze je kombinácia ASA a klopidogrelu. Toto odporúčanie vychádza z výsledkov štúdie CURE, ktorá potvrdila 20% redukcii rizika vzniku infarktu myokardu, mozgovej porážky a kardiovaskulárneho úmrtia u pacientov s duálnou liečbou ASA + klopidogrel v porovnaní s monoterapiou ASA [10]. Pre indikáciu duálnej terapie nerozhoduje, či sa plánuje konzervatívny alebo intervenčný manažment akútneho koronárneho syndrómu. Na základe medicíny dôkazov má mať každý pacient s NSTEMIs výnimkou kontraindikova-

ných, duálnu antiagregačnú liečbu klopidogrel + ASA. Liečba by mala trvať 12 mesiacov.

Meta-analýza 31 402 pacientov z klinických štúdií a týmito liekmi potvrdila účinnosť inhibítorov GP IIb/IIIa u chorých s infarktom myokardu bez elevácií ST segmentu (NSTEMI) a s vysokým rizikom, to znamená u pacientov s pozitívnym troponínom, diabetikov a s depresiami ST segmentu na EKG. Ak títo pacienti neboli indikovaní na intervenčnú liečbu, znížilo sa riziko reinfarktu a úmrtia počas 30 dní z 11,80 na 10,8 % ($p = 0,015$) [10]. Podanie inhibítorov GP IIb/IIIa zvýšilo riziko krvácania mimo krvácania do mozgu. Zlepšenie prognózy nebolo potvrdené u abciximabu [11]. Inhibítory GP IIb/IIIa sú indikované u pacientov bez PKI vtedy, ak pacienti majú stredné a vysoké riziko. Ak majú následne plánovanú PKI, majú ostať na tejto liečbe. Musia byť podávané s inou antitrombotickou liečbou, najčastejšie s ASA a klopidogrelom [12].

Akútny koronárny syndróm s elevovaným ST segmentom (STEMI)

Najdôležitejším krokom v liečbe pacientov so STEMI je otvorenie infarktovej koronárnej tepny. Podľa súčasných odporúčaní je uprednostňovaným postupom primárne perkutánna koronárna intervencia (PKI). Ak primárna PKI nie je časovo vhodná, má sa urobiť trombolýza s následným koronarografickým vyšetrením a prípadnou PKI. Úlohou antitrombotickej liečby je udržať otvorenú infarktívnu koronárnu artériu, bez

ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť intrakoronárnej intervencie a stentu. U pacientov s fibrinolytickou reperúznou stratégiou sa potvrdilo, že klopidogrel pridaný k ASA v nasycovacej dávke 300 mg a udržiavacej dávke 75 mg denne znižuje včasné riziko uzáveru infarktovej tepny z 21 na 15 % [13]. Štúdia COMMIT potvrdila účinnosť duálnej antitrombotickej liečby na zníženie rizika 28-dňovej mortality bez významného zvýšenia krvácajúcich komplikácií [14]. Nasycovacia dávka sa pôvodne stanovila na 300 mg klopidogrelu okamžite, ako to je možné, avšak údaje o rezistencii a potvrdenie lepšieho efektu dávky 600 mg sa prechádza na vyššiu nasycovaciu dávku. Udržiavacie dávky sa nemenia.

Pred dvoma rokmi boli zverejnené výsledky štúdie TRITON-TIMI 38, ktorá skúmala vplyv prasugrelu na mortalitu u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami typu NSTEMI a STEMI. Porovnávala sa skupina pacientov liečená ASA + klopidogrel so skupinou liečenou ASA + prasugrel. Potvrdila významný efekt prasugrelu na redukcii mortality a následných ischemických príhod u rizikových pacientov [15]. Na základe týchto výsledkov je prasugrel indikovaný u rizikových diabetikov so STEMI pred primárnou PKI. Podáva sa úvodná dávka 60 mg, udržiavacia dávka 10 mg. Výhodou je rýchle odoznenie účinku v prípade operácie. Problémom je cena.

Glykoproteínové inhibítory IIb/IIIa sa u pacientov s fibrinolytickou liečbou STEMI nepodávajú pre vysoké riziko

Tab. 2. Odporúčané dávky klopidogrelu u pacientov s perkutánou koronárnou intervenciou.

Indikácie	Úvodná dávka	Časovanie úvodnej dávky	Trvanie liečby
elektívna PKI, kovový stent	300 mg	> 6 hod pred PKI	4 týždne
elektívna PKI, liekový stent	300 mg	> 6 hod pred PKI	12 mesiacov
NSTEMI	300 mg	pri prijatí do nemocnice	12 mesiacov
STEMI	600 mg	pri prvom lekárskom kontakte	12 mesiacov
	300 mg*		

PKI – perkutánna koronárna intervencia; * u pacientov starších ako 75 rokov

krvácania. U pacientov s primárnou PKI je situácia odlišná. U pacientov liečených primárnou PKI pridanie abciximabu k ASA a klopidogrelu znížilo u rizikových pacientov relatívne riziko pre kombinovaný cieľ (30-dňové úmrtie, infarkt myokardu, potreba urgentnej revaskularizácie cieľovej koronárnej tepny) o 25 %. Podanie inhibítorov GP IIb/IIIa pred primárnou PKI je efektívne v skoršom otvorení infarktovej tepny, redukuje riziko mortality a ischemických príhod u rizikových pacientov. Dôkazy sú k dispozícii iba pre abciximab [16] Na základe výsledkov tejto štúdie sa inhibítory GP IIb/IIIa zaradili do štandardnej liečby u vysoko rizikových pacientov podstupujúcich PKI. V indikovaných prípadoch je možné liek podať intrakoronárne s následnom vnútrožilnou infúziou [12].

Elektívne perkutánne koronárne intervencie

Pri výbere antiagregačnej liečby u pacientov s PKI treba odlišovať, či bol počas procedúry implantovaný intrakoronárny stent. Ak sa vykonala perkutánna koronárna angioplastika bez implantácie stentu, dlhodobé riziko trombózy je podobné ako u pacientov bez PKI. Dostatočnou liečebnou stratégiou je monoterapia ASA. U pacientov s implantovaným intrakoronárnym stentom je riziko trombózy stentu vysoké, a preto je u nich indikovaná duálna antiagregačná liečba, t.j. kombinácia ASA + klopidogrel. Dĺžka duálnej antiagregačnej liečby sa riadi kvalitou použitého stentu. V zásade platí, že riziko trombózy je vysoké až do doby úplnej epitelizácie stentu. Preto u kovových

stentov je adekvátna dĺžka trvania duálnej terapie jeden mesiac. U stentov uvoľňujúcich lieky dochádza k epitelizácii až po jednom roku, preto trvanie duálnej antiagregačnej liečby sa odhaduje na obdobie 12 mesiacov (tab. 2).

Literatúra

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al. Mechanisms of disease - the pathogenesis of coronary-artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326(5): 310-318.
2. Dorsam RT, Kunapuli SP. Central role of the P2Y12 receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004; 113(3): 340-345.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; (7330): 71-86.
4. Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 277-300.
5. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2001-2015.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1045-1057.
7. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical praxis: Executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28(19): 2375-2414.
8. Juul-Möller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340(8833): 1421-1425.
9. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pre-treatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358(9281): 527-533.
10. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute

coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345(7): 494-502.

11. GUSTO IV-ACS. Investigators Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9272): 1915-1924.
12. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *EJH* 2007; 28: 1598-1660.
13. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179-1189.
14. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366(12): 1607-1621.
15. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9665): 723-731.
16. The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 (ISAR-REACT 2) Trial Investigators. Abciximab in Patients with Acute Coronary Syndromes undergoing Percutaneous Coronary Intervention After Clopidogrel Pretreatment The ISAR-REACT 2 Randomized Trial. *JAMA* 2006; 295: E1-E8.
17. Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321(3):321(3): 129-135.

MUDr. Gabriela Kaliská, CSc.

Stredoslovenský ústav srdcových
a cievnych chorôb, a.s., Banská Bystrica
kaliska@suscch.sk