

Artériová tromboprofylaxia v internisticko-angiologickej praxi

doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., mim. prof.¹, MUDr. Angelika Bátorová, PhD.²

¹ II. interná klinika LFUK a FNsP, Prvé angiologické pracovisko (PAP), Bratislava

² Klinika hematológie a transfúziológie LFUK, SZU a FNsP, Bratislava

Antitrombocytová liečba kyselinou acetylsalicylovou (aspirinom) viedla k zásadným pokrokom v prevencii a liečbe obliterujúcich (koronárnych; cerebrálnych, končatinových, obličkových, genitálnych, očných a iných periférnych) artériových chorôb obehového systému. V súčasnosti dostupné protidoštičkové lieky však majú určité limitácie, ktoré by mohlo prekonať zlepšenie dávkovacích režimov, použitie kombinácií liekov s pôsobením na rôzne funkcie trombocytov a predovšetkým nové protidoštičkové lieky so zreteľnými farmakodynamickými účinkami, ktoré ponúkajú výhody rýchlejšieho nástupu, silnejšieho účinku, prípadne reverzibilného pôsobenia na trombocyty.

Kľúčové slová: artériový cievny systém, artériová trombóza, artériová tromboprofylaxia, klasické protidoštičkové lieky, nové protidoštičkové látky.

Arterial thromboprophylaxis in medical and angiological practice

Antiplatelet therapy by acetylsalicylic acid (aspirin) provided pivotal advances in the prevention and treatment of obliterating (coronary; cerebral, extremities, renal, genital, ocular and other peripheral) arterial cardio-vascular diseases. Currently available antiplatelet drugs have some limitations which might be overcome by improved dosing regimens, use of combination of agents affecting different platelet functions and, in particular, by the new antiplatelet drugs with distinct pharmacodynamic properties offering new advantages, including faster onset of action, greater potency, and reversibility of effects.

Key words: arterial vascular system, arterial thrombosis, arterial thromboprophylaxis, classical antiplatelet drugs, new antiplatelet agents.

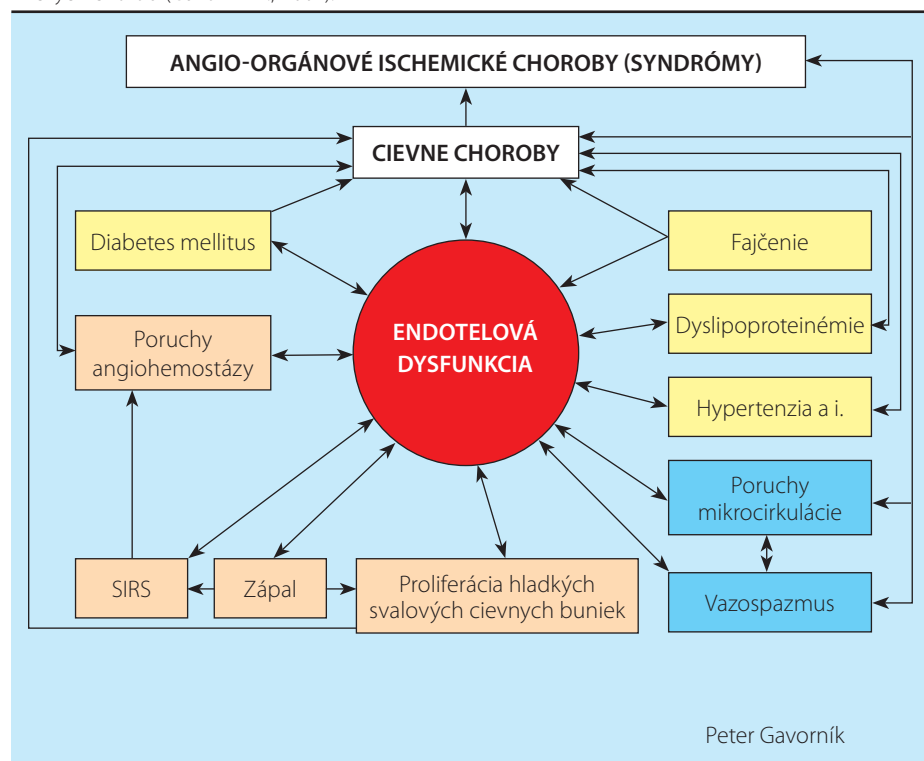
Via pract., 2009, 6 (7–8): 286–289

Úvod

Trombóza je intravitálne zrážanie krvi v cievach alebo v srdci. Angiotrombóza, ktorá vzniká v tepnách, sa nazýva artériová trombóza, pri uvoľnení trombu a jeho pohybe do periférnejších, distálnejších častí tepnového systému sa hovorí o **artériovej tromboembólii (ATE); artériovej tromboembolickej chorobe (ATECH)**. Angiotrombóza, ktorá vzniká v malých cievach, sa nazýva presnejšie **mikrovaskulárna trombóza; mikroangiopatická trombóza (1)**; patrí k hlavným príčinám vysokej vaskulárnej morbidity a mortality – **angiopandémia tretieho milénia (1)**.

Na rozdiel od vénovej trombózy (2) sa v etiopatogenéze artériovej tromboembólie zúčastňujú predovšetkým trombocyty a dysfunkcia endotelu (1, 3). Treba zdôrazniť, že dysfunkcia endotelu a aktivácia trombocytov majú ústredný význam aj pri vzniku a progresii všetkých stenotizujúcich (obliterujúcich) artériových chorôb, vrátane/nielen aterosklerózy (**obrázok 1**). Artériová trombóza a vazospazmus (vazokonstrikcia) sú dva hlavné dynamické faktory akútnej instabilnej artériovej stenózy (obštrukcie) a príslušných orgánových akútnych instabilných ischemických syndrémov (1). Z toho vyplýva, že antitrombocytové lieky by mali mať nielen antitrombogénne, ale aj angioprotektívne (vaskuloprotektívne) účinky!

Obrázok 1. Dysfunkcia endotelu a jej význam v patogeneze cievnych chorôb a orgánových ischemických chorôb (Gavorník P., 2002).



Etiopatogenéza

Udržiavanie trombocytov v neaktívnom (pokojom) **stave** v cirkulujúcej krvi je jednou z mnohých **funkcií endotelu** (endotelových

buniek ciev), ktoré produkujú antiagregačne pôsobiaci prostacyklín (PGI1) a oxid dusnatý (NO) a na svojom povrchu exprimujú ADP-ázu, ktorá štiepi adenosindifosfát (ADP) na AMP. Pri

porušení integrity cievného endotelu adherujú trombocyty na kolagén obnaženého subendotelového tkaniva prostredníctvom adhezívneho proteínu – von Willebrandovho faktora (vWF), ktorý sa viaže na špecifický membránový glykoproteín Ib-IX (GPIb-IX) trombocytu a sám má receptor pre kolagén.

Okrem **kolagénu aktivujú trombocyty ďalšie agonisty**: trombín sa viaže na receptory aktivované proteázami (*Protease Activated Receptors*) PAR1 a PAR4; ADP na špecifické receptory pre ADP: P2X1, P2Y1 a P2Y12. Táto väzba prostredníctvom párových G proteínov spúšťa proces intracelulárnych signálov, vedúcich k viačerym na seba nadväzujúcim procesom: aktivácia membránovej fosfolipázy A2 a uvoľnenie kyseliny arachidónovej (AA), ktorá za účasti dvoch enzýmov – cyklooxygenázy (COX1) a tromboxán-syntetázy (TS) – konvertuje na tromboxán A2 (TXA2), látku, ktorá má vazokonstrikčný, proagregačný a mitogénny účinok; zvýšenie koncentrácie vnútrobunkového Ca²⁺; aktivácia myozínkinázy; uvoľnenie obsahu trombocytových granúl; zmena tvaru trombocytov a konformačné zmeny glykoproteínu IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) s aktiváciou väzobných miest pre fibrinogén a vWF (4). Molekulovým základom agregácie trombocytov je premostenie GPIIb/IIIa receptorov susedných trombocytov fibrinogénom. Agregáciu amplifikuje väzba endogénneho ADP uvoľneného z delta granúl na receptory P2X1, P2Y1 a P2Y12 a väzba v trombocytoch generovaného TXA2 na tromboxán-prostaglandínový receptor trombocytovej membrány (TP receptor). Kolagén a trombín majú priamy efekt na uvoľnenie granúl, TXA2 a zvýšená koncentrácia intracelulárneho Ca²⁺ zvyšujú priamo expozíciu GPIIb/IIIa. Naopak, intracelulárny cAMP, ktorý vzniká z ADP za účasti adenylátcyklázy (AC), pôsobí antiagregačne (4, 5).

Za patologických okolností môže aktivovať trombocyty celý rad rizikových vaskulárnych faktorov, buď priamo, alebo väčšinou prostredníctvom endotelovej dysfunkcie (obrázok 1). Pod názvom **dysfunkcia endotelu** sa rozumie akákoľvek kvantitatívna a/alebo kvalitatívna zmena jednej funkcie (**selektívna, parciálna endotelová dysfunkcia**) alebo viacerých funkcií (**kombinovaná endotelová dysfunkcia**) alebo dokonca všetkých funkcií endotelu (**globálna endotelová dysfunkcia**). Vzájomné interakcie sú mimoriadne zložité aj z hľadiska etiológie endotelovej dysfunkcie (**vrodenej, primárnej a sekundárnej endotelovej dysfunkcie**) (1, 3). Poznanie angiohemostázy je základným predpokladom pre racionálne používanie antitrombocytových liekov pri chorobách

Tabuľka 1. Klasické artériové antitrombotiká (klasické antitrombocytové lieky).

1. Inhibítory cyklooxygenázy (COX1)
2. Blokátory ADP receptorov – tienopyridíny
3. Antagonisty GPIIb/IIIa receptorov
4. Inhibítory fosfodiesterázy

artériového cievného systému (1, 6, 7). Na rutinné monitorovanie účinnosti antitrombocytových liekov nie je dostatočne spoľahlivý a vhodný zariaden z dostupných laboratórných testov a žiadna štúdia doteraz nepotvrdila význam testovania funkcie trombocytov pre adjustáciu dávok. Preto sa monitorovanie antitrombocytovej liečby neodporúča (7, 8). O to významnejší je internisticko-angiologický manažment (1).

Klasické antitrombocytové lieky

Podľa mechanizmov účinku sa klasické antitrombocytové lieky (**klasické artériové antitrombotiká**) obvykle delia na štyri skupiny (tabuľka 1). (V ďalšom texte uvádzané preparáty, ktoré sú vytlačené tučným písmom, sú v Slovenskej republike aktuálne platne registrované a súčasne majú určenú úhradu zo zdravotného poistenia - sú kategorizované).

Inhibítory cyklooxygenázy

Inhibítory cyklooxygenázy sú lieky, ktorí inhibujú enzým cyklooxygenázu (COX1), a tak tvorbu tromboxánu A2 (TXA2). **Acetylsalicylová kyselina (ASK)** (napr. **Acylpyrin®**; **Anopyrin®** Aspirin®) je najpoužívanejším antitrombocytovým liekom v klinickej medicíne. Účinok ASK je ireverzibilný a kompletný, už pri pomerne malej dávke (30 mg) zasiahne celú populáciu cirkulujúcich trombocytov a účinok trvá počas celého ich života (7 – 10 dní). Pri dlhotrvajúcej liečbe je účinná dávka 75 – 160 (325) mg denne. Pri tejto dávke nie je ovplyvnená cyklooxygenáza (COX2) v monocytoch a makrofágoch, nedochádza k potlačeniu tvorby prostacyklínu v endotelových bunkách, navyše pri vyšších dávkach stúpa aj riziko nežiaducich účinkov, predovšetkým gastrointestinálnych erózií a krvácania. Veľký počet štúdií potvrdil asi 25 %-nú redukciu relatívneho rizika vaskulárneho úmrtia, čo viedlo k zavedeniu ASK ako štandardného lieku pri primárnej i sekundárnej prevencii artériových stenotizujúcich (obliterujúcich) chorôb a orgánových ischemických chorôb (syndrómov) (1, 6, 7) (obrázok 1).

Dávno diskutovaným problémom je **aspirínová rezistencia**, fenomén klinickej neúčinnosti (zlyhania ASK v prevencii artériovej trombózy) a/alebo fenomén laboratórnej neúčinnosti ASK

(neschopnosť laboratórne dokázať inhibíciu trombocytových funkcií). Vyskytuje sa v rozmedzí 5 – 45 %, etiopatogenéza je multifaktoriálna. Okrem menšieho podielu farmakokinetických a farmakodynamických príčin sa všeobecne zdôrazňuje faktor nonkompliance (9). V skutočnosti sa za fenoménom zlyhania akejkoľvek vaskulárnej prevencie skrýva s veľkou pravdepodobnosťou komplexný problém endotelovej dysfunkcie, ktorú zatiaľ štandardne ani kvantitatívne, ani kvalitatívne v praxi neurčujeme (obrázok 1).

Medzi lieky, ktoré reverzibilne inhibujú cyklooxygenázu (COX1), a tak aj tvorbu tromboxánu TXA2 (pri ukončení liečby sa obnovuje funkcia trombocytov do 24 hodín) patrí **indobufén (Ibustrin®** tbl., inj.) a **sulfínprazón (Anturan®)**, ktorý má navyše aj urikozurický efekt (1, 10).

Blokátory ADP receptorov – tienopyridíny

Blokátory ADP receptorov; antagonisty receptorov P2Y12 pre ADP (tienopyridíny).

Tienopyridínové deriváty selektívne inhibujú trombocytový ADP receptor P2Y12, kľúčový pre signálnu aktiváciu, adhéziu a agregáciu trombocytov. Patrí k nim **tiklopidín (Aclostin®, Ipaton®, Ticlopidin – ratiopharm®, Ticlid®)** 250 mg tbl.; a jeho 6-krát účinnejší novší následník **klopidogrel** (napr. Clopidogrel BMS®, Clopidogrel Winthrop®, Iscover®, **Plavix®**, Trombex®, atď.). 75 mg tbl., zároveň s menším rizikom nežiaducich účinkov, najmä neutropénie a trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP). Inhibícia trombocytov závisí od dávky, pričom účinné potlačenie funkcií sa dosiahne po 2 – 3 dňoch užívania 500 mg tiklopidínu alebo 75 mg klopidogrelu. Blokáda je ireverzibilná, nie je ovplyvniteľná trombocytovým koncentrátom, funkcia sa upravuje 5 – 7 dní po vynechaní klopidogrelu. Postupy pre použitie klopidogrelu sa neustále prehodnocujú a inovujú (6, 7, 11), keďže ostatné štúdie prinášajú nové výsledky i prekvapenia pri **duálnej antitrombocytovej liečbe** (kombinácia kyselina acetylsalicylová a klopidogrel).

Klopidogrelová rezistencia sa opisuje u 10 – 33 % pacientov. Príčinou „slabej odpovede“ na klopidogrel môže byť okrem nedostatočnej dávky, nedostatočnej absorpcie, nonkompliance, variabilnej transformácie lieku na aktívny metabolit (závisle od aktivity cytochrómu P-450-3A4) aj multifaktoriálna patogenéza artériovej endotelovej dysfunkcie a artériovej tromboembólie.

Antagonisty GPIIb/IIIa receptorov

Antagonisty receptorov GPIIb/IIIa; blokátory trombocytových fibrinogénových

receptorov sú treťou skupinou klasických antitrombocytových liekov, ktorej vývoj bol inšpirovaný Glanzmanovou trombasténiou, pri ktorej tento receptor chýba (4, 5). V súčasnosti sa používajú tri lieky na parenterálne intravenózne použitie. **Abciximab** (ReoPro®) je Fab fragment monoklonálnych myších protilátok proti humánnemu glykoproteínu IIb/IIIa. **Eptifibatid** (Integrilin®) je cyklický heptapeptid, obsahujúci sekvenciu Lys-Gly-Asp. **Tirofiban** (Aggrastat®) je nepeptidický tyrozínový derivát s nízkou molekulovou hmotnosťou, ktorého štruktúra napodobňuje sekvenciu Arg-Gly-Asp na molekule fibrinogénu, ktorá zodpovedá za jeho väzbu na receptor GPIIb/IIIa (6, 7). Spolu s nárazovou liečbou klopidogrelom majú svoje miesto v neinvazívnej liečbe akútnej cievných trombotických príhod, najmä v koronárnej oblasti cirkulácie u vysokorizikových osôb (7). K hlavným nežiaducim účinkom patrí krvácanie a trombotopénia.

Inhibitory fosfodiesterázy

Inhibitory fosfodiesterázy a akceleratory zvyšovania cAMP v trombocytoch blokádou konverzie cAMP na neaktívny AMP sú štvrtou skupinou klasických artériových antitrombotík. **Dipyridamol** (Curantyl®; Dipyridamol®, Persantin®) (nemá samotne podávaný lepšie výsledky ako ASK a klopidogrel (6, 7). Kombinovaný liek *dipyridamol 200 mg v kombinácii s 25 mg acetylsalicylovej kyseliny (Aggrenox®)* sa uprednostňuje pri sekundárnej prevencii náhlych cievných mozgových ischemických príhod (6, 7).

Cilostazol (Pletal®) je chinolínový derivát, inhibujúci fosfodiesterázu a pôsobiaci ako vazodilatátor, má aj účinok na plazmatické lipidy (znižuje triacylglyceroly a zvyšuje HDL cholesterol). Je schválený americkým FDA už od roku 1999 na liečbu končatinovej artériovej choroby. Porovnávacie štúdiá cilostazolu a pentofylínu, ktoré sú v USA schválené na liečbu ischemickej choroby končatin, preukázala vyššiu účinnosť cilostazolu. Okrem Veľkej Británie, nie je v Európe cilostazol registrovaný.

Triflusal (Disgren®) má napriek štruktúrnej i funkčnej podobnosti s acetylsalicylovou kyselinou, vrátane ireverzibilnej blokady cyklooxygenázy, viacero odlišností. Jeho hlavný metabolit – kyselina hydroxytrifluormetylbenzoová (HTB) inhibuje fosfodiesterázu a zvyšuje obsah cAMP v trombocytoch (6, 7).

Nové antitrombocytové lieky

Vývoj nových protidoštičkových liekov (**nových artériových antitrombotík**) v súčasnosti

Tabuľka 2. Nové artériové antitrombotiká (nové antitrombocytové lieky).

1. Inhibitory adhézie trombocytov
2. Inhibitory TP (tromboxán/prostaglandínových) receptorov
3. Kombinované blokátory tromboxán-syntetázy a TP receptorov
4. Inhibitory trombinových receptorov
5. Nové blokátory ADP receptorov
6. Nové perorálne inhibitory GPIIb/IIIa receptorov

smeruje ku komplexnejšiemu potlačeniu funkcií trombocytov. Podľa mechanizmu účinku sa rozdeľujú do minimálne šiestich skupín (tabuľka 2).

Inhibitory adhézie trombocytov

Inhibitory adhézie trombocytov sa zatiaľ u ľudí neskúšali. Mohli by sa uplatniť monoklonálne protilátky proti GP1b/IX, proti GPVI a proti vWF (12).

Inhibitory TP receptorov

Inhibitory TP (tromboxán A2/prostaglandín H2) receptorov. Klinické skúšanie **vapipros-tu** sa zastavilo pre neúčinnosť v prevencii artériovej restenózy, novší **terutroban** (S-18886) je derivát 2-aminotetralínu s prolongovaným účinkom, ktorý v predklinických skúškach ukázal trojaký (antitrombotický, vazodilatačný a antisklerotický) účinok. V súčasnosti sa ukutočňuje už III. fáza klinického skúšania v sekundárnej prevencii artériovej trombozy (13).

Kombinované inhibitory tromboxán-syntetázy a TP receptorov

Kombinované inhibitory tromboxán-syntetázy a TP receptorov – kombinovanú inhibíciu spôsobujú dva prípravky. **Terbogrel** je orálne účinná látka, ktorej klinické skúšanie bolo zastavené v II. fáze pre nežiaduce účinky (bolesti v dolných končatinách). **Ridogrel** je aminooxypentanová kyselina, používaná aj v liečbe zápalových črevných chorôb. V ostatných odporúčaniach nie je spomínaný (7).

Inhibitory trombinových receptorov

Inhibitory trombinových (PAR-1, PAR-4) receptorov okrem inhibície „proteázami aktivovaných receptorov“ a následnej inhibície agregácie trombocytov potláčajú aj uvoľnenie a expresiu zápalových mediátorov, čím blokujú účasť zápalu na aterogenéze (14). Dve látky sú na perorálne použitie (*TRA SCH T30348; E-5555*), jedna na parenterálne podanie (*RWJ-58259*).

Nové blokátory ADP receptorov

Nové inhibitory ADP receptorov P2Y12

sú v súčasnosti snáď najviac sledovanou skupinou. **Kangrelor** (*AR-C69931MX*) je analóg ATP. Je to selektívny priamy a reverzibilný inhibitor P2Y12 receptora na intravenózu aplikáciu s rýchlym nástupom účinku a biologickým polčasom 3 – 5 minút. Účinok trvá asi 30 minút, čo môže byť výhodou pri perkutánných koronárnych intervenciách, vyžadujúcich urgentný chirurgický výkon (15).

Prasugrel (Efient®) 60 mg tbl., je ostatný tienopyridínový derivát, účinnejší než klopidogrel, ktorý je určený zatiaľ na sekundárnu prevenciu akútnej trombotických príhod u pacientov, ktorí podstúpili perkutánnu koronárnu intervenciu (PKI) pre akútny koronárny syndróm. Súhlas Európskej liekovej agentúry (EMA) vzišiel 18. 12. 2008, v SR je registrovaný od 23. 2. 2009 (16).

Cyklopentyl-triazolo-pyrimidín, CPTP (AZD6140) je prvé reverzibilné perorálne artériové antitrombotikum, ktoré pôsobí na rozdiel od ireverzibilných tienopyridínov priamo (bez metabolickej aktivácie cytochrómom P-450) a jeho biologický polčas je 12 hodín (15).

PRT060128 je jediný perorálny aj intravenózy reverzibilný antagonist P2Y12 receptora na sekundárnu prevenciu akútnej trombotických príhod (15).

Nové perorálne inhibitory GPIIb/IIIa receptorov

Nové perorálne inhibitory GPIIb/IIIa receptorov. Na rozdiel od vysokoúčinných intravenózných antagonistov GPIIb/IIIa štúdie s perorálnymi prípravkami (**xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lotrafiban**), ktoré zahŕňali asi 40 000 pacientov, neukázali vyššiu účinnosť oproti ASK, ani v kombinácii s ASK nemali vyššiu účinnosť ako placebo. Celkovo sa pozoroval aj vyšší výskyt krvácania (4, 12, 17, 18).

Záver

V súčasnosti dostupné antitrombocytové lieky sú účinné v primárnej i sekundárnej artériovej trombotoprolaxii chorôb nielen koronárnych artérií, ale aj cerebrálnych, končatinových, renálnych, abdominálnych, genitálnych, okulárnych a iných periférnych artérií a príslušných orgánových ischemických chorôb. Napriek tomu majú určité limitácie, dané najmä rizikom krvácania a fenoménom rezistencie s recidivami artériovej tromboembólie a akútnej ischemickej choroby. Ak nové artériové antitrombotiká zlepšia účinnosť, bezpečnosť a pohodlné dávkovanie, mohlo by to viesť k zmenám súčasných postu-

pov pri artériovej trombopropylaxii. V blízkej budúcnosti žiadnu radikálnejšiu zmenu nemožno očakávať. Hlavným koordinátorom komplexného manažmentu cievnych chorôb musí byť internista-angiológ. Racionálna angioprotektívna liečba by mala byť čo najúčinnjšie endotelnormofunkčná, antitrombogénna, antilipidogénna, antiproliferatívna a mala by eliminovať všetky vaskulárne rizikové faktory.

Práca je venovaná 90. výročiu vzniku Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a 35. výročiu vzniku Prvého angiologického pracoviska (PAP) v Slovenskej republike.

Literatúra

1. Gavorník P. Všeobecná angiológia. Angiologická propedeutika. Cievne choroby. Univerzita Komenského – Vydavateľstvo UK. Bratislava: 2001: 268 s.
2. Gavorník P. Vénová trombopropylaxia v angiologickej praxi. *Via pract* 2009; 6(6): 236–239.

3. Gavorník P. Vaskulárna endotelová dysfunkcia – etiopatogenéza, základné diagnostické metódy a liečebné možnosti. *Gen angiol* 2002; 2(2): 59–66.
4. Michelson AD (ed). Platelets. 2nd ed. Elsevier/Academic Press. San Diego: 2007: 1986.
5. Bátorová A. Protidoštičkové lieky – súčasnosť a nové perspektívy. *Kardiol prax* 2008; 6(2): 79–86.
6. The seventh American College of Chest Physicians ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. From evidence to application. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 15–696S.
7. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians ACCP evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 675–968S.
8. Gachet C, Aleil B. Testing antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2008; 10 (Suppl): 28–34.
9. Kriška M, Rajec J. Aspirínová dilema. *Interná med* 2008; 8(6): 361–364.
10. Uhrinová A, Pišková T. Klinický význam a liečba hyperurikémie pri cievnych chorobách a cievnych poruchách. *Prakt flebol* 2007; 16: 45–48.
11. Hricák V. Aktualizované odporúčania pre používanie klopidogrelu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, stabilnou angínou pectoris a pri sekundárnej prevencii aterosklerotických príhod. *Cardiol* 2009; 18(2): 87–90.

12. Bates SM, Weitz JI. New antithrombotic drugs. In: Coman RW, Marder VJ, Clowes AW (Eds). Hemostasis and Thrombosis. Basic principles of clinical practice. 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2006: 1763–1783.
13. Sorbera LA, Serradell N, Bolós J et al. Terutroban sodium. *Drugs Fut* 2006; 31: 867.
14. Leger AJ, Covic L, Kuliopulos A. Protease-activated receptors in cardiovascular diseases. *Circulation* 2006; 114: 1070–1077.
15. Husted S. New developments in oral antiplatelet therapy. *Eur Heart J* 2007; 9 (Suppl): D20–D27.
16. Hudec R. Prasugrel (Efient). *Interná med* 2009; 9(Suppl 1): S44–S45.
17. Remková A. Aktuálne otázky antidoštičkovej liečby kyselinou acetylsalicylovou v primárnej a sekundárnej prevencii cievnych ochorení u diabetikov. *Interná med* 2007; 7(1): 36–39.
18. Pecka M, Malý J. Metabolické a aktivačné deje v krvných deštičkách a možnosti jejich inhibice. *Vnitř Lék* 2009; 55(3): 263–266.

**doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD.,
mim. prof.**

*Prvé angiologické pracovisko (PAP),
II. interná klinika LFUK a FNsP v Bratislave
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
gavornik@faneba.sk*



SLOVMEDICA

11. VÝSTAVA ZDRAVOTNÍCTVA



NON-HANDICAP

7. VÝSTAVA PRE ZDRAVOTNE POSTIHNUTÝCH ĽUDÍ



24. - 26. 9. 2009

INCHEBA, a.s., Viedenská cesta 3-7, 851 01 Bratislava
T+421-2-6727 2218 • F+421-2-6224 7101 • E ivesely@incheba.sk
www.incheba.sk