

# Dapagliflozin a studie DECLARE – vstupní charakteristika

J. Špinar

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

## Souhrn

Glifloziny SGLT2 – znamenají nový přístup k léčbě diabetes mellitus 2. typu. Mechanizmem účinku je vylučování nadbytečného cukru ledvinami. V roce 2015 byla ukončena první mortalitní studie s SGLT2 empagliflozinem – EMPA-REG OUTCOME, v roce 2017 byl publikován program CANVAS s canagliflozinem a další studie probíhají. Rozsáhlý program má právě dapagliflozin, kdy metaanalýzy menších studií ukázaly velmi pozitivní výsledky na snížení kardiovaskulárních příhod. V současnosti probíhá velká mezinárodní klinická studie s dapagliflozinem pod názvem DECLARE, jejíž plánované ukončení je na léto 2018. Na začátku roku 2018 byla publikována vstupní charakteristika nemocných v této studii. Studie zařadila 17 160 nemocných s diabetes mellitus 2. typu, kteří byli randomizováni na léčbu placebem nebo dapagliflozinem v dávce 10 mg/den. Průměrný věk nemocných byl  $63,8 \pm 6,8$  let, průměrná doba trvání diabetu  $11,8 \pm 7,8$  let, průměrný glykovaný hemoglobin  $8,3 \pm 1,2$  %. Celkem 6 971 (40,6 %) nemocných mělo potvrzeno kardiovaskulární onemocnění a 10 189 (59,4 %) mělo vícečetné rizikové faktory.

## Klíčová slova

glifloziny – dapagliflozin – DECLARE – vstupní charakteristika

## Dapagliflozin and the DECLARE study – input characteristic

### Abstract

Gliflozins – SGLT2 – mean a new approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus. The mechanism of action is the excretion of excess sugar via the kidneys. In 2015, the first mortality study with SGLT2 empagliflozin – EMPA-REG OUTCOME was completed, in 2017 the CANVAS programme with canagliflozin were published and further studies are ongoing. An extensive programme has been launched with dapagliflozin, where meta-analyses of smaller studies have shown very positive results in reducing cardiovascular events. A large international clinical trial with dapagliflozin has been going on under the name DECLARE, scheduled to be completed in the summer of 2018. At the beginning of 2018, the initial characteristics of the patients enrolled in this study were published. The study included 17,160 patients with type 2 diabetes mellitus who were randomized to placebo or dapagliflozin at 10 mg/day. The mean age of the patients was  $63.8 \pm 6.8$  years, mean duration of diabetes  $11.8 \pm 7.8$  years, mean glycated haemoglobin  $8.3\% \pm 1.2\%$ . A total of 6,971 (40.6%) patients had confirmed cardiovascular disease and 10,189 (59.4%) had multiple risk factors.

### Key words

gliflozines – dapagliflozin – DECLARE – input characteristic

## Úvod

Glifloziny (SGLT2 inhibitory) přinesly do léčby diabetes mellitus (DM) převratný mechanismus účinku, dlouho se totiž vůbec nevěřilo, že by bylo možné snižovat hladinu cukru v krvi cestou vylučování cukru močí. SGLT2 inhibitory neboli glifloziny mají za sebou zajímavou historii. V roce 1835 Petersen izoloval florizin z kůry jabloně, který byl používán především jako antimalarikum. Co se týče diabetu, naopak převládalo mínění, že by mohly glifloziny DM způsobovat, protože se v moči nemocných nalézal cukr, což mělo být známkou hyperglykemie.

Glifloziny jsou molekuly, které umí zablockovat účinek klíčového SGLT2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za

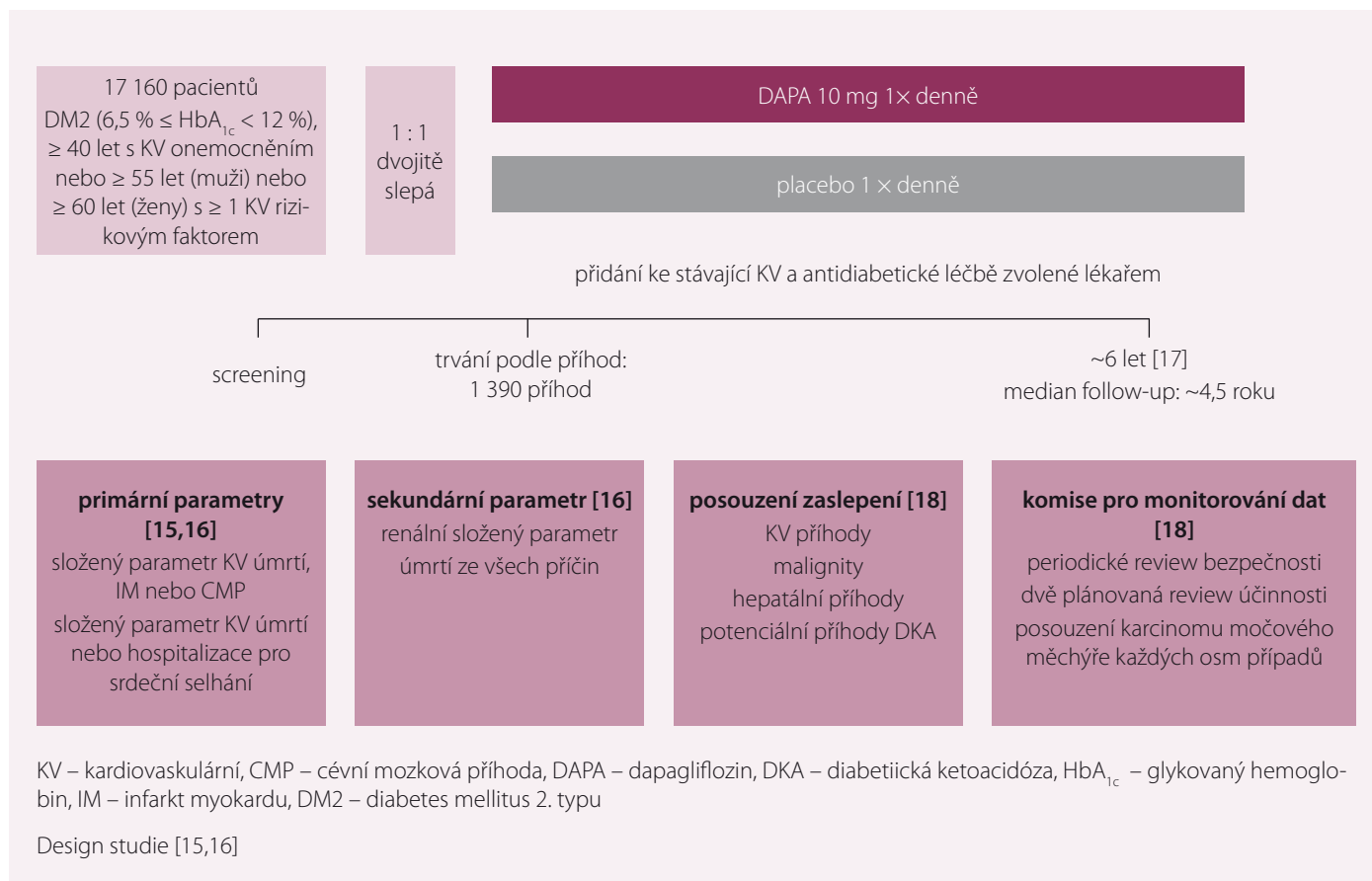
den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem [1]. Při léčbě se pak kromě glykemie snižuje i hmotnost pacienta a mnohdy i krevní tlak (TK).

Nežádoucí účinky gliflozinů jsou předmětem diskuzí a velkých klinických studií. Jde především o riziko močových a urogenitálních infekcí. Z dalších pozorovaných vedlejších účinků je prozatím nejasný vztah k akutním dolním končetinám.

Studie EMPA-REG OUTCOME byla prezentována na podzim 2015 a okamžitě vyvolala nadšení, ale i řadu diskuzí [2,3]. Dlouhodobé multicentrické randomizované dvojité zaslepené placebem kontrované studie se zúčastnilo více než 7 000 pacientů s DM 2. typu (DM2) s vysokým kardiovaskulárním (KV) ri-

zikiem. Medián doby sledování činil 3,1 roku. Empagliflozin v kombinaci se standardní terapií snížil výskyt úmrtí v důsledku KV onemocnění a výskyt nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (CMP) o 14 %. Během terapie došlo ke snížení mortality na KV choroby o 38 %. Užívání empagliflozinu také vedlo ke snížení celkové mortality o 32 % a k redukci hospitalizací pro srdeční selhání (SS) o 35 %. Celkový bezpečnostní profil léku byl v souladu s předchozími studiemi.

V roce 2017 byly publikovány výsledky programu CANVAS s canagliflozinem, který zahrnul 10 142 nemocných s DM a vysokým KV rizikem [4]. Primární cíl (úmrtí z KV příčin, nefatální IM a nefatální CMP) byl



Obr. 1. DECLARE-TIMI 58 – multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná KV studie fáze 3.

na placebo 31,5 a na aktivní léčbě 26,9 na 1 000 patientských let ( $p < 0,001$  pro noninferioritu;  $p = 0,02$  pro superioritu). Canagliflozin zvýšil riziko amputací dolních končetin 6,3 vs. 3,4 na 1 000 patientských let.

Na začátku roku 2018 byla publikována vstupní charakteristika nemocných zařazených do studie DECLARE (Dapagliflozin effect on cardiovascular events – DECLARE-TIMI 58) s dapagliflozinem oproti placebo u nemocných s prokázaným KV onemocněním a/nebo vysokým KV rizikem (obr. 1) [5].

### Základní charakteristika nemocných ve studii DECLARE

Studie zařadila 17 160 nemocných s DM2, kteří byli randomizováni na léčbu placebem nebo dapagliflozinem v dávce 10 mg/den. Průměrný věk nemocných byl  $63,8 \pm 6,8$  let, průměrná doba trvání diabetu  $11,8 \pm 7,8$  let, průměrný glykovaný hemoglobin  $8,3 \pm 1,2$  %. Celkem 6 971 (40,6 %) nemocných mělo potvrzené KV onemocnění (tzv. CVD skupina – cardiovascular disease group) a 10 189 (59,4 %) mělo vícečetné rizikové faktory (tzv. MRF skupina – multiple risk factor group) (tab. 1). Pacienti s KV onemocněním byli častěji muži (72,1 vs.

56,1 %) a měli podobnou délku trvání DM (12,0 vs. 11,7 let).

Ve skupině s KV onemocněním byl častěji podáván metformin a sulfonyleurea než ve skupině s rizikovými faktory, byl zde také častěji podáván inzulin (44,2 vs. 36,4 %) (obr. 2). Často byla podávána antihypertenziva, vysoké bylo především podávání betablokátorů v CVD skupině oproti MRF skupině (66,6 vs. 32,3 %). V CVD skupině bylo taktéž více antiagregační a antikoagulační terapie (aspirin 71,1 vs. 39,1 %, clopidogrel 24,7 vs. 1,5 %, warfarin 6,1 vs. 3,5 %).

Předchozí IM, angioplastika nebo bypass byl hlášen u 20,9; 21,3 a 9,8 % z celé populace a u skupiny CVD u 51,4; 52,4 a 24,1% (tab. 2). Překvapivě minimální rozdíly byly v TK a hodnotách lipidů mezi oběma skupinami (tab. 3). Creatinová clearance ( $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$  podle Cocrofta Goulta) byla vylučovacím kritériem, průměrná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) podle MDRD kalkulace byla  $86,1 + 21,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

### Diskuze

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT2, který snižuje hyperglykémii potenciací

glykosurie. Účinkuje tedy nezávisle na funkci  $\beta$  buněk a doplňuje mechanismy účinku antidiabetik závislé na inzulinu s minimálním rizikem hypoglykemie. V klinických studiích, ve kterých byl dapagliflozin hodnocen jak v monoterapii, tak v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonyleurey, pioglitazonem či inzulinem, bylo prokázáno, že účinně snižuje nejen hodnotu glykovaného hemoglobinu, ale také tělesnou hmotnost a TK. Riziko hypoglykemií bylo ve většině studií podobné jako u placebo; mírně častěji byly zaznamenány močové infekce a infekce genitálu, popřípadě bolesti zad, polyurie či mírné zhoršení dyslipidemie. Dapagliflozin je nové, perspektivní antidiabetikum s komplexním působením a malým rizikem nežádoucích účinků, jež nepochybně významně zvýší kvalitu antidiabetické léčby.

Je všeobecně přijímáno, že dobrá kontrola glykémie je spojena se snížením mikrovaskulárních komplikací, mnohem méně je ale popisována korelace s makrovaskulárními komplikacemi [6]. Právě objev skupiny SGLT2 inhibitorů, případně GLP-1 receptorových agonistů, které snižují i makrovaskulární komplikace, vyvolává v léčbě DM velké naděje. Tyto naděje poprvé přinesly výsledky studie

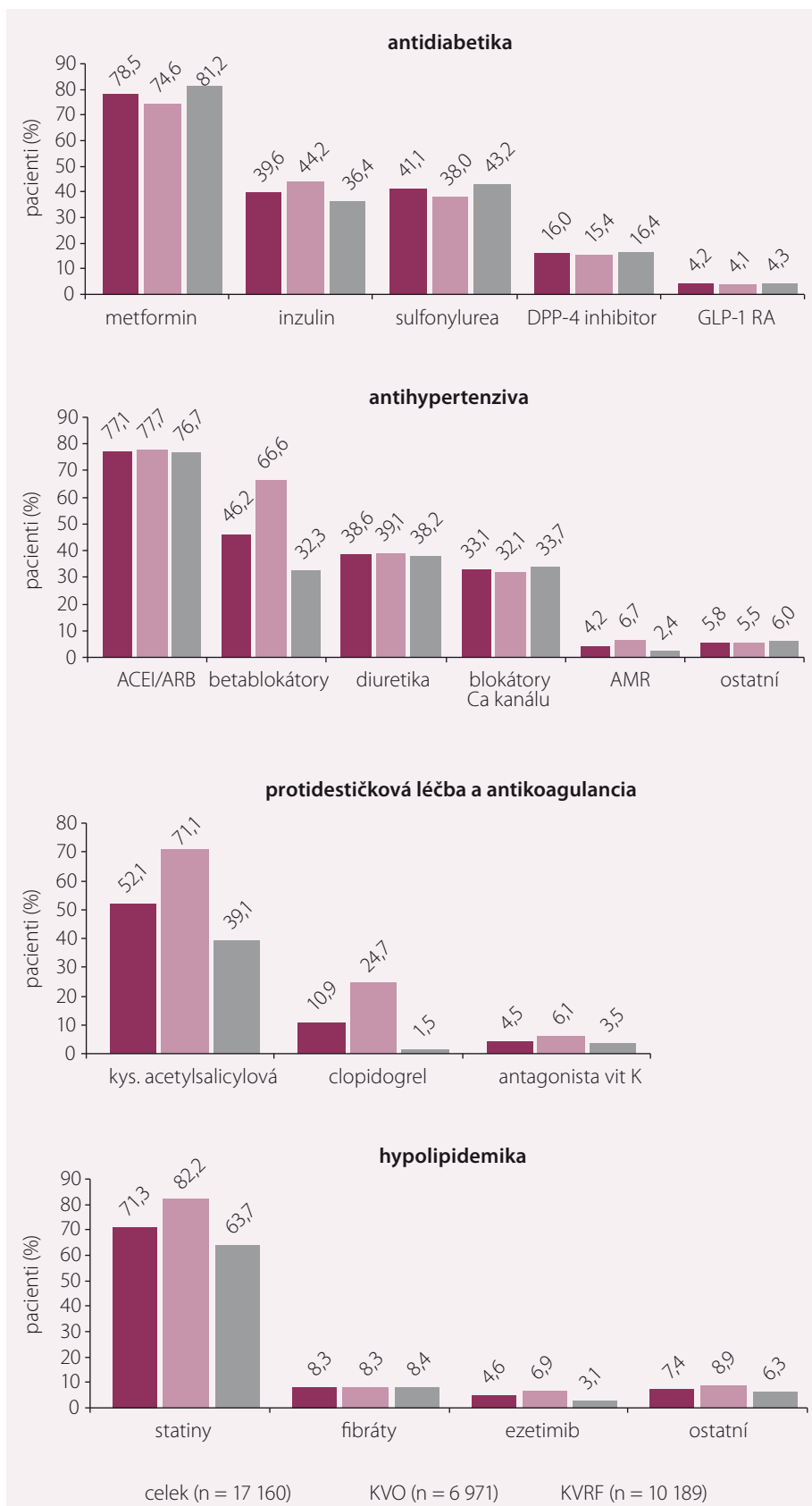
EMPA-REG OUTCOME [2], kde hlavní cíl KV úmrtí, IM a CMP byl snížen o 38 % relativního rizika. Studie CANVAS pak toto potvrdily 14% snížením rizika [4]. V obou studiích bylo riziko snížení hospitalizací pro SS, a to o 35 %, resp. 33 %. Studie DECLARE si stanovila kompozitní cíl, a to jak úmrtí, tak hospitalizace pro SS.

Studie DECLARE si stanovila taktéž bezpečnostní cíle, tak aby byly zodpovězeny některé otázky vyvolané výsledky studií EMPA-REG a CANVAS, především otázku na amputace dolních končetin [2,4].

Základní hypotéza studie DECLARE je, že zlepšení metabolických parametrů, a to jak snížení glykemie, tak snížení TK a hmotnosti, povede ke zlepšení (snížení) KV cílů, a to jak u populace s již známým KV onemocněním (CVD), tak u populace s „pouze“ rizikovými faktory (MRF) [7–10]. Proto bylo zařazeno 59,4 % pacientů bez prokázaného KV onemocnění, což odlišuje tuto studii od předchozích. Studie EMPA-REG zařadila pouze nemocné s prokázaným KV onemocněním a program CANVAS měl 3 486 (34,4 %) osob s pouze vícečetnými rizikovými faktory, ale bez prokázaného KV onemocnění.

Délka sledování ve studii EMPA-REG byla 3,1 let, v programu CANVAS 2,4 let. Ve studii DECLARE se očekává, že by to mohlo být kolem 4 let, což by mělo ještě více zdůraznit význam kontroly rizikových faktorů jako glykemie, TK a hmotnost na KV nemocnost i úmrtnost. Toto delší sledování umožní i lepší posouzení možnosti dalšího popisovaného nežádoucího účinku, a to výskytu karcinomu močových cest. Výhodou studie DECLARE je i velmi rychlý nábor pacientů umožněný velkým počtem center a zemí účastnících se studie, kdy dlouhý nábor jako třeba v programu CANVAS je pak ovlivněn i měnící se doprovodnou terapií [2,11].

Studie DECLARE má velké množství nemocných užívajících statiny, antiagregační či antikoagulační léčbu, ACE inhibitory či sartany a betablokátory, tedy vysoce kvalitní KV léčbu v primární či sekundární prevenci [12]. Je pochopitelné, že je rozdíl v užívání těchto léků mezi primární a sekundární prevencí i ve studii DECLARE. Díky velkému vzorku sledované populace bude ale možné udělat i subanalýzy. Rozdíly jsou samozřejmě i v preskripci dalších antidiabetik a inzulínu, které jsou pravděpodobně závislé i na délce trvání DM. Rozdíly se předpokládají i v hodnocení renálních funkcí, kdy studie DECLARE má menší postižení ledvin než předchozí dvě studie. Před-



ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, ARB – blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (sartany), DPP-4 – dipeptidyl peptidáza-4, KVO – kardiovaskulární onemocnění, GLP-1 RA – agonista receptoru pro glucagon-like peptide-1, KVRV – KV rizikové faktory, AMR – antagonist mineralokortikoidního receptoru

Obr. 2. DECLARE-TIMI 58 – léčba při zařazení do studie. Upraveno dle [5,15,16].

Tab. 1. DECLARE-TIMI 58 – základní charakteristiky. Upraveno dle [5,15,16].

	Celkově (n = 17 160)	KVO (n = 6 971)	KRF (n = 10 189)
<b>pohlaví, muži, n (%)</b>	10 738 (62,6)	5 023 (72,1)	5 715 (56,1)
<b>věk, roky, průměr (SD)</b>	63,8 (6,8)	62,5 (8,1)	64,7 (5,6)
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup>, průměr (SD)</b>	32,1 (6,0)	32,1 (6,0)	32,0 (6,0)
<b>HbA<sub>1c</sub> %, průměr (SD)</b>	8,29 (1,2)	8,33 (1,2)	8,26 (1,2)
<b>KV rizikové faktory, n (%)</b>			
LDL-c >130 mg/dl za posledních 12 měsíců	3 174 (18,5)	1 110 (15,9)	2 064 (20,3)
hypertenze	15 343 (89,4)	6 116 (87,7)	9 227 (90,6)
kouření	2 488 (14,5)	1 031 (14,8)	1 457 (14,3)
<b>kardiovaskulární historie, n (%)</b>			
angina pectoris	2 802 (16,3)	2 121 (30,4)	681 (6,7)
srdeční selhání	1 698 (9,9)	1 133 (16,3)	565 (5,5)
fibrilace/flutter síní	1 110 (6,5)	599 (8,6)	511 (5,0)
infarkt myokardu	3 580 (20,9)	3 580 (51,3)	0 (0)
perkutánní koronární intervence	3 655 (21,3)	3 655 (52,4)	0 (0)
aortokoronární bypass	1 678 (9,8)	1 678 (24,1)	0 (0)
<b>investigátorem reportované mikrovaskulární komplikace v anamnéze, n (%)</b>			
retinopatie	2 131 (12,4)	922 (13,2)	1 209 (11,9)
laserová léčba retiny	587 (3,4)	279 (4,0)	308 (3,0)
nefropatie	1 393 (8,1)	620 (8,9)	773 (7,6)

BMI – body mass index, KVO – prokázané kardiovaskulární onemocnění, HbA<sub>1c</sub> – glykovaný hemoglobin, LDL-c – low-density lipoprotein cholesterol, KRF – kardiovaskulární rizikové faktory, SD – standardní odchylka

Tab. 2. DECLARE-TIMI 58 – kardiovaskulární onemocnění. Upraveno dle [5,15,16].

	n	% z celku (n = 17 160)	% z KVO (n = 6 971)
<b>kardiovaskulární onemocnění</b>			
infarkt myokardu	3 580	20,9	51,3
perkutánní koronární intervence	3 655	21,3	52,4
aortokoronární bypass	1 678	9,8	24,1
koronární stenóza > 50 % ve ≥ 2 koronárních arteriích, přes PCI	2 119	12,3	30,4
<b>předchozí cerebrovaskulární onemocnění a onemocnění karotid</b>			
cévní mozková příhoda	1 107	6,5	15,9
stenóza karotidy	120	0,7	1,7
karotidní endartektomie	136	0,8	2
<b>onemocnění periferních tepen</b>			
obstrukce periferních tepen	1 025	6	14,7
stent periferních tepen	271	1,6	3,9
chirurgická periferní revaskularizace	215	1,3	3,1
netraumatická amputace dolní končetiny	105	0,6	1,5
současné příznaky přerušované klaudikace	933	5,4	13,4

KVO – kardiovaskulární onemocnění, PCI – perkutánní koronární intervence

pokládá se, že bude potvrzen renální efekt SGLT2 inhibitorů [13,14].

### Závěr

Studie DECLARE-TIMI 58 je velkou klinickou studií zahrnující velké počty nemocných jak s potvrzeným KV onemocněním, tak s rizikovými faktory. Tato rozsáhlost studie umožní subanalýzy s významnými klinickými důsledky, včetně důležité informace u nemocných s rizikovými faktory, ale zatím bez prokazatelného KV onemocnění. Studie popíše nejen KV výstupy, ale i renální bezpečnost. Studie by měla mít zásadní význam pro budoucí doporučení léčby nemocných s DM2.

Hlavní výhody studie DECLARE jsou:

- DECLARE-TIMI 58 je velká multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s robustním designem,
- má nejvíce zařazených pacientů s SGLT2 inhibitory z KV studií – 17 160 pacientů,
- široká populace pacientů zahrnuje pacienty s rizikovými faktory (60 %) nebo s KV onemocněním v anamnéze (40 %),

Tab. 3. DECLARE-TIMI 58 – laboratorní hodnoty. Upraveno dle [5,15,16].

	<b>Celkově (n = 17 160)</b>	<b>KVO (n = 6 971)</b>	<b>KRF (n = 10 189)</b>
<b>systolický TK, mm Hg, průměr (SD)</b>	135,0 (15,5)	134,0 (15,9)	135,6 (15,1)
<b>diastolický TK, mm Hg, průměr (SD)</b>	78,0 (9,1)	77,4 (9,35)	78,4 (8,9)
<b>puls, úder/min, průměr (SD)</b>	73,0 (10,6)	71,5 (10,6)	74,1 (10,5)
<b>celkový cholesterol, mg/dl, průměr (SD)</b>	4,4 (1,2)	4,2 (1,2)	4,5 (1,1)
<b>LDL-c, mg/dl, průměr (SD)</b>	2,3 (0,9)	2,1 (0,9)	2,4 (0,9)
<b>HDL-c, mg/dl, průměr (SD)</b>	1,2 (0,3)	1,2 (0,3)	1,3 (0,3)
<b>triglyceridy, mg/dl, průměr (SD)</b>	2,0 (1,5)	2,1 (1,7)	2,0 (1,4)
<b>eGFR, ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, průměr (SD)</b>	86,1 (21,8)	84,9 (22,3)	87,0 (21,4)
<b>medián (Q1; Q3)</b>	84,0 (71,0; 99,0)	83,0 (69,0; 98,0)	85,0 (72,0; 100,0)
<b>eGFR, n (%)</b>			
< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1 566 (9,1)	762 (10,9)	804 (7,9)
≥ 60 – < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	8 739 (50,9)	3 584 (51,4)	5 155 (50,6)
≥ 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	6 855 (39,9)	2 626 (37,7)	4 229 (41,5)
<b>poměr albumin : kreatinin, medián (Q1; Q3)</b>	13,1 (6,0; 43,6)	15,0 (6,3; 55,1)	12,1 (5,9; 36,3)
<b>poměr albumin : kreatinin, n (%)</b>			
< 30 mg/g	11 652 (67,9)	4 452 (63,9)	7 200 (70,7)
30 – ≤ 300 mg/g	4 023 (23,4)	1 784 (25,6)	2 239 (22,0)
> 300 mg/g	1 169 (6,8)	576 (8,3)	593 (5,8)

KVO – kardiovaskulární onemocnění, KRF – kardiovaskulární rizikové faktory, TK – krevní tlak, eGFR – receptor epidermálního růstového faktoru, LDL-c – low-density lipoprotein cholesterol, LDL-h – high-density lipoprotein cholesterol

- rozmanitost zařazené populace posílí externí validitu a aplikovatelnost výsledků studie,
- očekávaný medián sledování je dlouhý, odhaduje se 4,5 roku.

Za mírnou nevýhodu studie se považuje delší dokončení studie kvůli designu a počtu zařazených pacientů, které vyžadují větší počet nahromaděných příhod.

## Literatura

1. Prázný M, Šoupal J. Postavení nových antidiabetik v klinické praxi: SGLT2 vs DPP4 inhibitory. *Vnitř Lék* 2015; 61(4): 291–294.
2. Zinman B, Wanner CH, Lachin JM et al. The EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
3. Kvapil M. EMPA REG OUTCOME. Důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění. *Remedia* 2016; 26: 67–72.
4. Neal B, Perkovic P, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *NEJM* 2017; 377(7): 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
5. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP et al. DECLARE-TIMI 58: participants baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018. doi: 10.1111/dom.13217.
6. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and be-

nefits of glucose-lowering medications. *Am J Med* 2010; 123(4): 374.e 9–18. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.07.017.

7. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG outcome trial: a "thrifty substrate" hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1108–1114. doi: 10.2337/dc16-0330.

8. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39(7): 1115–1122. doi: 10.2337/dc16-0542.

9. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia* 2017; 60(2): 215–225. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.

10. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation* 2016; 134(10): 752–772. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.

11. Fletcher B, Gheorghe A, Moore D et al. Improving the recruitment activity of clinicians in randomised controlled trials: a systematic review. *BMJ Open* 2012; 2(1): e000496. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000496.

12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with

the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37(29): 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

13. Wu JH, Foote C, Blomster J et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(5): 411–419. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00052-8.

14. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.

15. Raz I et al. Poster 1245-P. 77th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. San Diego, CA, 2017.

16. Raz I et al. Poster 1129. 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Lisbon, Portugal, 2017.

17. Study NCT01730534. *ClinicalTrials.gov* website. Accessed December 2017.

18. In House Data, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. CSP D1693C00001; H1 2017 results. Published 2017.

Doručeno do redakce: 2. 2. 2018

Přijato po recenzi: 13. 2. 2018

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

www.fnbrno.cz

spinar.jindrich@fnbrno.cz