

Blokáda systému renin angiotenzin v léčbě kardiovaskulárních onemocnění

Jindřich Špínar¹, Jiří Vítovec²

¹Interní kardiologická klinika FN Brno, Brno

²I. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Brno

Podáváme souhrn současných poznatků o renin-angiotenzin-aldosteronovém systému a na možnostech jeho blokády. Blokáda na úrovni konvertujícího enzymu (ACE inhibitory = ACE-I) a na úrovni receptoru (AT₁ blokátory = ARB) patří již k zavedeným způsobům léčby mnoha kardiovaskulárních onemocnění, především srdečního selhání, po infarktu myokardu, hypertenze či diabetes mellitus. Srovnání ACE inhibitorů a AT₁ blokátorů bylo provedeno nejprve u srdečního selhání, resp. po infarktu myokardu ve studiích ValHeft a VALIANT a následně i v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční ve studii ONTARGET, kdy všechny tyto studie prokazují rovnocennost obou lékových skupin. Ve fázi III–IV klinického zkoušení je přímý blokátor reninu – aliskiren, který blokuje renin na úrovni konverze angiotenzinogenu na angiotenzin I. V rozsáhlém programu ASPIRE HIGHER je tento preparát zkoušen ve stejných indikacích, v jakých jsou podávány ACE-I či ARB. V roce 2009 jsme informovali o 3 velkých klinických studiích – AVOID u diabetické proteinurie, ALLAY u hypertenzní hypertrofie levé komory a ALLOFT u srdečního selhání. V tomto článku se zabýváme další velkou studií AGELESS srovnávající aliskiren a ramipril u geriatrických pacientů se systolickou hypertenzí.

Klíčová slova: renin, angiotenzin, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, aliskiren.

Renin-angiotensin system blockade in treating cardiovascular disease

Current knowledge on renin-angiotensin-aldosterone system and the options of its blockade are summarized. Blockade at the level of converting enzyme (ACE inhibitors = ACE-I) and at the level of receptor (AT₁ blockers = ARB) has been an established treatment modality in numerous cardiovascular diseases, particularly heart failure, post myocardial infarction, hypertension or diabetes mellitus. Comparison of ACE inhibitors and AT₁ blockers was initially performed in heart failure and post myocardial infarction in the ValHeft and VALIANT trials, respectively; and, subsequently, in secondary prevention of ischemic heart disease in the ONTARGET trial, with all these trials showing equality of both drug groups. Aliskiren, a direct renin blocker that blocks renin at the level of conversion of angiotensinogen to angiotensin I, is in phase III–IV of clinical trials. This agent is tested in the extensive ASPIRE HIGHER program in the same indications in which ACE-I or ARB are administered. In 2009, we reported on three large clinical trials – AVOID in diabetic proteinuria, ALLAY in left ventricular hypertrophy in hypertension and ALLOFT in heart failure. This paper deals with AGELESS, another large trial comparing aliskiren and ramipril in geriatric patients with systolic hypertension.

Key words: renin, angiotensin, heart failure, ischemic heart disease, aliskiren.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(5): 252–257

Již dlouho je známo, že renin-angiotenzinový systém (RAS) hraje významnou roli v řadě homeostatických procesů, především v regulaci krevního tlaku, vodního a minerálního prostředí. Bylo prokázáno, že angiotenzin II (A II) se významnou měrou podílí na patofyziologii nejruznějších kardiovaskulárních onemocnění, především hypertenze a chronického srdečního selhání (1).

Angiotenzinogen (reninový substrát) je alfa₂-globulin vznikající v játrech. Renin, proteáza produkovaná v juxtaglomerulárních buňkách štěpí angiotenzinogen na decapeptid angiotenzin I. Ten je účinkem konvertujícího enzymu (ACE) přeměněn na oktapeptid angiotenzin II. ACE je identický s kininázou II, která štěpí vazodilatačně působící bradykinin na neúčinné fragmenty. ACE se vyskytuje v celém organismu, nejvyšší koncentrace je však

v endotelu plicních cév. Angiotenzin I může být na angiotenzin II přeměněn i alternativními cestami, především chymázovou cestou bez aktivity ACE (obrázek 1). A II je hlavní mediátor RAS, má poměrně krátký biologický poločas

a je rychle metabolizován. Většina metabolitů je biologicky neaktivní, s výjimkou angiotenzinu III, který vykazuje určitou biologickou aktivitu a angiotenzinu IV, který pravděpodobně působí v CNS. Klinicky dominantním ne však

Tabulka 1. Účinky angiotenzinu II

Periferní cévní rezistence	Renální funkce	Kardiovaskulární účinky
Přímý vazokonstrikční účinek ↑ vyplavování NA ↓ vychytávání NA ↑ cévní reaktivitu	Alterace renální hemodynamiky konstrikce hladkých svalů cév ↑ NA v ledvinách ↑ tonu sympatiku v ledvinách přímý dipsogenní účinek	Přímé hemodynamické účinky ↑ dotížení (afterload) ↑ napětí cévní stěny
↑ aktivity sympatiku v CNS	přímé ↑ reabsorpce Na ⁺ v proximálních tubulech	↑ exprese proto-onkogenu a genů kódujících složky extracelulární matrix
↑ uvolňování NA z dřeně nadledvin	↑ vyplavování aldosteronu ze zona glomerulosa kůry nadledvin s retencí Na a vody	↑ produkce růstových faktorů
NA = noradrenalin		

jediným účinkem angiotenzinu II je vazokonstrikce. Hlavní klinické účinky angiotenzinu II jsou v tabulce 1 (2).

Systém renin angiotenzin můžeme blokovat na různé úrovni, a to:

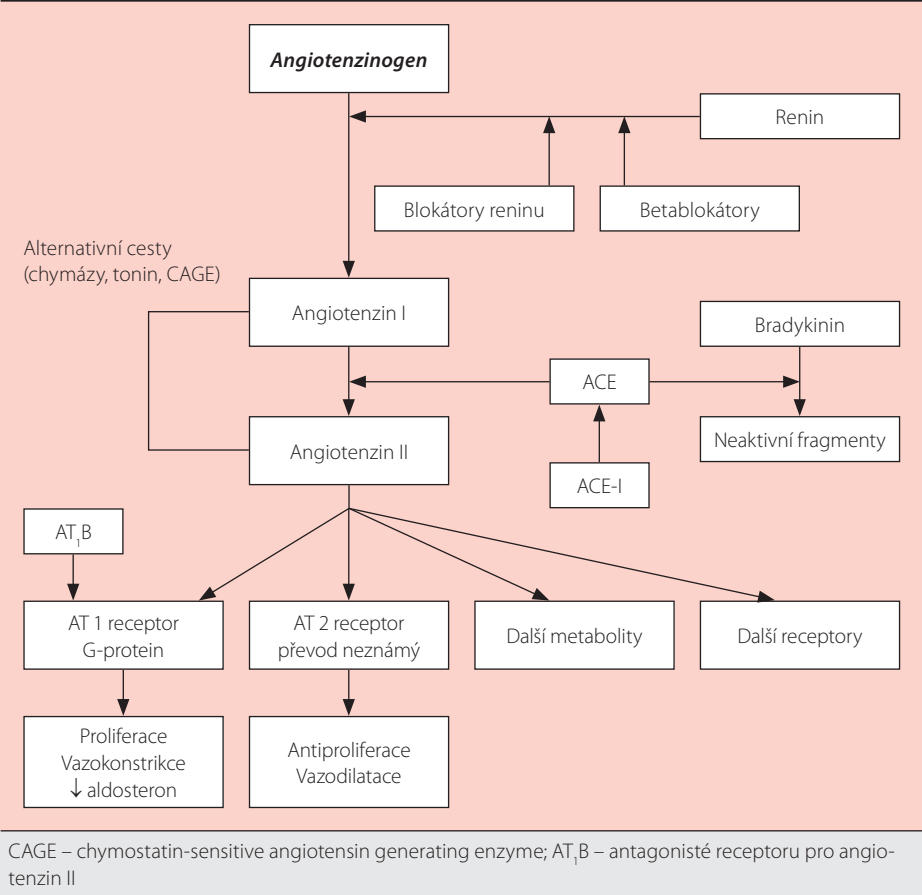
- na úrovni uvolnění reninu
- na úrovni konvertujícího enzymu pro angiotenzin
- na úrovni receptoru 1 pro angiotenzin II

Blokáda konvertujícího enzymu

Inhibice angiotenzin konvertujícího enzymu, brání přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II (3, 4). Současně zabraňuje rozpadu vazodilatačních kininů (bradykininu). Snižuje stimulaci výdeje aldosteronu korou nadledvin. V léčbě hypertenze i jiných kardiovaskulárních onemocnění příznivě ACE-I působí tím, že kromě snížení cirkulujícího A II, sníží také vliv tkáňového A II, hlavně v cévní stěně a sníží uvolnění noradrenalinu z terminálních neuronů. Snížení A II dále vede k poklesu tvorby vazokonstrikčního endotelinu z poškozeného endotelu a působí změnu utváření kolagenu v cévní stěně a v myokardu. Rozhodující pro účinek inhibitorů ACE je hladina plazmatické koncentrace reninu.

Význam podávání inhibitorů ACE byl jasně potvrzen velkými mortalitními studiemi u nemocných se srdečním selháním (CONSENSUS, SAVE, SOLVD, AIRE, TRACE ...) (obrázek 2) a u nemocných s ischemickou chorobou srdeční (po infarktu myokardu) bez infarktu myokardu (HOPE, EUROPA, PEACE ...) (obrázek 3). Rozruch do klidné vody přinesly v poslední době jen práce Piloteho a spol., které na vzorcích kanadské populace pozorovaly rozdíly mezi ACE inhibitory

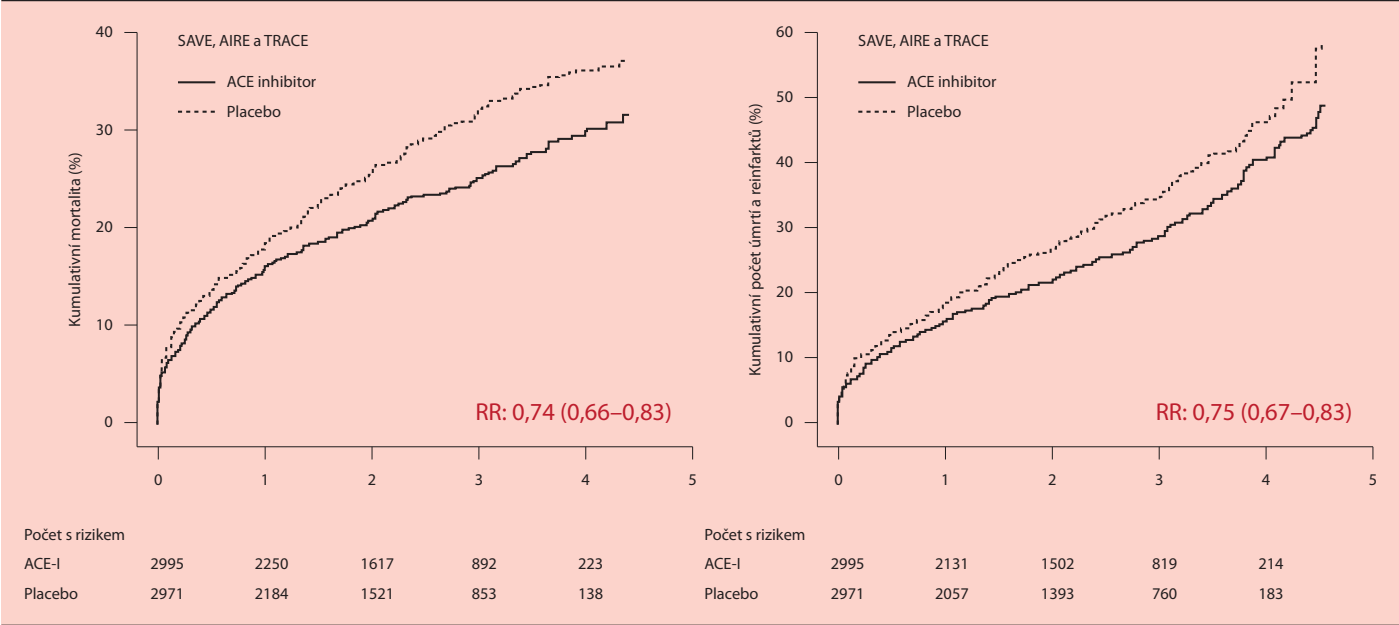
Obrázek 1. Bioenzymatická kaskáda a možná místa blokády systému renin angiotenzin

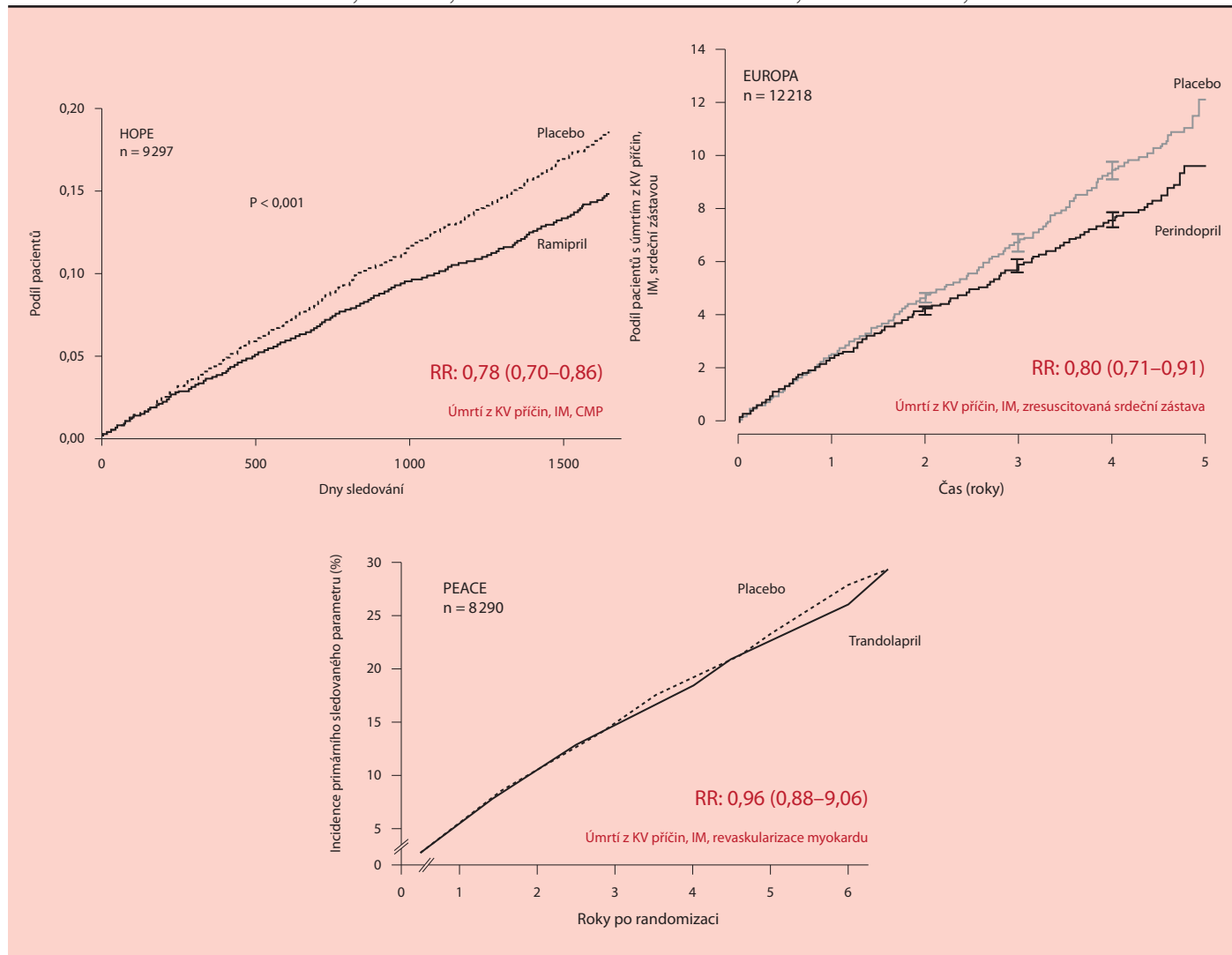


Tabulka 2. Srovnání ACE inhibitorů v dánské studii po infarktu myokardu (6)

ACE inhibitor	Celková mortalita	Infarkt myokardu
trandolapril	1,0	1,0
ramipril	0,97	0,98
perindopril	0,99	0,96
enalapril	1,04	1,04
captopril	1,05	1,18
jiné ACE-I	0,94	0,99

Obrázek 2. Klinické studie s ACE inhibitory u nemocných s dysfunkcí levé komory



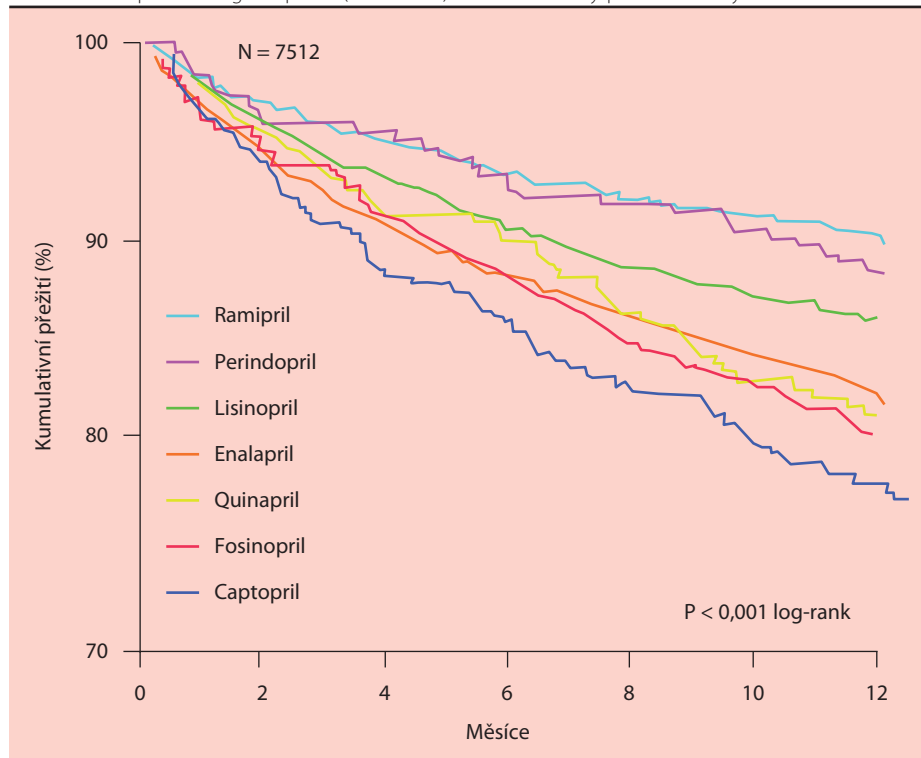
Obrázek 3. Klinické studie s ACE inhibitory u nemocných s ischemickou chorobou srdeční bez dysfunkce levé komory

(obrázek 4), tyto poznatky pak ale nepotvrdila práce Hansena na dánské populaci, který uvádí, že rozdíly mezi ACE inhibitory jsou především při nesprávném dávkování a pokud jsou podávány správné dávky, pak účinek ACE inhibitorů je skupinový (5, 6) (tabulka 2).

Blokáda receptoru 1 pro angiotenzin II

Podle klasických představ všechny účinky angiotenzinu II na cílové tkáně vznikaly působením na jediný typ receptoru (7, 8). Situace se změnila v 80. letech, kdy byla na trh uvedena řada vysoce specifických ligandů pro receptory angiotenzinu II, pomocí kterých se podařilo identifikovat dva hlavní typy receptorů pro angiotenzin II (AT_1 a AT_2). V roce 1971 Pals popsal účinky saralazinu jako přímého neselektivního antagonisty angiotenzinu II. Hypotenzní efekt saralazinu se ukázal být velmi cenný k průkazu na reninu závislé hypertenze.

Teprve vývoj preparátu DuP 753, který byl později pojmenován losartan, vyřešil většinu pro-

Obrázek 4. Epidemiologická práce (ONTARIO I) s ACE inhibitory po infarktu myokardu

blémů s předchozími substancemi (především krátkou dobu působení a nízkou dostupnost při perorálním podávání) a vedl k mohutnému rozvoji a dalšímu výzkumu v této oblasti i k vývoji dalších ARB jako candesartan, eprosartan, irbesartan, telmisartan, valsartan. ARB blokuji RAS oproti ACE-I selektivněji a úplněji. Navíc stimulace AT₂ receptorů asi působí protektivně na orgány a antiproliferativně; All totiž při blokádě AT₁ receptorů v plazmě stoupá, váže se pravděpodobně na AT₂ receptor. Jeho stimulace má právě opačné účinky než stimulace AT₁ receptoru, tj. zprostředkuje vazodilataci a brzdí buněčný růst.

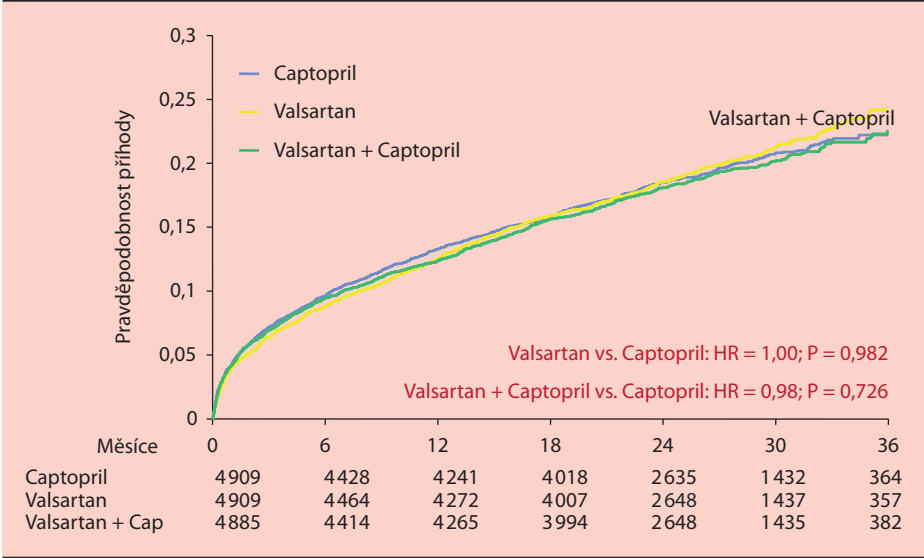
Klinické indikace i důkazy z velkých klinických studií jsou dnes pro blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II shodné s ACE inhibitory, tedy srdeční selhání (ELITE, VALIANT, CHARM) a stav po infarktu myokardu (OPTIMAAL).

Srovnání AT1 blokátorů (All antagonistů) s ACE inhibitory

Již první velká klinická studie VALIANT prokázala rovnocennost captoprilu s valsartanem a nepotvrdila výhodu kombinace obou preparátů (obrázek 5). Potvrzení pak definitivně přinesla dosud největší srovnávací studie ONTARGET (9, 10). Studie sledovala 25 577 nemocných s ischemickou chorobou srdeční nebo ischemickou chorobou dolních končetin nebo mozku, nebo s diabetes mellitus a orgánovým poškozením. Studie probíhala ve 40 zemích (včetně České republiky) v 733 centrech. Studie začínala tzv. run in periodou, kdy bylo užíváno 2,5 mg ramiprilu nebo 40 mg telmisartanu a byla zjišťována tolerance preparátů. Pokud pacienti lék netolerovali, nebyli dále randomizováni. Celkem takto bylo vyloučeno 3 399 nemocných, většina pro špatnou compliance, 597 pro hypotenzi, 223 pro hyperkalemii, méně často pro kašel či zhoršení renálních funkcí. Nemocní pak byli randomizováni na léčbu ramipilem 10 mg nebo telmisartanem 80 mg denně nebo kombinací obou. Studie byla ukončena v souladu s protokolem po dosažení konečného počtu sledovaných cílů (endpointů). Všichni nemocní měli velmi dobrou doprovodnou léčbu.

Za 6 týdnů krevní tlak poklesl o 6,4/4,3 mm Hg při léčbě ramipilem, o 7,4/5,0 mm Hg při léčbě telmisartanem a o 9,8/6,3 při léčbě kombinací. Tento trend pokračoval po celou dobu studie, kdy pokles tlaku při léčbě telmisartanem byl o 0,9/0,6 mm Hg větší a při léčbě kombinací o 2,4/1,4 mm Hg větší než při léčbě ramipilem i na konci studie.

Obrázek 5. Srovnání ACE inhibitorů a AT₁ blokátorů ve studii VALIANT



Tabulka 3. Hlavní výsledky studie ONTARGET

	Ramipril (n = 8 576)	Telmisartan (n = 8 542)	Kombinace (n = 8 502)	Telmisartan verzus ramipril (poměr rizik)	Kombinace verzus ramipril (poměr rizik)
Úmrtí z KV příčin, IM, CMP, hospitalizace na SS	1 412 (16,5%)	1 423 (16,7%)	1 386 (16,3%)	1,01	0,99
Úmrtí z KV příčin, IM, CMP	1 210 (14,1%)	1 190 (13,9%)	1 200 (14,1%)	0,99	1,00
Infarkt myokardu	413 (4,8%)	440 (5,2%)	438 (5,2%)	1,07	1,08
CMP	405 (4,7%)	369 (4,3%)	373 (4,4%)	0,91	0,93
Hospitalizace pro srdeční selhání	354 (4,1%)	394 (4,6%)	332 (3,9%)	1,12	0,95
Úmrtí na KV příčiny	603 (7,0%)	598 (7,0%)	620 (7,3%)	1,12	1,17
Úmrtí na non KV příčiny	411 (4,8%)	391 (4,6%)	445 (5,2%)	1,10	1,26
Úmrtí celkem	1 014 (11,8%)	989 (11,6%)	1 065 (12,5%)	1,07	1,16

Počet nemocných, kteří ukončili studii po nežádoucí účinky na léčbě ramipilem, byl 2 099 (24,5 %), na léčbě telmisartanem 1 962 (23,0 %) a na léčbě kombinací 2 495 (29,3 %) (p < 0,001). Hlavní rozdíl byl ve vyšším výskytu hypotenze (p < 0,001), průjmu (p < 0,001) a renální insuficience (p < 0,001) při léčbě kombinací.

Hlavní výsledky studie ONTARGET ukazují tabulka 3.

Ani jeden parametr nedosáhl statistické významnosti a z pohledů hlavních cílů je léčba ramipilem, telmisartanem i kombinací srovnatelná.

Z vedlejších cílů nebyl rozdíl v počtu revascularizací, počtu hospitalizací pro anginu pectoris, počtu nově diagnostikovaného diabetes mellitus, počtu nových srdečních selhání, počtu nových fibrilací síní. Jediný rozdíl byl ve výskytu renálního selhání, které bylo statisticky významně častější při kombinací léčbě (10,2 % vs. 10,6 % vs. 13,5 %, p < 0,001).

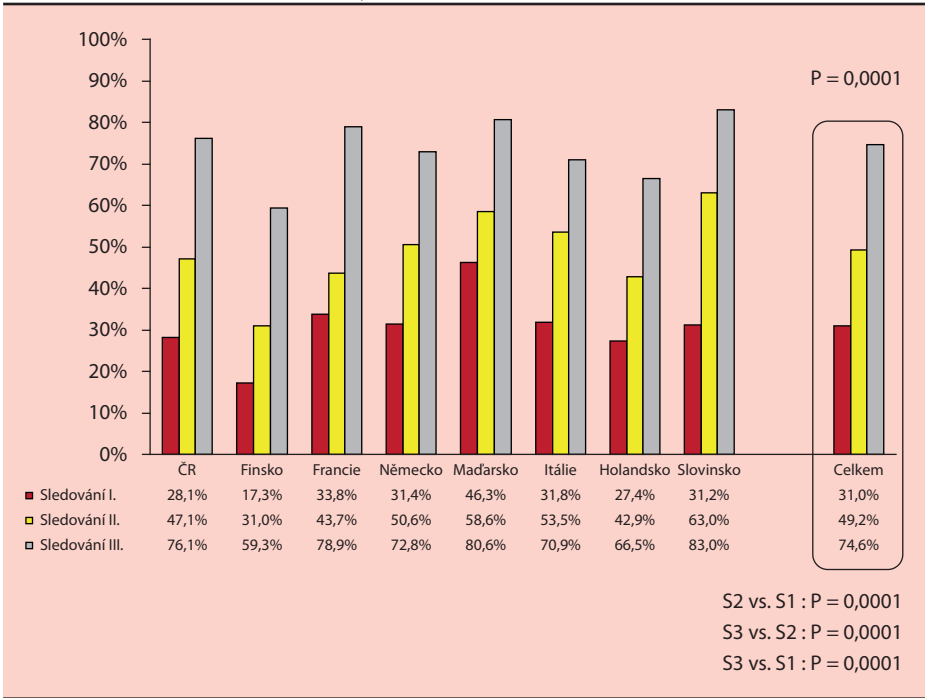
Studie ONTARGET potvrdila rovnocennost All antagonisty telmisartanu a ACE inhibitoru ramiprilu v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a zároveň zřetelně upozornila na nebezpečí zhoršení renálních funkcí při léčbě kombinací obou preparátů.

O tom, že tyto poznatky z klinických studií již významně ovlivnili klinickou praxi, svědčí nárust preskribce ACE inhibitorů a AT₁ blokátorů v epidemiologických studiích EUROASPIRE (obrázek 6), které monitorovaly léčbu nemocných po infarktu myokardu ve vybraných zemích Evropy v letech 1996, 2001 a 2006.

Blokáda reninu

Jediný přímý blokátor reninu dostupný v České republice je aliskiren (11, 12). Blokuje renin-angiotenzinový systém v bodě aktivace tím, že blokuje konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I a snižuje hladiny angiotenzinu I a angiotenzinu II (tabulka 4).

Obrázek 6. Epidemiologické sledování léčby po infarktu myokardu v Evropě v letech 1996, 2001 a 2006 (EUROASPIRE I–III ACE-I a sartany)



Tabulka 4. Účinky blokady systém renin angiotenzin

	Angiotenzin I	Angiotenzin II	Renin	Plazmatická reninová aktivita
ACE-I	↑	↓	↑	↑
ARB	↑	↑	↑	↑
Aliskiren	↓	↓	↑	↓

Zatímco ostatní látky, které inhibují RAS působí kompenzační zvýšení reninové aktivity v plazmě, léčba aliskirenem snižuje PRA (plazmatickou reninovou aktivitu) přibližně o 50–80%. Zvýšená plazmatická hladina byla nezávisle spojována se zvýšením kardiovaskulárního rizika u pacientů s hypertenzí i normotenzí.

Již před 10 lety profesorka Oparil ukázala, že kombinace aliskirenu s valsartanem snižuje krevní tlak více než samotná monoterapie (13).

Rozsáhlý program ASPIRE HIGHER zkoumá výhody aliskirenu a přímé reninové inhibice u rozsáhlé populace pacientů s hypertenzí, srdečním selháním, poškozením ledvin, diabetem nebo po infarktu myokardu. Data z tohoto programu by měla přispět k pochopení prospěšnosti přímé reninové inhibice. Zahrnuje řadu studií, včetně morbi a mortalitních, které hodnotí vliv aliskirenu na zajištění ochrany cílových orgánů (11).

Z největších studií je zatím ukončena studie AVOID (14) u nemocných s diabetes mellitus a proteinurií, studie ALLAY (15) u nemocných s hypertrofií levé komory, a studie ALOFT (16) u nemocných se srdečním selháním NYHA II–IV. O těchto studiích jsme informovali v loňském roce (17).

Studie AGELESS srovnávala účinek aliskirenu a ramiprilu u geriatrických nemocných se systolickou hypertenzí (18). Zařazeno bylo 901 nemocných (aliskiren 457, ramipril 444), ≥ 65 let a se systolickým tlakem ≥ 140 mm Hg. Podáváno bylo 150–300 mg aliskirenu nebo 5–10 mg ramiprilu, do kombinace mohl být přidán hydrochlorotiazid a amlodipin. Pokles krevního tlaku po aliskirenu v monoterapii byl 14,0/5,1 mm Hg a po ramiprilu 11,6/3,6 mm Hg (p = 0,02 resp. P < 0,01). 42 % nemocných léčených aliskirenem mělo normalizaci krevního tlaku oproti pouze 33 % po ramiprilu (p < 0,01). Tolerabilita byla stejná, pouze po ramiprilu bylo více kašle (p = 0,01). Aliskiren u starších nemocných byl účinnější než ramipril s menším výskytem nežádoucích účinků.

Schmieder a spolupracovníci srovnávali aliskiren a hydrochlorotiazid ve 12měsíční klinické studii u nemocných s nekomplikovanou hypertenzí (19). Na 150 mg aliskirenu bylo randomizováno 459 nemocných, 12,5 mg hydrochlorotiazidu 444 nemocných a na placebo 221 nemocných (randomizace 2:2:1). Aliskiren byl titrován na 300 mg, hydrochlorotiazid na 25 mg a přidán mohl být amlodipin. Pokles krevního tlaku v 52. týdnu byl 22,1/16,0 mm Hg

po aliskirenu a 21,2/15,0 mm Hg po hydrochlorotiazidu (p < 0,05 pro diastolický krevní tlak. Výskyt nežádoucích účinků byl stejný (65,2 % vs. 61,5 %), jen hypokalemie byla významně častější po hydrochlorotiazidu (17,9 % vs. 0,9 %, p < 0,001).

Celý program s aliskirenem nazývaný ASPIRE HIGHER pokračuje dále. Ukončena byla studie AVANT-GARDE TIMI 43 (Effect of Aliskiren on NT-proBNP on Post-Acute Coronary Syndrome Patients) sledující účinnost a bezpečnost léčby aliskirenem a valsartanem pomocí hodnocení NT-proBNP u pacientů s akutním koronárním syndromem. Probíhá studie ALTITUDE u diabetické nefropatie, studie ASPIRE zkoumá remodelaci levé komory srdeční u pacientů po infarktu myokardu, studie ASCENT sleduje účinek aliskirenu u starších nemocných s diastolickým srdečním selháním. Studie ATMOSPHERE sleduje vliv aliskirenu u nemocných s chronickým srdečním selháním, AVOID 2 sleduje albuminurii a studie ASTRONAUT hodnotí účinek aliskirenu u nemocných hospitalizovaných pro srdeční selhání.

Aliskiren je v České republice registrován v indikace mikroalbuminurie u diabetika a hypertonika, má preskriční omezení nefrolog a diabetolog a dlouhodobé podávání musí být prováděno poklesem mikroalbuminurie.

Závěr

Blokáda osy renin-angiotenzin-aldosteron je základem léčby mnoha kardiovaskulárních onemocnění. U nemocných se srdečním selháním a/nebo ischemickou chorobou srdeční má tato léčba jasné důkazy na snížení morbidity a mortality. Základem léčby jsou inhibitory ACE, které v případě kašle nahrazují AT₁ blokátory, které nejsou ani horší, ale ani lepší než ACE inhibitory. Kombinace obou skupin se neukázala být prospěšnou. Do budoucna se slibnou lékovou skupinou zdají být tzv. blokátory reninu, které působí tím, že blokují konverzi angiotenzinogenu na angiotenzin I.

Práce byla podpořena
VVZ MŠMT 0021622402.

Literatura

1. Backer G, Ambrosioni E, Borch-Jonsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601–1610.
2. Struthers AD, Mac Donald TM. Review of aldosterone and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. Cardiovasc Res 2004; 61: 663–670.
3. Borer JS. Angiotensin-converting enzyme inhibition: a landmark advance in treatment cardiovascular diseases. Eur Heart J 2007(Suppl); 9: B2–B9.

4. Braunwald E. ACE inhibitors: a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 351–353.
5. Pilote L, Abrahamowitz M, Rodrigues E, et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin enzyme converting inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 102–112.
6. Hansen ML, Gislason GH, Kober L, et al. Different angiotensin converting enzyme inhibitors have similar clinical efficacy after myocardial infarction. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 217–223.
7. Špinar J. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II v léčbě chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2000; 42: 117–118.
8. Vítovec J, Špinar J. Mohou blokátory receptorů pro angiotenzin II (AIIA) nahradit v léčbě srdečního selhání inhibitory ACE? *Cor Vasa* 2003; 45: 169–170.
9. ONTARGET study investigators: Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–1559.
10. Špinar J, Vítovec J. Inhibitory ACE nebo sartany v léčbě pacientů po infarktu myokardu? *Cor Vasa* 2009; 51(2): 103–111.
11. Souček M, Fráňa P, Plachý M, Řiháček I. Aliskiren. *Remedia* 2008; 18(4): 266–272.
12. Špinar J, Vítovec J. Inhibitory ACE nebo sartany v léčbě pacientů po infarktu myokardu? *Cor Vasa* 2009; 51(2): 103–111.
13. Oparil S, Yarows S, Patel S, et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised double blind trial. *Lancet* 2001; 370: 221–229.
14. Parvin H, Persson F, Lewis J, for the AVOID study investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446.
15. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of direct renin inhibitor aliskiren, either alone or in combination with losartan, compared with hypertension and left ventricular hypertrophy. The aliskiren left ventricular hypertrophy (ALLAY) trial. www.medicalnewstoday.com/articles/102802.php.
16. Mc Murray JV, Pitt B, Latini A, et al. Effect of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17–24.
17. Špinar J, Vítovec J. Blokátory reninu – jaké je jejich postavení v léčbě kardiovaskulárních onemocnění. In: Widimský J jr., a kol. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy. Triton, 2009: 91–98.
18. Duprez DA, Munger MA, Botha J, et al. Aliskiren for geriatric lowering of systolic hypertension: a randomised controlled trial. *Journal of Human Hypertension* 2009; 23: 1–9.
19. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al. Long term antihypertensive efficacy and safety of the oral direct renin inhibitor aliskiren. *Circulation* 2009; 119: 417–425.

Článek přijat redakcí: 18. 8. 2010

Článek přijat k publikaci: 1. 9. 2010

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice
Jihlavská 20, 625 00 Brno
jspinar@fnbrno.cz
