

HOT lines na sjezdu ČKS 2020

Jindřich Špinar, Karel Lábr, Jiří Vítovec, Lenka Špinarová

Ve dnech 13.–24. 9. 2020 probíhal XXVIII. sjezd České kardiologické společnosti. Kvůli pandemii COVID-19 byl virtuální a byl přenášen z Charvátova sálu na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Pracovní skupina farmakoterapie jako tradičně připravila blok HOT lines – nejvýznamnější klinické studie přednesené na mezinárodních sjezdech za poslední rok.

První dvě přednášky byly věnovány již dlouho užívanému kolchicinu, který ale získal unikátní data u nemocných s kardiálním onemocněním. První přednášku o studii COLCOT měla prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC, druhou přednášku o studii LoDoCo2 měl prof. MUDr. Ondřej Ludka, Ph.D.

Výsledky studie COLCOT (COLchicine Cardiovascular Outcome Trial) byly předneseny na sjezdu American Heart Association 2019 ve Philadelphii a následně publikovány v časopise *New England Journal of Medicine*.¹ Studie sledovala podávání kolchicinu oproti placebo u pacientů po nedávném srdečním infarktu. Primární složený cílový ukazatel byl tvořen: dobou do úmrtí z kardiovaskulárních příčin, srdeční zástavou, infarktem myokardu, cévní mozkovou příhodou (CMP) nebo urgentní hospitalizací pro anginu pectoris, která byla ukončena revaskularizací. Sledování pacientů probíhalo v průměru 23 měsíců.

Do studie bylo celkem zařazeno 4 745 pacientů, kteří byli maximálně 30 dnů po prodělaném srdečním infarktu. Pacienti byli randomizováni buď k podávání kolchicinu v dávce 0,5 mg, nebo placebo. Byli léčeni podle platných doporučení – reperfúze, antiagregační léčba, statiny, blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), beta-blokáda.

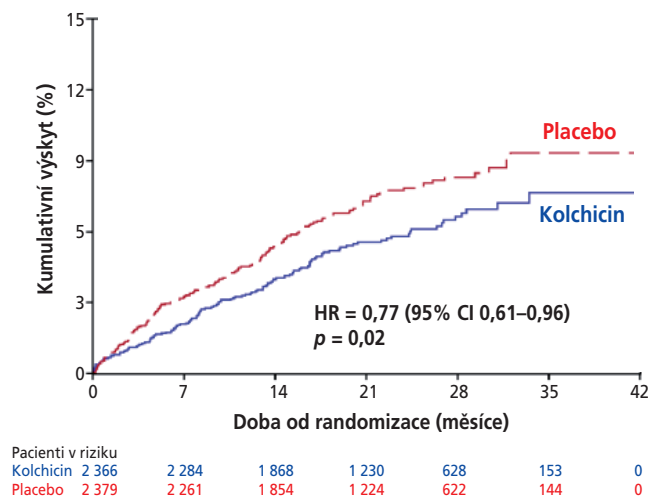
Pacienti, kteří byli léčeni, dosáhli primárního cílového ukazatele v 5,5 % oproti pacientům na placebo 7,1 % ($p < 0,02$) (obr. 1). Výskyt nežádoucích účinků byl malý a srovnatelný s placebem, včetně výskytu průjmů. Byl zaznamenán pouze malý vzestup ve výskytu pneumonie.

Závěr: Kolchicin v dávce 0,5 mg podaný pacientům časně po srdečním infarktu snižuje riziko celkových ischemických kardiovaskulárních příhod o 23 %. Výskyt nežádoucích účinků byl malý a srovnatelný s placebem, včetně výskytu průjmů. Do budoucna jsou žádoucí studie s kolchicinem u jiných vysoce rizikových pacientů.

Studie LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine in Chronic Coronary Disease) byla prezentována prof. Ludkou.²

Na rozvoj aterosklerózy má vliv zánětlivá odpověď organismu. Protizánětlivá terapie kolchicinem by mohla ovlivnit rozvoj aterosklerózy.

Cílem studie bylo zjistit, zda 0,5 mg kolchicinu podávaných jednou denně brání vzniku kardiovaskulárních příhod u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční. Jedná se o randomizovanou dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii. Studie probíhala v Austrálii a Nizozemsku od roku 2014 do roku 2018. Zařazení byli alespoň šest měsíců stabilní pacienti s chronickou is-



Obr. 1 – Studie COLCOT – primární cílový ukazatel – doba do úmrtí z kardiovaskulárních příčin, srdeční zástava, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo urgentní hospitalizace pro anginu pectoris, která byla ukončena revaskularizací.¹

chemickou chorobou srdeční, u kterých byla ověřena tolerance kolchicinu a následně byli pacienti randomizováni do větví kolchicin a placebo.

Jako kombinovaný primární cílový ukazatel bylo stanoveno úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a koronární revaskularizace na podkladě ischemie.

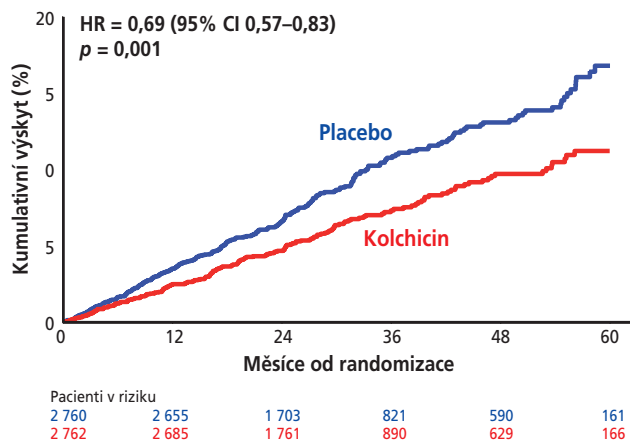
Celkem bylo zařazeno 6 528 pacientů, 91 % tolerovalo otevřenou terapii. Randomizováno bylo 5 522 pacientů s mediánem sledování 295 měsíců. Devadesát procent pacientů dokončilo studijní medikaci, 3,4 % v obou větvích ukončilo studii pro nežádoucí účinky.

Průměrný věk byl 65 let, 85 % mužů. V kolchicinové větvi došlo ke statisticky významnému poklesu výskytu primárního cílového ukazatele ($p < 0,001$) i hlavního sekundárního cílového ukazatele, což bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nebo ischemická CMP ($p = 0,007$) (obr. 2).

Závěr: U pacientů s chronickým koronárním onemocněním nízká dávka kolchicinu snižuje riziko primárního složeného cílového ukazatele, hlavního sekundárního složeného cílového ukazatele i dalších individuálních sekundárních cílových ukazatelů s celkově konzistentními účinky v celé řadě klinických podskupin. Kolchicin je dobře tolerován a je bezpečný.

Studii ISAR REACT 5 (Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes) prezentoval prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC.³

Byla to multicentrická, randomizovaná, otevřená studie, kde nemocní s akutním koronárním syndromem (infarkt myokardu s elevací úseku ST [STEMI] i infarkt

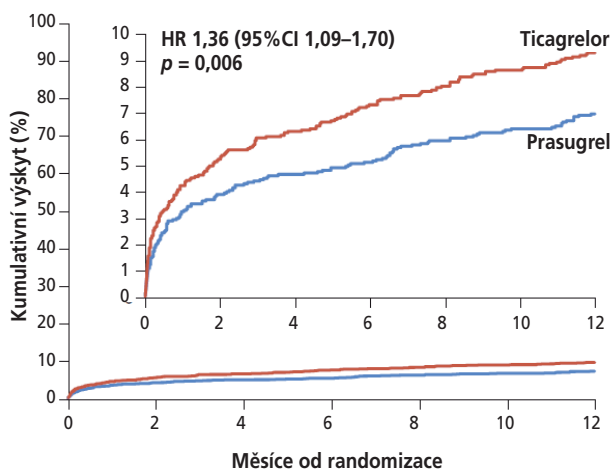


Obr. 2 – Studie LoDoCo – primární cílový ukazatel – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a koronární revaskularizace na podkladě ischemie

myokardu bez elevací úseku ST [NSTEMI]), který byl řešen invazivně, dostávali randomizovaně ticagrelor v úvodní dávce 180 mg a dále 2x 90 mg anebo prasugrel v úvodu 60 mg a poté 1x 10 mg. Primární cílový ukazatel byl složený z úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody během jednoho roku sledování. Bezpečnostní cílový ukazatel byl sekundární, a to velké krvácení.

Výsledky: Celkem 4 018 pacientů podstoupilo randomizaci. Primární cílový ukazatel (obr. 3) byl dosažen u 184 z 2 012 nemocných (9,3 %) ve skupině ticagreloru a u 137 z 2 006 nemocných (6,9 %) ve skupině prasugrelu (poměr rizik [HR] 1,36; 95% interval spolehlivosti [CI] 1,09–1,70; $p = 0,006$). Velké krvácení (definované Bleeding Academic Research Consortium scale) bylo v 5,4 % u ticagreloru a v 4,8 % u prasugrelu (HR 1,12; 95% CI 0,83–1,51; $p = 0,46$).

Závěry: U nemocných s akutním koronárním syndromem s elevací úseku ST i bez elevací úseku ST incidence úmrtí, infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody byly nižší při léčbě prasugrelem ve srovnání s ticagrelorem. Velké krvácení bylo v obou skupinách podobné. Jedno z možných vysvětlení je rozdílná farmakokinetika obou přípravků, zatímco prasugrel se váže ireverzibilně



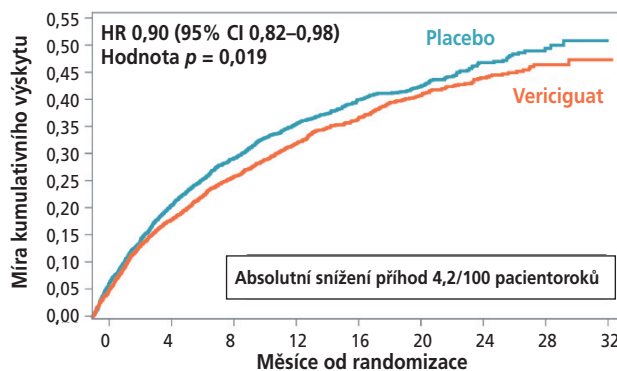
Obr. 3 – Studie ISAR REACT 5 – úmrtí, infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda během jednoho roku sledování

na ADP receptory typu P2Y12 a jeho účinnost přetrvává po celou dobu životnosti destiček, tak ticagrelor se na tyto receptory váže dočasně a opomenutí dávky může vysvětlit výsledek studie.

Studii VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) prezentoval doc. MUDr. Vojtěch Melenovský, Ph.D.⁴

Chronické srdeční selhání je spojeno se sníženou aktivitou signální cesty cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). cGMP funguje jako sekundární posel oxidu dusnatého a je tvořen solubilní guanilát cyklázou. Srdeční selhání je spojeno s nižší dostupností oxidu dusnatého a inaktivací tohoto enzymu kvůli oxidačnímu stresu. Vericiguat reaktivuje solubilní guanilát cyklázu a zvyšuje tvorbu cGMP ve tkáních. Látka má stabilní farmakokinetiku, málo lékových interakcí a její účinek není ovlivněn renální insuficiencí. Antifibrotický a antiproliferativní účinek převažuje nad hypotenzními účinky.

Cílem studie bylo ověřit účinnost a bezpečnost vericiguatu u pacientů s chronickým srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí levé komory a nedávnou epizodou klinického zhoršení.



Pacienti v riziku									
Vericiguat	2 526	2 099	1 621	1 154	826	577	348	125	1
Placebo	2 524	2 053	1 555	1 097	772	559	324	110	0

Obr. 4 – Studie VICTORIA – primární cílový ukazatel – úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Medián sledování 10,8 měsíce. Studie byla ukončena dříve než plánováno po interim analýze efektivity.⁴

Byli zařazeni pacienti s EF LK < 45 %, funkčně ve třídě NYHA II–IV na optimální farmakoterapii srdečního selhání, u nichž nedávno došlo ke zhoršení srdečního selhání definovanému jako hospitalizace pro srdeční selhání nebo nutnost parenterální diuretické terapie a zároveň u nich bylo zaznamenáno výrazné zvýšení hodnot natriuretických peptidů. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin. Srovnávalo se podání placeba a titrace vericiguatu s cílovou dávkou 10 mg. Bylo screenováno 6 857 pacientů, randomizováno 5 050 pacientů. Studie byla předčasně ukončena pro prokázaný přínos vericiguatu. Zařazení pacienti byli průměrného věku 67 let, 76 % bylo mužů.

Jako složený primární cílový ukazatel bylo stanoveno úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání (obr. 4). U pacientů s vericiguatem došlo k statisticky významnému poklesu výskytu primárního cílového ukazatele vzhledem k placebu ($p = 0,019$). Výraznější byl efekt na snížení hospitalizací pro srdeční selhání. Terapie vericiguatem byla bezpečná a dobře tolerovaná.

Závěr: Vericiguat 10 mg denně přidáný k optimální farmakoterapii u pacientů s progredujícím chronickým srdečním selháním snižuje počet klinických cílových ukazatelů. Výraznější efekt je na rehospitalizace pro srdeční selhání.

Studii **EMPEROR-Reduced** prezentoval prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC.⁵

U nemocných s diabetes mellitus a kardiovaskulárním rizikem inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) snižují riziko hospitalizací pro srdeční selhání a závažné nežádoucí renální příhody, což je efekt, který není pozorován u jiných perorálních antidiabetik. Ve velkých klinických studiích snižovaly inhibitory SGLT2 riziko hospitalizací pro srdeční selhání o 30–35 %, a to především u nemocných s ejekční frakcí pod 30 %. Kromě toho snižují riziko nežádoucích renálních příhod, včetně transplantací ledvin. Tento účinek není vysvětlitelný snížením glykemie, protože jiná antidiabetika snižují glykémii dokonce více.

Metodika: EMPEROR-Reduced byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Zařazování byli muži i ženy starší 18 let s chronickým srdečním selháním NYHA II, III a IV a s ejekční frakcí levé komory < 40 %. Pacienti měli mít maximální léčbu srdečního selhání, tedy diuretika, inhibitory ACE, sartany nebo sacubitril-valsartan, beta-blokátory, blokátory mineralokortikoidních receptorů, a pokud bylo indikováno, i přístrojovou léčbu (defibrilátory či kardiostimulátory). Cílem bylo zařadit maximální počet pacientů s ejekční frakcí < 30 %.

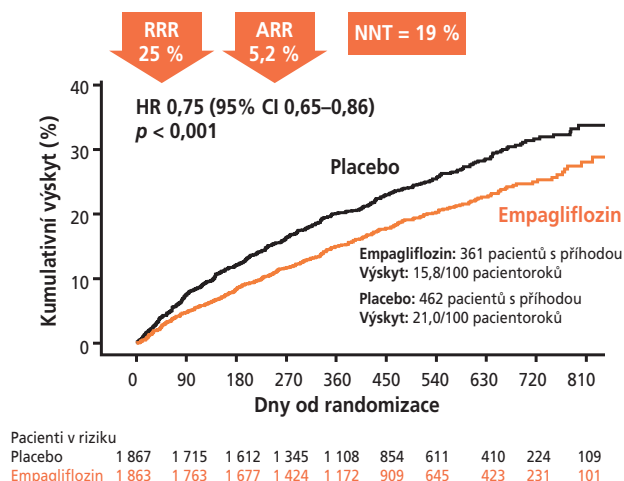
Screening trval 4–28 dní, a pokud nemocní splňovali vstupní kritéria, byli randomizováni k užívání placebo nebo 10 mg empagliflozinu denně. Pacienti byli pravidelně sledováni s posouzením klasifikace NYHA, Kansaského dotazníku (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) a nežádoucích účinků. Kromě vitálních funkcí byly pravidelně sledovány některé biomarkery jako glykovaný hemoglobin, natriuretické peptidy a renální funkce. Glomerulární filtrace byla měřena i 30 dní po ukončení studie.

Cílovým ukazatelem studie byla doba k první příhodě definované jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání.

Studie byla definována, že bude ukončena po dosažení 841 primárních cílových ukazatelů.

Výsledky: Nemocní byli zařazováni do studie od 25. 4. 2017 do 8. 11. 2019 v 565 centrech ve 20 zemích a 1 863 nemocných bylo randomizováno k léčbě empagliflozinem a 1 867 k užívání placebo. Vstupní charakteristika nemocných se nelišila. Průměrný věk dosahoval 67,2 ± 10,8 roku ve skupině s empagliflozinem a 66,5 ± 11,2 roku v placebové skupině. Většina nemocných (1 399, resp. 1 401) byla klasifikována jako NYHA II. Polovina nemocných měla anamnézu diabetes mellitus, 73 % mělo ejekční frakci ≤ 30 %, 79 % mělo hodnoty N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) ≥ 1 000 pg/ml a 48 % mělo odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² a téměř 20 % užívalo angiotenzin receptor-neprilysin inhibitor, inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) byly podávány téměř 50 % nemocných a sartany 25 % nemocných.

Studie byla ukončena pro úmrtí, nežádoucí účinky nebo na přání pacienta u 482 nemocných užívajících em-



Obr. 5 – Studie EMPEROR-Reduced – primární složený cílový ukazatel – úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání

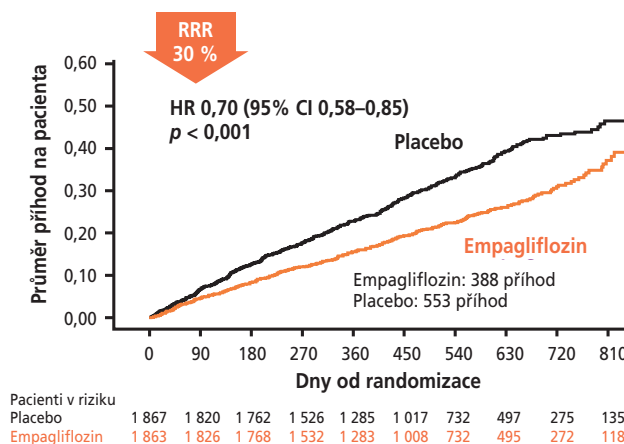
pagliflozin a 511 užívajících placebo. U 21 (0,6 %) nemocných nebyl znám jejich stav při ukončení studie. Průměrná doba sledování činila 16 měsíců.

Primární cílový ukazatel složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání byla u 361 nemocných (19,4 %) na empagliflozinu a u 462 nemocných (24,7 %) na placebo (p < 0,001) (obr. 5).

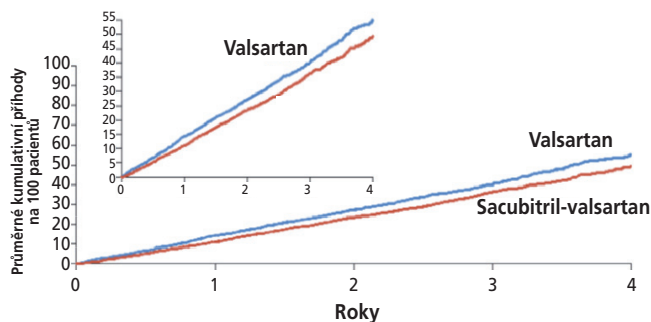
Počet pacientů léčených empagliflozinem potřebných na zabránění jedné příhody z primárního cílového ukazatele byl 19.

Účinek empagliflozinu byl podobný ve všech předdefinovaných podskupinách, včetně nemocných s i bez diabetes mellitus. Lehce vyšší byl u nemocných s ejekční frakcí 30 % a méně. Nebyl rozdíl mezi nemocnými léčenými a neléčenými sacubitril-valsartanem.

Empagliflozin byl účinný i ve dvou předdefinovaných sekundárních cílových ukazatelích. Počet hospitalizací pro srdeční selhání byl statisticky významně nižší (p < 0,001) (obr. 6) a pokles glomerulární filtrace byl menší po empagliflozinu (p < 0,001). Pozitivní účinek byl pozorován i na kvalitu života a na celkový počet hospitalizací. Nebyl rozdíl ve výskytu nového diabetes mellitus. Celkem 249



Obr. 6 – Studie EMPEROR-Reduced – hospitalizace pro srdeční selhání⁵



Obr. 7 – Studie PARAGON – primární cílový ukazatel – hospitalizace pro srdeční selhání a mortalita z kardiovaskulárních příčin.

(13,4 %) nemocných ve skupině empagliflozinu a 266 (14,2 %) v placebové skupině zemřelo (NS).

Studii PARAGON (Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) prezentoval prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.⁶

V dřívější studii PARADIGM-HF podávání sacubitril-valsartanu (ARNI, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) u nemocných s chronickým srdečním selháním a nízkou ejekční frakcí (HFrEF) vedlo ve srovnání s enalapilem k signifikantnímu snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a snížení rizika mortality z kardiovaskulárních příčin. U nemocných se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF) nemáme však dosud k dispozici žádnou přesvědčivě účinnou farmakologickou léčbu příznivě ovlivňující prognózu nemocných.

Proto byla koncipována rozsáhlá randomizovaná mezinárodní mortalitní studie PARAGON, která si dala za cíl vyzkoušet účinky sacubitril-valsartanu ve srovnání s valsartanem u srdečního selhání se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF). Pojdme se stručně podívat na hlavní výsledky této studie, které byly publikovány ve druhé polovině loňského roku v časopise *New England Journal of Medicine* (NEJM).

Základní metodika studie: Bylo randomizováno celkem 4 822 nemocných na diuretické léčbě s dušností NYHA II–IV, ejekční frakcí nejméně 45 %, zvýšenými hodnotami natriuretických peptidů a strukturálním srdečním onemocněním (zvětšení levé síně a/nebo hypertrofie levé komory srdeční). Pacienti dostávali zaslepeným způsobem buď sacubitril-valsartan (cílová dávka činila 97 mg sacubitrilu + 103 mg valsartanu 2× denně) nebo valsartan samotný (cílová dávka 160 mg 2× denně). Primárním cílovým

ukazatelem studie byl součet hospitalizací pro srdeční selhání a mortality z kardiovaskulárních příčin. Sekundární cílové ukazatele studie byly následující: změna klasifikace NYHA, zhoršení renálních funkcí a změna klinické klasifikace skóre dotazníku Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (skóre 0–100, vyšší skóre znamená méně symptomů a limitací) a zhodnocení bezpečnosti.

Hlavní výsledky: V sacubitril-valsartanové větvi se vyskytlo v průběhu studie celkem 894 primárních příhod u 526 pacientů, zatímco ve valsartanové větvi bylo pozorováno celkem 1 009 primárních příhod u celkem 557 osob (rate ratio [RR] 0,87; 95% CI 0,75–1,01; $p = 0,06$) (obr. 7). Incidence mortality z KV příčin činila 8,5 % u sacubitril-valsartanové skupiny a 8,9 % u valsartanové skupiny (HR 0,95; 95% CI 0,79–1,16). Výskyt hospitalizací pro srdeční selhání byl 690 (sacubitril-valsartan) a 797 (valsartan) (RR 0,85; 95% CI, 0,72–1,00).

Podávání sacubitril-valsartanu vedlo ke zlepšení funkční třídy NYHA u 15,0 % pacientů, ve valsartanové větvi toto zlepšení bylo pozorováno jen u 12,6 % osob (poměr šancí [odds ratio, OR] 1,45; 95% CI 1,13–1,86). Renální funkce se zhoršily u 1,4 %, resp. 2,7 % osob (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,50; 95% CI 0,33–0,77). Průměrná změna skóre KCCQ po osmi měsících léčby byla o 1,0 bodu vyšší (95% CI 0,0–2,1) u nemocných užívajících sacubitril-valsartan. Nemocní v sacubitril-valsartanové skupině měli vyšší výskyt hypotenze a angioedému a současně nižší incidenci hyperkalemie. Analýza celkem 12 předem specifikovaných podskupin naznačila klinický užitek léčby sacubitril-valsartanu u žen a u osob s nižší ejekční frakcí. Primární a sekundární cílové ukazatele studie PARAGON jsou shrnuty v tabulce 1.

Hlavní závěry studie: Léčba sacubitril-valsartanem vedla u nemocných s chronickým srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí k signifikantnímu snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání a snížení mortality z KV příčin.

Podávání sacubitril-valsartanu nedosáhlo sice statisticky významných rozdílů ve vztahu ke snížení rizika primárního cílového ukazatele, avšak trend k vyšší klinické účinnosti ve srovnání se samotným valsartanem se zdá být nepochybný. Možná kdyby celá studie trvala o šest měsíců déle, byly by již výsledky významnější. Je nepochybné, že sacubitril-valsartan prokázal vyšší účinnost v podskupině osob s nižší ejekční frakcí < 57 %, kde došlo k významné redukci rizika primárního cílového ukazatele o 22 % (RR 0,78, 95% CI 0,64–0,95). Podobně významná účinnost

Tabulka 1 – Primární a sekundární cílové ukazatele studie PARAGON

	Sacubitril-valsartan (n=2407)	Valsartan (n=2389)	Poměr/rozdíl
Hospitalizace pro HF a mortalita z KV příčin (počet příhod/počet pacientů)	894/596	1 009/557	0,87 (0,75–1,01)
Počet hospitalizací pro HF	690	797	RR 0,85 (0,72–1,00)
Mortalita z KV příčin, n (%)	204 (8,5)	212 (8,9)	HR 0,95 (0,79–1,16)
Změna klasifikace skóre KCCQ	–1,6 ± 0,4	–2,6 ± 0,4	rozdíl 1,0 (0,0–2,1)
Zhoršení renálních funkcí, n (%)	33 (1,4)	64 (2,7)	HR 0,50 (0,33–0,77)
Celková mortalita, n (%)	342 (14,2)	349 (14,6)	HR 0,97 (0,84–1,13)

HF – srdeční selhání; HR – poměr rizik; KV – kardiovaskulární.

byla pozorována u žen (snížení rizika primárního cílového ukazatele o 27 % [RR 0,73, 95% CI 0,59–0,90]). Zdali se na těchto pohlavních rozdílech může podílet nižší výskyt amyloidózy u žen či jiné mechanismy, bude jistě předmětem dalších zkoumání. Zajímavé jsou rovněž rozdíly v nefroprotektivě – léčba sacubitril-valsartanem vedla k markantnímu snížení rychlosti zhoršení renálních funkcí oproti samotnému valsartanu.

V České republice bylo randomizováno do studie celkem 242 nemocných ve 25 centrech. Všem těmto centrům bych chtěl ještě jednou poděkovat za velmi dobrou spolupráci v této studii.

Literatura

1. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497–2505.
2. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020 Aug 31. doi: 10.1056/NEJMoa2021372. Epub ahead of print. PMID: 32865380.
3. Schupcke S, Neumann FJ, Menicheli M. Ticagrelor or Prasugrel in patients with acute coronary syndromes (ISAR react 5). *N Engl J Med* 2019;381:1524–1534.
4. Armstrong PW, Pieske B, Kevin J. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020;382:1883–1893.
5. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424.
6. Solomon SD, McMurray JJV, Anad IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609–1620.

Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, e-mail: jindrich.spinar@fnusa.cz;

MUDr. Karel Lábr, Ph.D., Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně; prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně; prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC, Interní kardiologická klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně