proLékaře.cz | 27.11.2026

# Studie DECLARE potvrdila příznivý efekt dapagliflozinu

J. Špinar[1], L. Špinarová[2], J. Vítovec[2]
[1] *Lékařská fakulta MU Brno*
[2] *I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně*

**Souhrn**

SGLT2 – gliflozíny znamenají nový přístup k léčbě diabetes mellitus 2. typu (DM2). 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 kanagliflozinem a další studie probíhají. Rozsáhlý program má dapagliflozin, u kterého metaanalýzy menších studií ukázaly velmi pozitivní výsledky na snížení kardiovaskulárních příhod. V listopadu 2018 na Americkém kardiologickém kongresu byly prezentovány výsledky studie DECLARE – dapagliflozin vs. placebo u nemocných s DM2. 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 ± 6,8 let, průměrná doba trvání diabetu 11,8 ± 7,8 let, průměrný glykovaný hemoglobin 8,3 ± 1,2 %. Celkem 6 971 (40,6 %) nemocných mělo potvrzené kardiovaskulární onemocnění a 10 189 (59,4 %) mělo vícečetné rizikové faktory. Dapagliflozin prokázal v primárním bezpečnostním cíli noninferioritu. Ve dvou účinnostních cílech měl dapagliflozin menší výskyt MACE (8,8 % dapagliflozin a 9,4 % placebo; p = 0,17) a prokázal nižší výskyt hospitalizací pro srdeční selhání a kardiovaskulární mortalitu (4,9 vs. 5,8 %; p = 0,005. Renální cíl byl 4,3 vs. 5,6 % a úmrtí z jakékoliv příčiny 6,2 vs. 6,6 %. Vše ve prospěch dapagliflozinu.

**Klíčová slova**

gliflozíny – dapagliflozin – DECLARE – hospitalizace pro srdeční selhání – mortalita

## Study DECLARE confirmed positive effect of dapagliflozin

**Abstract**

SGLT2 – gliflozins are a new possibility of diabetes mellitus type 2 treatment. The mechanism of action is excretion of glucose by kidneys. The first mortality clinical trial with SGLT2 empagliflozin – EMPA-REG OUTCOME – was finished in 2015, and in the year 2017 the CANVAS programme with canagliflozin was published; other studies are ongoing. There is a large clinical programme for dapagliflozin, with smaller studies having shown a decrease in cardiovascular endpoints in a meta-analysis. DECLARE is an international clinical trial with dapagliflozin and the final results were presented at the congress of the American Heart Association in November 2018. The study included 17,160 patients with type 2 diabetes mellitus, who were randomised on placebo or dapagliflozin 10 mg/daily. The mean age was 63.8 + 6.8 years, mean duration of diabetes 11.8 + 7.8 years, mean glycated haemoglobin 8.3 +1.2 %. A total of 6,971 (40.6 %) were patients with confirmed cardiovascular disease, 10,189 (59.4 %) were patients with multiple risk factors. In the primary safety outcome analysis, dapagliflozin met the primary criterion for non-inferiority to placebo with respect to MACE (8.8 % dapagliflozin vs. 9.4 % placebo; p = 0.17). In the primary efficacy outcome, dapagliflozin did result in a lower rate of cardiovascular deaths or hospitalisation for heart failure (4.9 vs. 5.8 %). A renal event occurred in 4.3 % in the dapagliflozin group and in 5.6 % in the placebo group and death from any cause occurred in 6.2 and 6.6 % respectively. All the results prove the benefits of dapagliflozin.

**Key words**

gliflozins – dapagliflozin – DECLARE – hospitalisation for heart failure – mortality

## Úvod

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

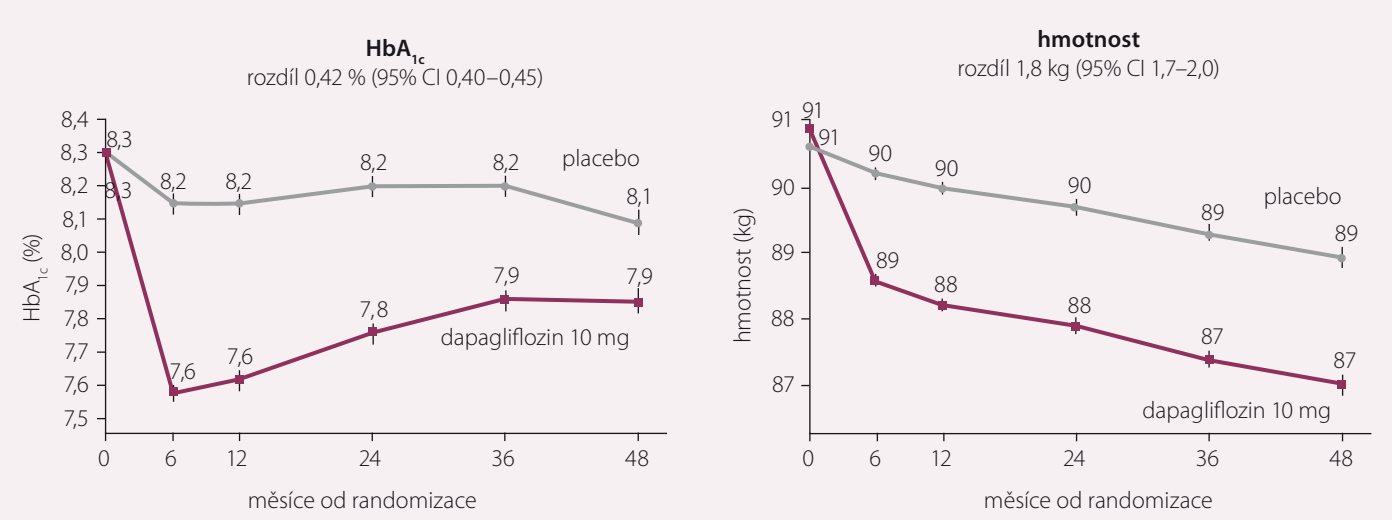
Gliflozíny jsou molekuly, které umí zablokovat účinek klíčového SGLT 2. Praktickým důsledkem je vyloučení až 70 g glukózy močí za den, což představuje množství energie získané přibližně jedním hlavním jídlem [1]. Při léčbě se pak kromě glykemie snižuje i hmotnost pacienta a mnohdy i krevní tlak (TK).

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

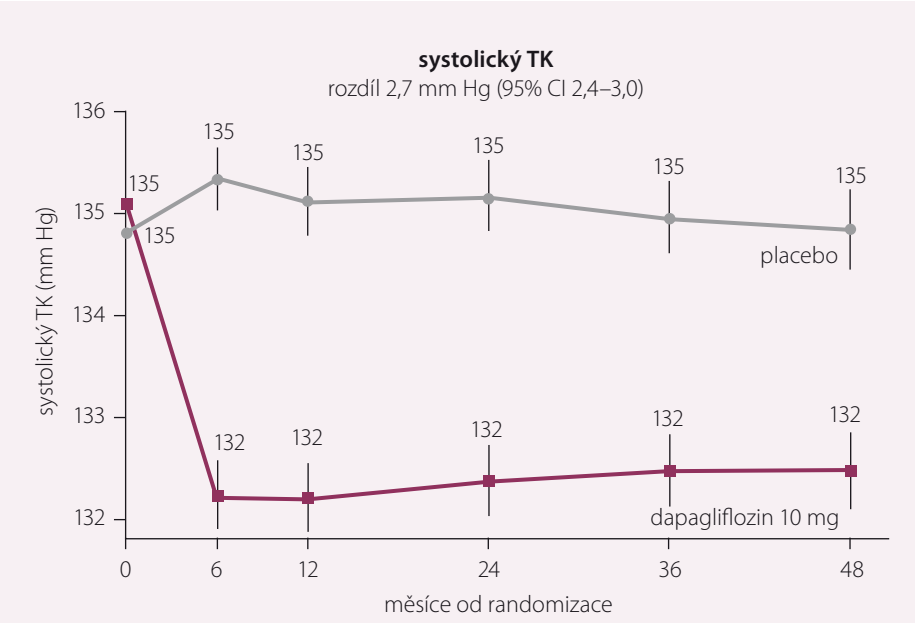
Právě objev skupiny SGLT2 inhibitorů, případně GLP1 (glucagon like peptide1) receptorových agonistů, které snižují i makrovaskulární komplikace, vyvolává v léčbě DM velké naděje. Tyto naděje poprvé přinesly výsledky studie EMPA-REG OUTCOME, kde hlavní cíl kardiovaskulárních (KV) úmrtí, infarkt myokardu (IM) a cévních mozkových příhod (CMP) byly sníženy o 38 % relativního rizika. Studie EMPA-REG OUTCOME byla prezentována na podzim 2015 a okamžitě vyvolala nadšení, ale i řadu diskuzí [2,3]. Dlouhodobé multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, pla-

proLékaře.cz | 27.11.2026






**Obr. 1. Změny v glykovaném hemoglobinu a hmotnosti.** Upraveno dle [7].




**Obr. 2. Změny v systolickém krevním tlaku.** Upraveno dle [7].

cebem kontrolované studie se zúčastnilo více než 7 000 pacientů s DM 2. typu (DM2) s vysokým KV rizikem. Medián doby sledování činil 3,1 roku. Empagliflozin v kombinaci se standardní terapií snížil výskyt úmrtí v důsledku KV onemocnění (KVO) a výskyt nefatálního IM nebo nefatální CMP o 14 %.

V roce 2017 byly publikovány výsledky studie 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) byly na placebu 31,5 a na aktivní léčbě 26,9 na 1 000 pacientských let ($p < 0,001$ pro noninferioritu; $p = 0,02$ pro superioritu.

## DECLARE vstupní charakteristika

Studie DECLARE zařadila 17 160 nemocných s DM2, kteří byli randomizováni na léčbu placebem nebo dapagliflozinem v dávce 10 mg/den [5,6]. Průměrný věk nemocných byl 63,8 ± 6,8 let, průměrná doba trvání diabetu 11,8 ± 7,8 let, průměrný glykovaný hemoglobin 8,3 ± 1,2 %. Celkem 6 971 (40,6 %) nemocných mělo potvrzené KVO (tzv. cardiovascular disease group – CVD skupina) a 10 189 (59,4 %) mělo vícečetné rizikové faktory (tzv. multiple risc factor group – MRF skupina). Pacienti s CVD byli častěji muži (72,1 vs. 56,1 %) a měli podobnou délku trvání DM (12,0 vs. 11,7 let).

Ve skupině CVD byl častěji podáván metformin a sulfonylurea než ve skupině s rizikovými faktory a byl zde také častěji podáván inzulin (44,2 vs. 36,4 %). 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 %, resp. 21,3 a 9,8 % z celé populace, u skupiny CVD pak u 51,4 %, resp. 52,4 a 24,1 %. Překvapivě minimální rozdíly mezi oběma skupinami byly v hodnotách TK a lipidů. Creatinová clearance (CrCl < 60 ml/min podle Cocrofta Goulta) byla vylučovacím kritériem, průměrná odhadovaná glomerulární filtrace (eGFR) podle MDRD kalkulace byla 86,1 ± 21,8 ml/min/1,73 m$^2$.

## DECLARE výsledky

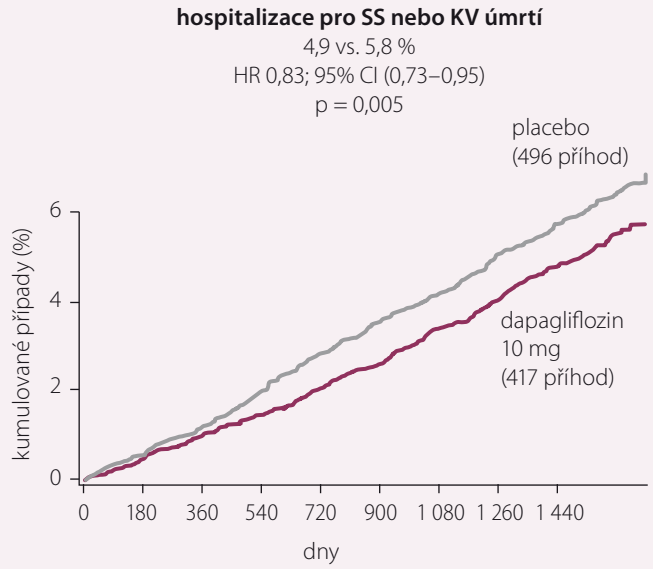
Konečné výsledky studie DECLARE byly prezentovány na kongresu American Heart Association v Chicagu v listopadu 2018 a současně publikovaný v časopise New England Journal of Medicine [7].

Během run-in periody bylo zařazeno 25 698 nemocných, ze kterých 17 160 splnilo vstupní kritéria, z toho 6 074 (40,6 %) mělo potvrzené KVO a 10 186 (59,4 %) mělo více rizikových faktorů. Celkem 3 962 nemocných ukončilo studii předčasně na dapagliflozinu 1 811 z 8 574 (21,1 %), na placebu 2 151 z 8 569 (25,1 %) a celková doba sledování dosáhla 69 547 pacientských let.

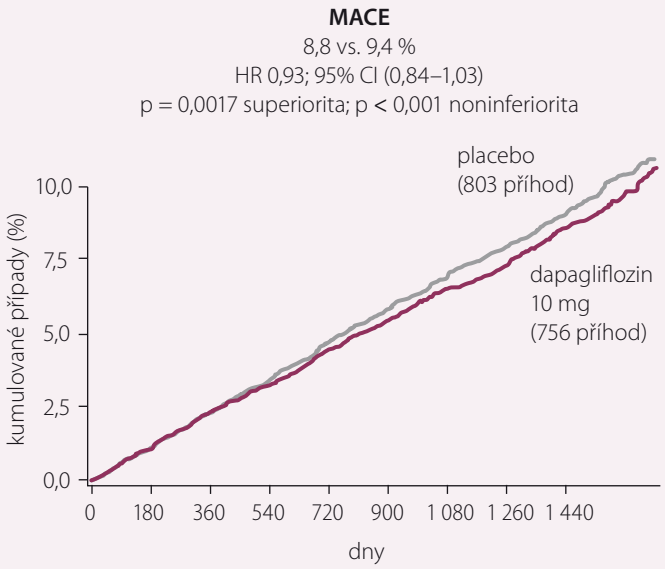
Dapagliflozin měl pozitivní efekt na různé KV rizikové faktory – pacienti na dapagliflo-

proLékaře.cz | 27.11.2026



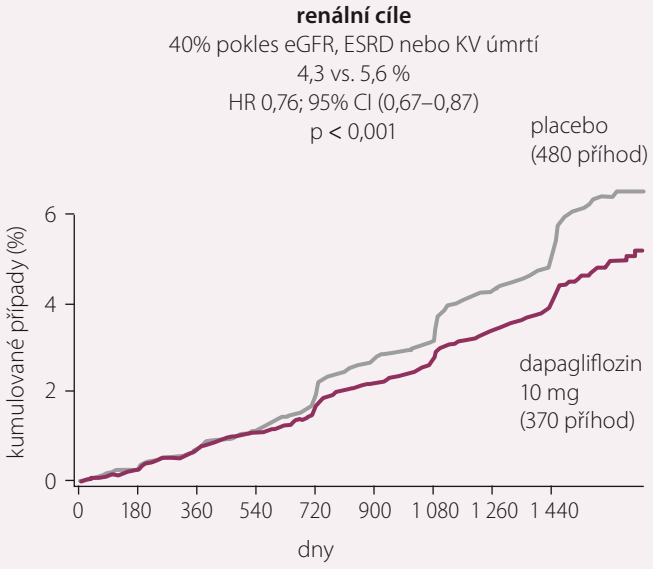


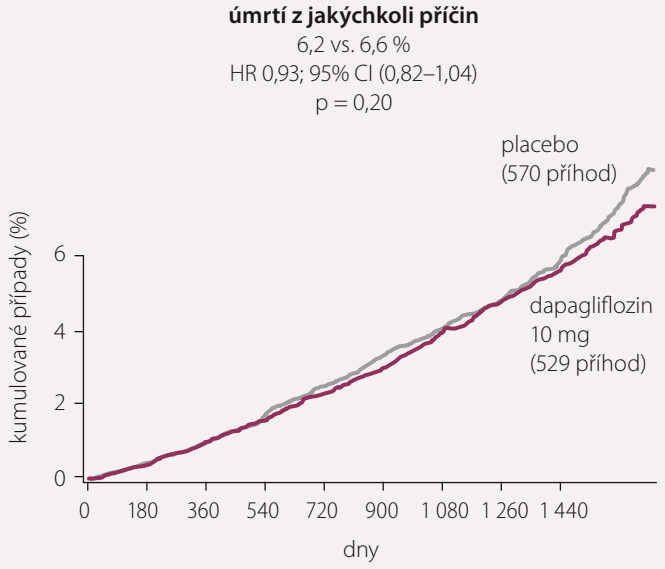

SS – srdeční selhání; KV – kardiovaskulární




MACE – velké kardiovaskulární příhody, kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a ischemické cévní mozkové příhody

**Obr. 3. Kardiovaskulární úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání a MACE.** Upraveno dle [7].




KV – kardiovaskulrární; eGFR – odhad glomerulární filtrace; ESRD – renální onemocnění ve finální fázi

**Obr. 4. Renální cíle a celková mortalita.** Upraveno dle [7].

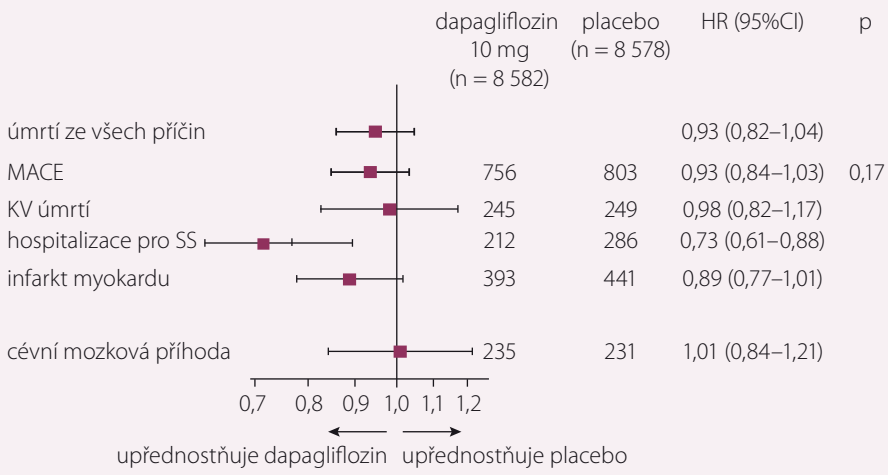
zinu měli nižší glykovaný hemoglobin (obr. 1), během studie navíc dostalo GLP1 léčbu 9,5 % nemocných na dapagliflozinu a 11,4 % na placebu. Otevřenou léčbu SGLT2 dostalo na dapagliflozinu 3,4 %, zatímco na placebu 6,1 %. Nemocní na dapagliflozinu měli nižší hmotnost o 1,8 kg (obr. 1), nižší systolický TK o 2,7 mm Hg a nižší diastolický TK o 0,7 mm Hg (obr. 2).

Dapagliflozin splnil předdefinované kritérium pro noniferioritu pro MACE – velké KV příhody, KV úmrtí, IM a ischemická CMP (8,8 vs. 9,4 %; p < 0,001 pro non inferioritu). Dapagliflozin vedl k nižšímu výskytu KV úmrtí a hospitalizací pro srdeční selhání (SS) (4,9 vs. 5,8 %; p = 0,005) (obr. 3). Což byla jasná superiorita pro dapagliflozin. Tento cíl byl splněn především díky menšímu počtu hospitalizací pro SS a tento výsledek byl podobný u nemocných s prokázaným KV úmrtím (7,8 vs. 9,3 %) a s vícečetnými rizikovými faktory (2,8 vs. 3,4 %), kdy samozřejmě u MRF skupiny byl tento výskyt téměř 3× nižší než u skupiny CVD. U skupiny CVD byl MACE 13,9 vs. 15,3 %, zatímco u nemocných pouze s rizikovými faktory se nelišil 5,3 vs. 5,2 %.

Renální kompozitní cíl byl 4,3 % na dapagliflozinu a 5,6 % na placebu (p < 0,01), úmrtí byla

proLékaře.cz | 27.11.2026






DAPA – dapagliflozin; MACE – velké kardiovaskulární příhody, kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a ischemické cévní mozkové příhody; KV – kardiovaskulární

**Obr. 5. Primární a sekundární cíle ve studii DECLARE.** Upraveno dle [7].

**Obr. 6. Nežádoucí účinky ve studii DECLARE.** Převzato z [7].

| příhody | dapagliflozin (n = 8 574) | placebo (n = 8569) | HR (95% CI) | p |
|---|---|---|---|---|
| | počty (%) | | | |
| závažná nežádoucí příhoda | 2 925 (34,1) | 3 100 (36,2) | 0,91 (0,87–0,96) | < 0,001 |
| nežádoucí účinek vedoucí k přerušení studie | 693 (8,1) | 592 (6,9) | 1,15 (1,03–1,28) | 0,01 |
| hlavní hypoglykemická událost | 58 (0,7) | 83 (1,0) | 0,68 (0,49–0,95) | 0,02 |
| diabetická ketoacidóza | 27 (0,3) | 12 (0,1) | 2,18 (1,10–4,30) | 0,02 |
| amputace | 123 (1,4) | 113 (1,3) | 1,09 (0,84–1,40) | 0,53 |
| zlomenina | 457 (5,3) | 440 (5,1) | 1,04 (0,91–1,18) | 0,59 |
| symptomy vyčerpání objemu | 213 (2,5) | 207 (2,4) | 1,00 (0,83–1,21) | 0,99 |
| akutní poranění ledvin | 125 (1,5) | 175 (2,0) | 0,69 (0,55–0,87) | 0,002 |
| genitální infekce | 76 (0,9) | 9 (0,1) | 8,36 (4,19–16,68) | < 0,001 |
| infekce močových cest | 127 (1,5) | 133 (1,6) | 0,93 (0,73–1,18) | 0,54 |
| rakovina | 481 (5,6) | 486 (5,7) | 0,99 (0,87–1,12) | 0,83 |
| rakovina močového měchýře | 26 (0,3) | 45 (0,5) | 0,57 (0,35–0,93) | 0,02 |
| rakovina prsu | 36 (0,4) | 35 (0,4) | 1,02 (0,64–1,63) | 0,92 |
| přecitlivělost | 32 (0,4) | 36 (0,4) | 0,87 (0,54–1,40) | 0,57 |
| hepatální příhoda | 82 (1,0) | 87 (1,0) | 0,92 (0,68–1,25) | 0,6 |

statisticky nevýznamně nižší na dapagliflozinu 6,2 vs. 6,6 % (obr. 4). Souhrn hlavních výsledků ukazuje obr 5.

Během celé studie došlo k 3 724 (43,4 %) nežádoucím účinkům u nemocných léčených dapagliflozinem a u 3 871 (45,2 %) nemocných na placebu, z čehož jako závažné bylo hlášeno 2 925 (34,1 %) na dapagliflozinu a 3 100 (36,2 %) na placebu. Hypoglykemií bylo méně na aktivní léčbě, a to 58 (0,7%) u dapagliflozinu a 83 (1,0%) na placebu (p = 0,02), naopak ketoacidoz na aktivní léčbě bylo 27 (0,3 %), resp. 12 (0,1 %) (p = 0,02). Tento výskyt byl ale celkově tak nízký, že z něj nelze dělat větší závěry. Zhoršení renálních funkcí bylo častější na placebu, urogenitální infekce na dapagliflozinu. Fournierova gangréna (polymikrobiální infekce mužského genitálu byla v 1 případě na dapagliflozinu a v 5 případech na placebu. Výskyt rakoviny močového měchýře byl v 0,3 % na dapagliflozinu a v 0,5 % na placebu (p = 0,02) (obr. 6).

## Diskuze

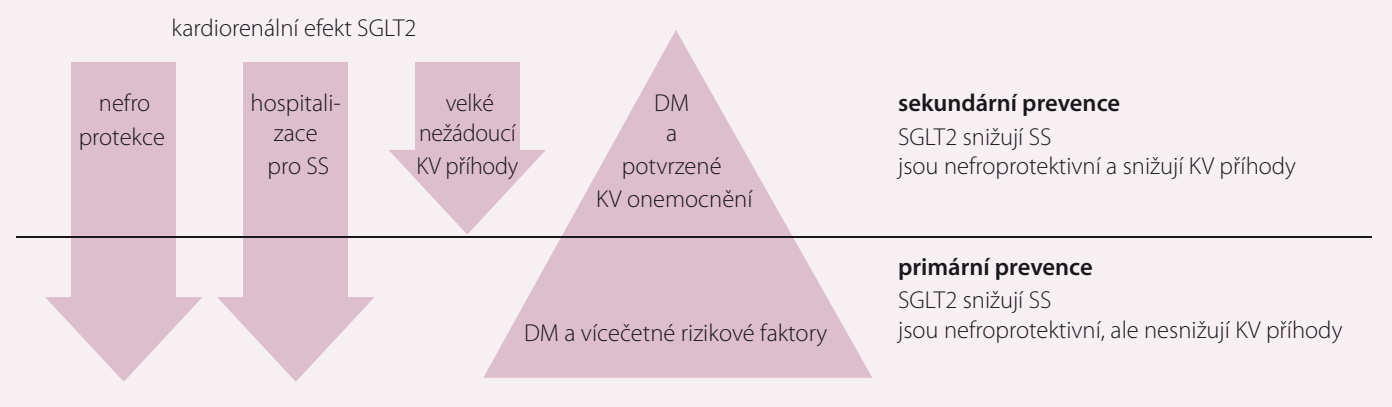
Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT 2, který snižuje hyperglykemii potenciací glykosurie. Účinkuje tedy nezávisle na funkci beta-buněk a doplňuje mechanizmy účinku antidiabetik závislé na inzulinu s minimálním rizikem hypoglykemie. V klinických studiích, ve kterých byl dapagliflozin hodnocen jak v monoterapii, tak v kombinaci s metforminem, derivátem sulfonylurey, 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 placeba; 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.

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 jak u populace s již známým KVO, tak u populace s „pouze" rizikovými faktory [7–10]. Proto bylo zařazeno 59,4 % pacientů bez prokázaného KVO, což odlišuje tuto studii od předchozích. Studie EMPA-REG zařadila pouze nemocné s prokázaným KVO a program CANVAS měl 3 486 (34,4%) s pouze vícečetnými rizikovými faktory, ale bez prokázaného KVO.

Délka sledování ve studii EMPA-REG byla 3,1 let, v programu CANVAS 2,4 let. Ve studii DECLARE byla doba sledování 4,2 roky. 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

proLékaře.cz | 27.11.2026



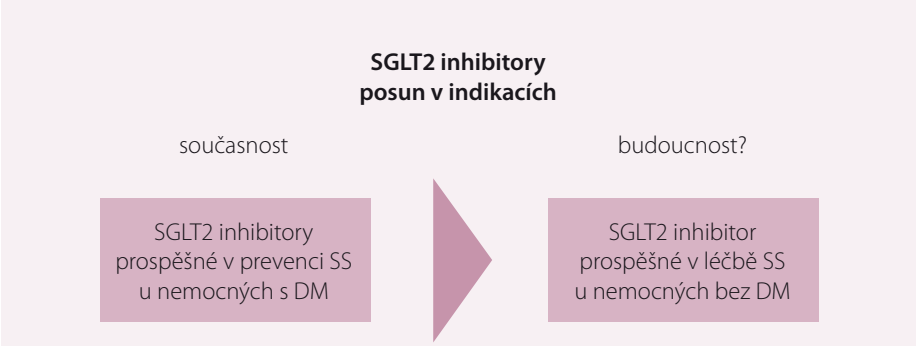



**Obr. 7. SGLT2 v primární a sekundární prevenci prevenci pacientů s DM 2. typu.** Upraveno dle [17].
SS – srdeční selhání; DM – diabetes mellitus; KV – kardiovaskulární

CANVAS je pak ovlivněn i měnící se doprovodnou terapií [2,11,12].

Studie DECLARE zahrnula 17 000 nemocných, kteří byli sledování 4,2 let, 1 500 nemocných mělo MACE a 900 zemřelo nebo mělo hospitalizaci pro SS. Jde tedy o největší a nejdelší studii s SGLT2 doposud provedenou. Studie navíc zahrnula 10 000 nemocných pouze s rizikovými faktory a bez prokázaného KVO, čímž posouvá celou tuto lékovou skupinu do zcela nové roviny.

Na základě dosavadních klinických studií [13,14] současná doporučení pro léčbu DM [15,16] doporučují SGLT2 do léčby nemocných s DM a prokázaným KVO. Tato nová data posouvají SGLT2 i do oblasti nemocných bez KVO, ale s vícečetnými rizikovými faktory. Tomuto se věnují dva komentáře publikované v Lancetu současně se studií DECLARE [17,18], které upozorňují, že u nemocných s prokázaným KVO je prokázáno snížení KV příhod, zatímco u skupiny MRF je prokázána nefroprotekce a snížení hospitalizací pro SS (obr. 7). Ve svých závěrech pak nastiňují i budoucnost klinického výzkumu v této oblasti, a to, že SGLT2 mají důkaz na prospěšnost u nemocných se SS a DM a do budoucna je třeba zjistit, zda budou účinné i u nemocných se SS bez DM (obr. 8).




**Obr. 8. Současnost a budoucnost SGLT2.**
SS – srdeční selhání; DM – diabetes mellitus

## Závěr

Studie DECLARE prokázala, že dapagliflozin je noninferiorní v ovlivnění velkých KV příhod, KV úmrtí, IM a ischemické CMP. Dapagliflozin vedl k nižšímu výskytu KV úmrtí a hospitalizaci pro SS. Tento cíl byl splněn především díky menšímu počtu hospitalizací pro SS a tento výsledek byl podobný u nemocných s prokázaným KV úmrtím i s vícečetnými rizikovými faktory. U nemocných léčených dapagliflozinem byl menší výskyt hypoglykemií a menší výskyt zhoršení renálních funkcí.

## 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. N Engl J Med 2017; 377(7): 644–657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
**5.** Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP et al. DECLARE-TIMI 58: Participants baseline charcteristics. Diabetes Obes Metab 2018; 20(5): 1102–1110. doi: 10.1111/dom.13217.
**6.** Špinar J. Dapagliflozin a studie DECLARE – vstupní charakteristika. Kardiol Rev Int Med 2018; 20(1): 61–65.
**7.** Wiviott SD, Raz M, Bonaca O et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019; 380(4): 347–357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
**8.** 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.
**9.** 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.
**10.** 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.
**11.** 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.
**12.** 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.
**13.** American diabetes asociation. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standars of medical are in diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl 1): S73–S85. doi: 10.2337/dc18-S008.
**14.** American diabetes asociation. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standars of medical are in diabetes – 2018. Diabetes Care 2018; 41 (Suppl 1): S86–S104. doi: 10.2337/dc18-S009.

proLékaře.cz | 27.11.2026



**15.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart silure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37(27):2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
**16.** Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Připraven Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2016; 58(5): 597–636.
**17.** Verma S, Juni P, Mazer CD. Pump, pipes and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all? Lancet 2019; 393(10166): 3–5. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32824-1.
**18.** Zelniker TA, Wiviot SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outocome trials. Lancet 2019; 393(10166): 31–39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-x.

*Doručeno do redakce: 9. 1. 2019*
*Přijato po recenzi: 21. 1. 2019*

**prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC**
www.med.muni.cz
jindrich.spinar@gmail.com

www.kardiologickarevue.cz