

Sekundární dyslipidemie při onemocnění ledvin

Jan Vachek, Oskar Zakiyanov, Vladimír Tesař

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

Abstrakt

U nemocných s chronickým onemocněním ledvin se objevuje komplexní porucha lipidového metabolismu označovaná nepřesně jako uremická hyperlipoproteinemie, jež je charakterizována zvýšením hladiny triglyceridů a změnami hladiny cholesterolu. Vzhledem k příznivým výsledkům intervenčních studií se statiny u obecné populace zaměřených na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu byl očekáván podobný efekt u populace s onemocněním ledvin, který však nebyl ve velkých studiích potvrzen – příčinou je dominující vliv faktorů, které již statinem nejsou ovlivnitelné. V článku je uveden stručný přehled vycházející ze současných doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) jak léčit dyslipidemii u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin. Lze konstatovat, že u pacientů s poklesem eGFR pod 60 ml/min je doporučena terapie statiny nebo kombinací statin/ezetimib, u dialyzovaných pacientů se doporučuje terapii již nezahajovat, ale byla-li zahájena v dřívějších stádiích renální insuficience, mělo by se v ní pokračovat.

Klíčová slova: dyslipidemie – chronické onemocnění ledvin (CKD) – statiny – fibráty – ezetimib

Secondary dislipidemia in renal disease

Abstract

In patients with chronic renal disease, complex disorder of lipid metabolism (so called uremic hyperlipoproteinemia) is present, being characterized by increased level of triglycerides and changes in total cholesterol levels. Due to favorable results of interventional statin studies in general population regarding cardiovascular morbidity and mortality, a similar effect in populations with kidney disease was expected. However, such effect was not confirmed in free large studies, perhaps since dominating risk factors cannot be influenced by statin treatment. A brief summary based on the current Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) recommendations regarding dyslipidemia treatment in patients with impaired renal function is presented. It can be concluded that in patients with eGFR decreased below 60 ml / min should be treated with statins, or a combination of statin / ezetimibe, whereas in dialysis patients therapy should not be newly initiated but should be continued in patients treated before.

Key words: dyslipidemia – chronic kidney disease (CKD) – statins – fibrates – ezetimibe

Úvod

Již v roce 1982 byla formulována hypotéza o nepříznivém účinku dyslipoproteinemie na funkci ledvin [1], jež byla v následujících letech podpořena závěry z experimentů a observačních studií. Přestože byl potvrzen efekt zvýšené hladiny LDL na míru kardiovaskulárního (KV) rizika a progresi renálního postižení u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (před zahájením náhrady funkce ledvin), nepodařilo se tuto souvislost prokázat u nemocných léčených hemodialýzou [2]. U těchto nemocných naopak mezi známými rizikovými faktory aterosklerózy a prognostickými faktory přežití platí obrácený vztah než u ostatní populace, jedná se o případ tzv. reverzní epidemiologie jako například u paradoxu obezity [3].

Na základě velmi pozitivních výsledků intervenčních statinových studií u obecné populace byla v posledních

3 letech provedena 3 velká hodnocení u nemocných s onemocněním ledvin – studie 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), AURORA (An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) a SHARP (Study of Heart and Renal Protection). U nemocných v časnějších stádiích renální insuficience byly získány přesvědčivé důkazy o příznivém vlivu hypolipidemické terapie na redukcí KV-rizika, v pozdějších stádiích a u pacientů léčených náhradou funkce ledvin je již tento efekt podstatně menší [4–6].

I přes tyto benefity hypolipidemické léčby se však nepotvrdil předpoklad, že by léčba zaměřená na snižování LDL-cholesterolu vedla ke zpomalení progresu chronické renální insuficience. Ukázalo se, že na nemocné s chronickou renální insuficiencí nelze jednoduše extrapolovat výsledky studií provedených na populaci bez onemocnění ledvin [4–6].

Příčinou neúčinnosti statinové terapie ve studiích 4D a AURORA byla skutečnost, že dyslipidemie představuje pouze jeden z více kardiovaskulárních rizikových faktorů [5,6]. U nemocných v pokročilejším stadiu KV-onemocnění jsou četnější přítomny jak tradiční rizikové faktory (hypertenze, diabetes mellitus, dyslipidemie a obezita), tak netradiční faktory uvedené níže, jež nejsou statinem ovlivnitelné [7,8]:

Netradiční a renálně specifické rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění neovlivnitelné statiny [7–8]

- ateroskleróza a diastolická dysfunkce
- albuminurie
- volumové přetížení
- oxidační stres a mikrozáněť
- malnutrice
- akumulace AGEs (advanced glycation products – produkty pozdní glykace)
- hypertrofie levé komory
- hyperparatyreóza, zvýšená kalciová zátěž, metastatické kalcifikace
- anémie
- fibróza myokardu a možné abnormality funkce myocytů
- oxid dusnatý (NO)
- deregulace endotelinu
- deficiencie karnitinu
- hyperhomocysteinemie

Etiologie a patogeneze

Dyslipidemie se vyskytují u nemocných ve všech stádiích onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease). Jedná se o komplexní poruchu lipidového metabolismu, často označovanou jako tzv. uremická dyslipidemie, což však není úplně přesné označení, protože se vyskytuje již v počátečních stádiích CKD dlouho před rozvojem uremických symptomů [7]. V jejím rámci nejčastěji pozorujeme zvýšení hladin triglyceridů, zatímco hladina celkového cholesterolu může být jak zvýšená, tak normální nebo i snižená – v závislosti na stavu výživy. Již při poklesu eGFR pod 60 ml/min je přítomno zvýšení hladiny lipoproteinů

(a) a rovněž jsou zvýšené postprandiální hladiny remnantních lipoproteinů s výrazným aterogenním vlivem [8]. Obvykle bývá snížena hladina HDL-cholesterolu (HDL-C), z čehož vyplývá zvýšení poměru LDL/HDL. V posledních letech však bylo prokázáno, že HDL-C u nemocných s CKD představuje uremický toxin, který vede k progresi endotelové dysfunkce [9]. U nemocných s nefrotickým syndromem je pravidlem jak zvýšení hladiny triglyceridů, tak celkového cholesterolu.

Patogeneze poruch lipidového metabolismu není dosud beze zbytku objasněna. Diskutuje se o snížené eliminaci triglyceridů z krevního oběhu a snížení aktivity jaterních lipoproteinových lipáz, dále pak zvýšené akumulaci vápníku v tukové tkáni. U experimentálních zvířat došlo po paratyreoidektomii k normalizaci triglyceridemie, stejný efekt byl pozorován po terapii verapamilem. Efekt paratyreoidektomie byl prokázán i u pacientů s CKD, zatímco příznivý vliv verapamilu nikoli [10,11].

Specifickou problematiku představuje dyslipidemie po transplantaci ledviny, která se vyskytuje přibližně u 80 % nemocných s transplantovanou ledvinou. Z velké části přispívá k poruše lipidového spektra imunosupresivní medikace – glukokortikoidy, inhibitory kalcineurinu (cyklosporin A, takrolimus) a inhibitory mTOR (sirolimus, everolimus), k dalším příčinám se řadí genetická dispozice, obezita a stravovací zvyklosti [12]. Zásadním způsobem rovněž hladinu sérových lipoproteinů ovlivňuje aktuální funkce štěpu a celková metabolická kompenzace. Dyslipidemie je prakticky pravidlem v případě rozvoje potransplantačního diabetu (NODAT – new onset diabetes after transplantation), který se vyskytuje až u 25 % transplantovaných [13]. Na druhou stranu je nutné i u transplantovaných pacientů zvažovat i jiné příčiny dyslipidemie jako např. hypotyreózu, abúzus alkoholu, hepatopatii, nefrotický syndrom nebo vliv jiné medikace (estrogeny, antivirotika ze skupiny inhibitorů proteáz, atypická neuroleptika a podobně). Porucha metabolismu lipoproteinů rovněž představuje u nemocných po transplantaci ledviny rizikový faktor pro selhání funkce štěpu [14].

Tab | Velké studie zaměřené na terapii statiny u renální insuficience [5–6]

	4D (2005, SRN) [6,7]	AURORA (2009, mezinárodní) [8]	SHARP (2011, mezinárodní) [4]
počet pacientů (n)	1 255	2 776	9 438
sledování (roky)	4	3,8	4,9
podíl dialyzovaných (%)	100 %	100 %	32,4 %
podíl diabetiků (%)	100 %	28 %	22 %
farmakologická intervence	atorvastatin 20 mg vs placebo	rosuvastatin 10 mg vs placebo	simvastatin 20 mg + ezetimib 10 mg vs placebo
cíl/endpoint	kombinované kardiovaskulární příhody		primární aterosklerotické příhody

Farmakoterapeutické modality u nemocných s onemocněním ledvin

V současnosti jsou k terapii dyslipidemie užívány statiny (inhibitory beta-hydroxy beta-methyl-glutaryl koenzym A reductázy – HMG-CoA), fibráty (aktivátory receptorů PPAR α) a substance inhibující absorpci cholesterolu ze střeva [15].

Statiny efektivně snižují hladiny celkového a LDL-cholesterolu, fibráty výrazněji zvyšují HDL-cholesterol a snižují triglyceridy. Statiny rovněž inhibují zánětlivou a imunitní reakci v cévní stěně a ovlivňují proliferaci hladkých svalových buněk a extracelulární matrix – vykazují tzv. pleiotropní (extralipidové účinky) – zlepšení endoteliální dysfunkce, stabilizace aterosklerotického plátu. Fibráty mají kromě účinků na lipidový metabolismus též anti-trombotický efekt a tlumí zánětlivou reakci v cévní stěně [16].

Na základě efektu statinů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu u obecné populace byly na pacientech s chronickým onemocněním ledvin provedeny 3 velké statinové studie (4D, SHARP a AURORA), jejichž design je shrnut v tab [4–6].

V největší studii SHARP se simvastatinem/ezetimibem byly asi 2/3 pacientů ve stadiích CKD G3-G5. Došlo k signifikantnímu snížení primárního endpointu (primární aterosklerotické příhody) o 17 %, přičemž z terapie zaměřené na snížení LDL cholesterolu profitovali nedialyzovaní pacienti podstatně více než dialyzovaní nemocní. Kombinace simvastatinu a ezetimibu se ukázala jako bezpečná a umožnila dosáhnout účinku srovnatelného s vyššími dávkami statinů. Výsledky studie SHARP jsou tedy důvodem k širšímu podávání statinů u pacientů s chronickým onemocněním ledvin [4].

Studie 4D s atorvastatinem a studie AURORA s rosuvastatinem byly provedeny výhradně na dialyzovaných pacientech. Nebylo v nich dosaženo statisticky významných primárních endpointů při léčení dialýzou. U dialyzovaných pacientů prokázaly metaanalýzy jen malý efekt statinové terapie, takže jednoznačnou indikaci představuje jen selhání ledvin neléčené dialýzou, dále stav po transplantaci ledviny [5–6].

Fibráty jsou u nemocných s CKD používány podstatně méně. V našich podmínkách je užíván především fenofibrát, který je v počátečních stadiích CKD efektivním hypolipidemikem, zejména v počátečních stadiích CKD. Terapie fenofibrátem není vhodná při poklesu eGFR pod 30 ml/min. V případě těžší dyslipidemie lze zvážit kombinaci statinu a fibrátu, která dříve nebyla doporučována [17].

Platná doporučení KDIGO k terapii dyslipidemie u dospělých pacientů

Následující stať obsahuje výběr z aktuálních doporučení skupiny KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) k terapii dyslipidemie u dospělých pacientů. Při jejich sestavování bylo zhodnoceno 33 relevantních studií. Do-

poručení jsou rozdělena na stupně 1 (přesvědčivá) a 2 (diskutabilní), přičemž jsou uvedeny 4 stupně kvality důkazů – A (vysoká) – B (střední) – C (nízká) – D (velmi nízká), věrohodnost je tedy odstupňována od 1A po 2D. Postup vhodný pro většinu pacientů je shrnut jako „doporučení“, je-li možno užít různé postupy, jde o „návrh“, vychází-li tvrzení z obecně přijatého názoru nebo není-li podloženo adekvátními důkazy, je uvedeno „not graded“ [18,19].

Kapitola 1: vyšetření lipidů u dospělých s chronickým onemocněním ledvin

1.1 U pacientů s nově diagnostikovaným onemocněním ledvin, jakož i u chronicky dialyzovaných a transplantovaných pacientů, se doporučuje vyšetření lipidového profilu (celkový cholesterol, LDL- a HDL-cholesterol, triglyceridy) – 1C.

1.2 U většiny pacientů s chronickým onemocněním ledvin i u dialyzovaných a transplantovaných pacientů není nutná další kontrolní vyšetření lipidogramu (not graded).

Komentář: Neprokázalo se, že by opakované vyšetřování spidogramu zlepšilo výsledky terapie nebo compliance.

Kapitola 2: farmakologická hypolipidemická intervence u dospělých

2.1.1 U pacientů starších 50 let s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (tedy ve stadiích CKD 3a až 5), neléčených dialýzou nebo transplantací, se doporučuje terapie statinem nebo kombinací statin/ezetimib (1A).

2.1.2 U pacientů starších 50 let s chronickým onemocněním ledvin a eGFR > 60 ml/min/1,73 m² (tedy ve stadiích CKD 1 a 2), se doporučuje terapie statinem (1B).

2.2 U pacientů ve věku 18–49 let s chronickým onemocněním ledvin se navrhuje terapie statinem v případě přítomnosti 1 nebo více následujících kritérií (2A):

- a) již známá ischemická choroba koronárních tepen (infarkt myokardu nebo koronární revaskularizace)
- b) diabetes mellitus
- c) prodělaná ischemická cévní mozková příhoda
- d) odhadovaná 10leté riziko pro koronární smrt nebo nefatální infarkt myokardu více než 10 %

Toto neplatí pro chronicky dialyzované pacienty nebo pro pacienty po transplantaci ledviny.

2.3.1 U dospělých pacientů s renální insuficiencí vyžadující dialyzační léčbu se navrhuje nezahajovat terapii statinem nebo kombinací statin/ezetimibem (2A).

2.3.2 U těchto pacientů se navrhuje v již nasazené terapii statinem nebo statinem/ezetimibem pokračovat (2C).

2.4 U dospělých pacientů po transplantaci ledviny se navrhuje terapie statinem (2A).

Komentář: Prospektivní randomizovaná placebem kontrovaná studie ALERT provedená na více než 2 000 ne-

mocných po transplantaci ledviny neprokázala příznivý vliv fluvastatinu na přežití funkce štěpu, u pacientů léčených fluvastatinem sice došlo ke snížení kompozitního endpointu (úmrť z kardiálních příčin, nefatální infarkt myokardu nebo intervence na koronárním řečišti) o 35 %, výsledek však nebyl statisticky signifikantní, terapie fluvastatinem byla spojena s výbornou tolerancí srovnatelnou s placebem a nedošlo k nárůstu toxicity cyklosporinu [20–22].

Je třeba mít na zřeteli, že některé statiny (simvastatin, atorvastatin, lovastatin) ovlivňují různými mechanismy hladinu imunopresiv, především pak cyklosporinu A, zejména inhibicí enzymu CYP3A4, glykoproteinu P a některých membránových transportérů. Uvedenými mechanismy může dojít jak ke zvýšení, tak snížení cyklosporinémie. U pacientů léčených rosuvastatinem byl hlášen vyšší výskyt selhání ledvin a proteinurie, proto se doporučuje jej nepodávat nebo volit co nejnižší dávky. Podávání simvastatinu v účinných dávkách bylo spojeno s vyšším rizikem myozitidy a rhabdomyolýzy. Vzhledem k možnosti interakce simvastatinu a amlodipinem, který patří k nejčastěji užívaným antihypertenzivům u nemocných po transplantaci ledviny, aktuální guidelines FDA doporučují nepřekračovat dávku 20 mg simvastatinu, pokud je zároveň podáván amlodipin.

Fluvastatin hladinu cyklosporinu neovlivňuje, proto je někdy preferován, na druhou stranu nemá prakticky žádný vliv na hladinu triglyceridů. Právě zvýšená hladina triglyceridů představuje významný nezávislý rizikový faktor selhání funkce štěpu. Aktuální doporučení KDIGO zdůrazňují v terapii hypertriglyceridemie význam režimových opatření (viz kapitola 5 výše). Souběžná terapie statiny a imunopresivy zvyšuje riziko rhabdomyolýzy. Při intoleranci statinů lze podávat ezetimib, který vykazuje jen velmi málo lékových interakcí.

Sekvestranty žlučových kyselin (např. cholestyramin) by se u nemocných po transplantaci ledviny neměly podávat vzhledem k riziku zažívacích obtíží (především průjmy), rovněž jsou kontraindikovány u nemocných, kteří jsou léčeni mykofenolovou kyselinou vzhledem k možnosti lékové interakce [20,21].

Přestože fibráty efektivně snižují hladinu LDL-cholesterolu a triglyceridů, nedoporučuje většina autorů jejich podávání transplantovaným nemocným pro vyšší riziko myotoxicity, interakce se statiny a nepříznivý vliv na funkci ledvin při renální insuficienci.

Kapitoly 3, 4 a 6 se týkají hypolipidemické terapie u dětí a nejsou zde uváděny

Kapitola 5: farmakoterapie hypertriglyceridemie u dospělých

5.1 U dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin (včetně dialyzovaných a transplantovaných) s hypertriglyceridemií se navrhuje nefarmakologická režimová opatření – změna životního stylu (2D).

Komentář: Tato doporučení zahrnují redukci tělesné hmotnosti, dietu, tělesnou aktivitu a abstinenci alkoholu, dále terapii hyperglykemie.

Závěr

Terapie sekundární dyslipidemie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin vyžaduje komplexní léčebný přístup, zahrnující jak farmakoterapii, tak režimová opatření. Na tyto nemocné nelze jednoduše extrapolovat výsledky studií provedených na populaci bez onemocnění ledvin. U všech pacientů s chronickým onemocněním ledvin je z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika doporučena terapie statiny nebo kombinací statin/ezetimib.

U dialyzovaných pacientů se doporučuje terapii již zahajovat, ale byla-li zahájena v dřívějších stadiích renální insuficience, mělo by se v ní pokračovat. V případě závažnější dyslipidemie je možno kombinovat statin s fibrátem (preferenčně fenofibrátem), ale při poklesu eGFR < 30 ml/min již není podávání fibrátů vhodné.

Terapie dyslipidemie u transplantovaných pacientů se řídí obdobnými principy jako u běžné populace, přestože efekt medikamentózní terapie statiny nebyl u pacientů po transplantaci ledviny prokázán tak jednoznačně.

Literatura

1. Moorhead J, Chan MK, El-Nahas M et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 1982; 2(8311): 1309–1311.
2. Liu Y, Coresh J, Eustace JA et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291(4): 451–459.
3. Contreras G, Hu B, Astor BC et al. Malnutrition-inflammation modifies the relationship of cholesterol with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(12): 2131–2142.
4. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. [SHARP Investigators]. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9784): 2181–2192.
5. März W, Genser B, Drechsler C et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6(6): 1316–1325.
6. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. [AURORA Study Group]. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1395–1407.
7. Briasoulis A, Bakris GL. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(3): 340. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11886-012-0340-4>>.
8. Cheung AK, Parker CJ, Ren K et al. Increased lipase inhibition in uremia: identification of pre-beta-HDL as a major inhibitor in normal and uremic plasma. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1360–1371.
9. Speer T, Rohrer L, Blyszczuk P et al. Abnormal high-density lipoprotein induces endothelial dysfunction via activation of toll-like receptor-2. *Immunity* 2013; 38(4): 754–768.
10. Lacour B, Roulet JB, Liagre AM et al. Serum lipoprotein disturbances in primary and secondary hyperparathyroidism and effects of parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 1986; 8(6): 422–429.
11. Akmal M, Perkins S, Kasim SE et al. Verapamil prevents chronic renal failure-induced abnormalities in lipid metabolism. *Am J Kidney Dis* 1993; 22(1): 158–163.

12. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM et al. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(8): 1811–1815.
13. Gonyea JE, Anderson CF. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67(7): 653–657.
14. Moore R, Thomas D, Morgan E et al. Abnormal lipid and lipoprotein profiles following renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25(1 Pt 2): 1060–1061.
15. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 2889–2934. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.002>>. Erratum in *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(24): 2812. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt B): 3024–3025.
16. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators]. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581–590.
17. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(20): 2292–2333.
18. Wanner Ch, Tonelli M. [Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members]. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int* 2014; 85(6): 1303–1309.
19. Inker LA, Astor BC, Fox CH et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(5): 713–735.
20. Bayer ND, Cochetti PT, Kumar MS et al. Association of metabolic syndrome with development of new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2010; 90(8): 861–866.
21. Gonyea JE, Anderson CF. Weight change and serum lipoproteins in recipients of renal allografts. *Mayo Clin Proc* 1992; 67(7): 653–657.
22. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant* 2005; 5(12): 2929–2936. Erratum in *Am J Transplant* 2006; 6(8): 1986.

MUDr. Jan Vachek

✉ jan.vachek@gmail.com

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 5. 5. 2016

Přijato po recenzi 17. 5. 2016