

CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ A DIABETES MELLITUS

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC.¹, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.²

¹Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, Brno

²I. interní kardioangiologická klinika, FN u svaté Anny v Brně

Diabetes mellitus je jeden z významných rizikových faktorů mnoha kardiovaskulárních onemocnění a jeho přítomnost současně zhoršuje prognózu daného onemocnění. U nemocných se srdečním selháním je výskyt diabetes mellitus 3–4x větší než u nemocných bez srdečního selhání. Vznik srdečního selhání u diabetes mellitus se výrazněji neliší od ostatní populace a hlavní příčinou je ischemická choroba srdeční. Diabetická kardiomyopatie je pojem, který vyjadřuje vztah mezi diabetes mellitus a onemocněním srdce, není však pravděpodobně samostatnou morfologickou jednotkou.

V léčbě srdečního selhání nemocných s diabetes mellitus platí obecné zásady léčby srdečního selhání. Efekt ACE-inhibitorů byl ve většině studií srovnatelný u diabetiků i nediabetiků, díky vyšší mortalitě diabetiků však absolutní počet zachráněných životů je vyšší. Efekt betablokátorů je taktéž srovnatelný. Základem léčby je dobrá kompenzace metabolických parametrů, krevního tlaku, titrace ACE-inhibitorů do doporučených dávek a optimální dávka betablokátoru. Diabetici II. typu se srdečním selháním z důvodů zhoršené resorpce a metabolismu budou častěji potřebovat inzulin než diabetici bez srdečního selhání.

Klíčová slova: diabetes mellitus, srdeční selhání, prognóza, léčba.

CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus is one of the important risk factors of many cardiovascular diseases and its presence worsens the prognosis of particular disorder. There is 3–4 times greater incidence of diabetes mellitus in patients with heart failure than in those without it. The aetiology of heart failure in a diabetes mellitus doesn't differ more significantly from the general population and the main reason is ischemic heart disease. Diabetic cardiomyopathy is a term describing the relationship between diabetes mellitus and heart disease, but it is probably not an independent unit.

General principles of heart failure's treatment are valid for a management of heart failure in patients with diabetes mellitus. The efficacy of ACE inhibitors has been comparable in the majority of studies in diabetics and non-diabetics, but thanks to increased mortality of diabetics the absolute number of saved lives is larger. Also the beta-blockers' efficacy is comparable. The fundamental of treatment is an appropriate compensation of metabolic parameters, blood pressure, ACE inhibitors titration up to recommended doses and an optimal dose of beta-blocker. Patients with type II diabetes with and heart failure will need insulin more often than diabetics without it due to the impaired resorption and metabolism.

Key words: diabetes mellitus, heart failure, prognosis, treatment.

Úvod

V první čtvrtině 20. století Banting a Best učinili průlom v léčbě diabetes mellitus (DM) I. typu objevením inzulinu a jeho zavedením do praxe (13). Délka života diabetiků I. typu byla do roku 1922 kratší než 2–3 roky od stanovení diagnózy. Zavedení inzulinu prodloužilo život diabetiků I. typu na desítky let, ale současně také umožnilo rozvoj chronických komplikací. Inzulin se postupně začal zavádět i do léčby diabetiků II. typu, kde doplňuje stále účinnější perorální antidiabetika, což opět znamená významné prodloužení života s oddálením některých komplikací ale současně s možností manifestace jiných. Pozdní komplikace diabetes mellitus jsou cévního charakteru a mají za následek zvýšenou morbiditu a mortalitu diabetiků ve srovnání s nediabetickou populací.

Diabetes mellitus zasahuje do metabolismu cukrů, tuků i proteinů. Protože metabolismus probíhá ve všech živých buňkách organismu, jsou jeho poruchou ovlivněny prakticky všechny orgány. Vzhledem k nepříznivému vlivu diabetes mellitus na srdečněcévní kom-

plicace je dáván diabetes do těsné souvislosti s kardiovaskulárními chorobami. Ve studii the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) vzestup HbA_{1c} o 1% byl doprovázen zvýšeným výskytem infarktu myokardu o 14%, rizikem CMP o 12% a zvýšeným výskytem chronického srdečního selhání o 16% (26).

Epidemiologie diabetes mellitus a chronického srdečního selhání

Hlavní příčinou chronického srdečního selhání v 50. letech minulého století byla hypertenze, data z konce minulého století ukazují, že hlavní příčinou je ischemická choroba srdeční, následována hypertenzí. Ischemická choroba srdeční představuje nejčastější příčinu chronického srdečního selhání i na začátku 21. století, kdy epidemiologické práce z posledních let ji označují za příčinu srdečního selhání v 50–80% (2, 25) (Obrázek 1, 2). Z přidružených onemocnění je nejčastější diabetes mellitus, fibrilace síní a renální nedostatečnost.

Arteriální hypertenze je problémem jak u diabetiků I. typu, tak u pacientů s DM

II. typu. Klinické a populační studie prokázaly 2 až 3x vyšší prevalenci hypertenze u populace diabetiků I. i II. typu než v nediabetické populaci. Podle různých pramenů se vyskytuje hypertenze u 40–80% nemocných cukrovkou a její výskyt stoupá s věkem. U pacientů s DM I. typu je nejčastější příčinou hypertenze diabetická nefropatie (nejčastěji po 5 až 10 letech trvání DM) u pacientů s DM II. typu má dominantní postavení esenciální hypertenze přítomná často už v době diagnózy DM (10).

Ve studii Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension (LIFE) byl losartan účinnější na snížení kardiovaskulárních příhod než atenolol a současně i na vznik nového diabetes mellitus (4). Ve studii ALLHAT lisinopril snižoval glykémii, naopak chlorthalidon glykémii zvyšoval ($p < 0,001$) (22). V této studii byl lisinopril i amlodipin stejně účinný v prevenci ischemické choroby srdeční, celkové úmrtnosti i cévní mozkové příhody jako chlorthalidon u diabetiků i nediabetiků. Menší výskyt srdečního selhání byl u nemocných léčených chlorthali-

donem než lisinopilem nebo amlodipinem a to statisticky významně u diabetiků i nediabetiků.

Národní i evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze u nemocných s chronickým srdečním selháním udávají jako lék první volby ACE inhibitory, u nemocných s hypertenzí a DM I. typu také ACE-I a u nemocných s hypertenzí a DM II. typu AII antagonisty (7, 28).

Ve Framinghamské studii měřené hodnoty glykemií ukazovaly nelineární závislost vý-

skytu ICHS na hodnotách krevního cukru, což je vysvětlitelné především kolísáním glykémie (8). Rozvoj ICHS je však přímo úměrný hladině inzulinu resp. C peptidu. Hyperlipoproteinemie je přítomna přibližně u 50% diabetiků a odráží kompenzaci diabetika. U diabetes mellitus II. typu bývá především zvýšení triglyceridů a tím i VLDL částic, zvýšení LDL a nízký HDL cholesterol. Hladina LDL kolísá podle kompenzace DM. Ve studii EUROASPIRE II

epidemiologická data u pacientů po infarktu myokardu ukázala vysoký výskyt diabetes mellitus, který v České republice činil 29,6% (Německo 16,6%, Polsko 30,0%, Velká Británie 35,0%, průměr 28,0%) (6). Diabetici mají vyšší výskyt latentních – asymptomatických forem ICHS, tzv. němě ischemie myokardu, a proto by se měla více indikovat neinvazivní, případně invazivní vyšetření.

Z dlouhodobého pohledu platí pro diabetiky podobné indikace farmakoterapie ICHS jako pro nediabetiky a základem je čtyřlístek ACE-inhibitory, betablokátory, kyselina acetylsalicylová a hypolipidemická léčba. Dobrá kompenzace diabetes mellitus a dobrá kompenzace hypertenze je základní předpoklad účinné sekundární prevence ICHS. Ve studii HOPE byl efekt ramiprilu statisticky nevýznamně vyšší u diabetiků než nediabetiků. V této studii ramipril statisticky významně zabránil rozvoji nového diabetes mellitus, který se vyskytl u 102 (3,6%) nemocných užívajících ramipril ve srovnání se 155 (5,4%) v placebové skupině ($p < 0,001$) (27). Ve studii EUROPA byl efekt u diabetiků a nediabetiků stejný (24). V hypolipidemických studiích se statiny (4S, HPS, LIPID atd.) byl efekt u diabetiků a nediabetiků podobný, je třeba si však uvědomit, že z těchto studií byli vyloučeni nemocní s vysokými triglyceridy (většinou > 4 mmol/l), takže mnozí diabetici nebyli pravděpodobně zařazeni pro vylučovací kritérium.

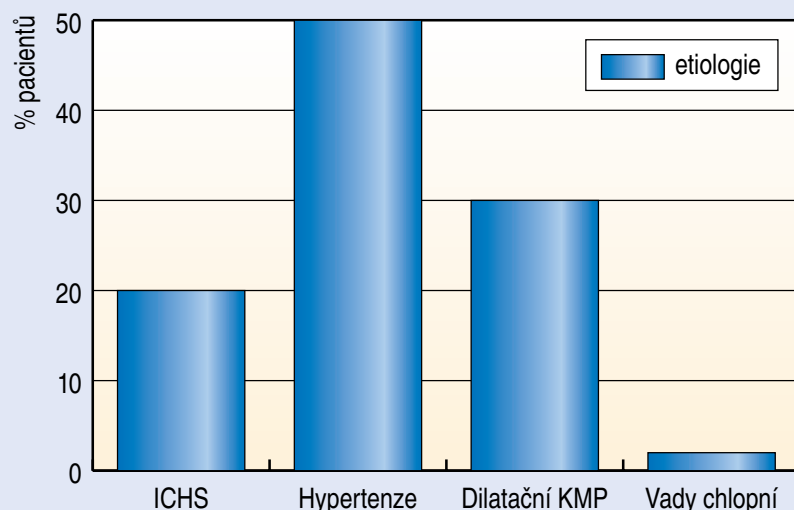
Specifické změny srdečního svalu u diabetes mellitus (diabetickou kardiomyopatii) popsala poprvé v roce 1972. Rublerová se spolupracovníky ve studii 17 diabetiků I. typu a s trváním diabetu 5–20 let, kteří zemřeli na chronické srdeční selhání a kteří neměli ani srdeční vadu, hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční či jinou příčinu způsobující kardiomyopatii, kromě diabetes mellitus (15). Rublerová popsala dilataci srdečních dutin, hypertrofii a myokardiální fibrózu postiženého myokardu. Nález se velmi podobal dilatační kardiomyopatii a vyvolal velký zájem a další výzkum diabetického postižení srdečního svalu.

Postižení srdečního svalu u diabetes mellitus zahrnuje nejenom patologii vlastních myokardiálních buněk, ale také intersticiální pojivové tkáně, kardiálních nervů a cév. Na poruchách krevního zásobení srdečního svalu mají podíl i abnormality hemokoagulace (obrázek 3).

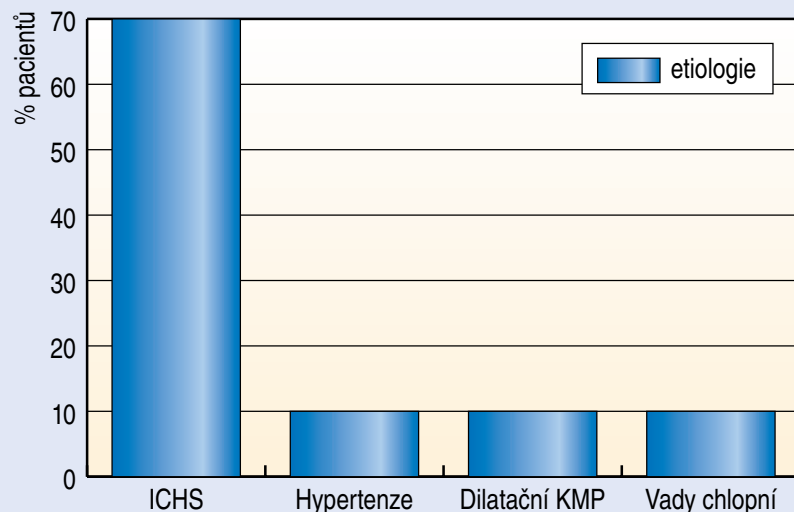
Přes výše uvedené zvláštnosti diabetického postižení srdce epidemiologické ani klinické studie diabetickou kardiomyopatii neuvádějí a je proto pravděpodobné, že jako taková, bez ischemické choroby srdeční a bez hypertenze, bude příčinou chronického srdečního selhání jen ve velmi malém procentu.

Chronické srdeční selhání se projevuje systolickou či diastolickou dysfunkcí nebo

Obrázek 1. Etiologie srdečního selhání – Framinghamská data z let 1950–1970



Obrázek 2. Etiologie srdečního selhání – Evropská data z let 1990–2000



Obrázek 3. Vliv diabetes mellitus na srdeční sval



jejich kombinací. Diastolické srdeční selhání je nalézáno asi ve 40% případů nemocných s klinickými projevy srdečního selhání a právě u diabetiků diastolická dysfunkce velmi často předchází systolickou (3). Porucha diastolické funkce levé komory je prokazována u diabetiků častěji než porucha systolická a bývá zjišťována jako první abnormalita funkce myokardu u diabetiků. Na vysokém výskytu diastolické dysfunkce se podílí i zvýšený výskyt hypertenze u diabetiků.

O tom, že diabetes mellitus je významný rizikový faktor kardiovaskulárních komplikací, není pochyb a dostatek dat máme z Framinghamské studie, kde výskyt kardiovaskulární komplikací u diabetiků byl dvojnásobný než u nediabetiků (8), či z Hypertension and Diabetes Study (HDS), kde výskyt kardiovaskulárních komplikací byl u diabetiků bez hypertenze dvojnásobný a u diabetiků s vysokým krevním tlakem čtyřnásobný než u osob bez diabetes mellitus a bez hypertenze (18) (obrázek 4).

O tom, že diabetes mellitus zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací ve všech stupních hypertenze, nás přesvědčují data ze studie MRFIT (18) (obrázek 5). Ve Framinghamské studii měli diabetici (muži 2× a ženy 5×) častější výskyt srdečního selhání než nemocní bez diabetu, ischemická choroba srdeční u DM byla 2× častěji doprovázena srdečním selháním a diabetes mellitus byl nezávislým prognostickým faktorem.

Nemocní s těžší formou chronického srdečního selhání mají sklon k hyperinzulinemii a k inzulinové rezistenci (16, 17). Ve studii RESOLVD pacienti bez diabetes mellitus ve funkční třídě NYHA III/IV, měli více vyjádřenou inzulinovou rezistenci než nemocní NYHA I/II, byli též více symptomatictí, tolerovali nižší tělesnou zátěž, měli více hospitalizací a komplikací při obdobné hodnotě ejekční frakce. Nemocní s DM měli menší end-diastolický rozměr levé komory při echokardiografickém vyšetření, což by mohlo svědčit pro menší

poddajnost a větší podíl diastolické dysfunkce u nemocných s diabetes mellitus. V naší práci jsme však rozdíl v echokardiografických parametrech mezi diabetiky a nediabetiky nenalezli (21).

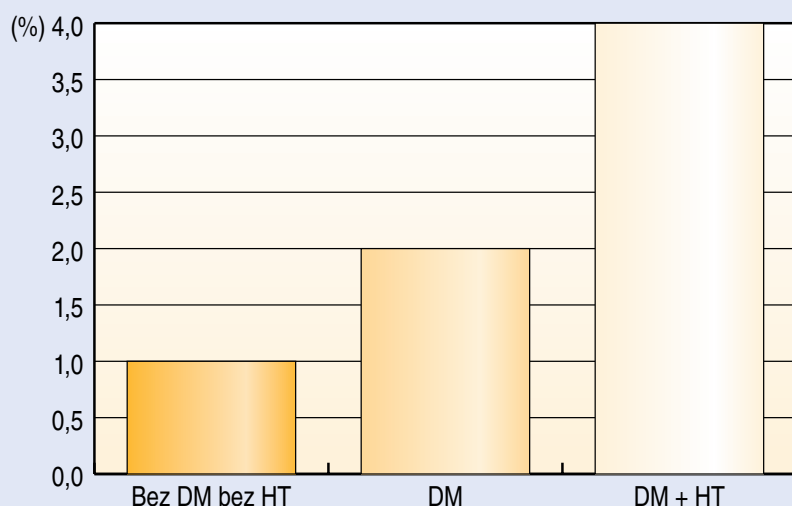
Léčba srdečního selhání u diabetes mellitus

Léčba srdečního selhání prodělala v posledních 15 letech zásadní proměnu a v podstatě je stejná u nemocných s diabetes mellitus i bez něj a můžeme se tedy řídit doporučeními pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání z roku 2001 (14, 20). Lékem první volby jsou ACE inhibitory, které snižují úmrtnost i nemocnost nemocných se srdečním selháním a diabetes mellitus ještě více než u nemocných bez diabetu. Studie ATLAS ukázala, že účinnější jsou vyšší dávky ACE inhibitorů. V této studii bylo z 3164 nemocných 611 (19%) léčeno perorálními antidiabetiky či inzulinem, a proto byli označeni jako diabetici. Celková mortalita byla 49% mezi diabetiky a 42% u nediabetiků (11). Celková mortalita byla vysokou dávkou oproti nízké snížena o 14% u diabetiků a o 6% u nediabetiků, proto ACE-I titrujeme do dávek nejlépe tolerovaných a doporučených v guidelines.

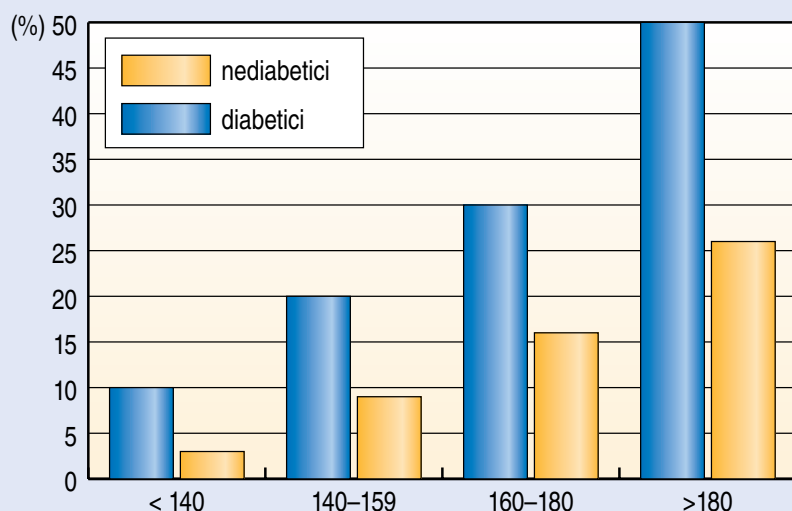
Přímé srovnání ACE-I a AII antagonistů bylo dosud provedeno ve třech mortalitních studiích ELITE II, OPTIMAAL a VALIANT. V těchto studiích byl účinek ACE-I a AIIA srovnatelný. Ve studii OPTIMAAL byl captopril na hranici statistické významnosti účinnější u nediabetiků, naopak losartan byl mírně účinnější u diabetiků (5). Ve studii VALIANT tomu bylo přesně naopak a valsartan byl na hranici statistické významnosti účinnější u nediabetiků a captopril u diabetiků (12). Výsledky tří klinických studií – EUROPA, CHARM a VALIANT – ukazují obrázky 6–8 (12, 24). Z analýzy podskupin je patrné, že efekt blokády RAAS je stejný u diabetiků i nediabetiků.

Druhou základní lékovou skupinou jsou betablokátry, ze kterých byly dlouho obavy u nemocných s diabetes mellitus (nepříznivý vliv na lipidy, maskování hypoglykémie atd.). Velké klinické studie však prokázaly efekt betablokátorů u nemocných se srdečním selháním s i bez diabetes mellitus (1, 2). Ve studii MERIT HF však vliv metoprololu na mortalitu u diabetiků nedosáhl statistické významnosti a byl menší než u nediabetiků (9). Pokles kombinovaného cíle (mortalita + morbidita) byl 31% u nediabetiků a 27% u diabetiků v absolutních číslech z 19,6% na 13,6% u nediabetiků a z 29,2% na 21,6% u diabetiků, což opět ukazuje na obecně horší prognózu diabetiků s o něco menším efektem betablokátorů. Proto u diabetiků dvojnásobně platí, že lékem

Obrázek 4. Výskyt kardiovaskulárních příhod ve studii Hypertenze a Diabetes (HDS) (n = 3 648)



Obrázek 5. Výskyt kardiovaskulárních příhod podle výšky systolického krevního tlaku a výskytu diabetes mellitus ve studii Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) (347 978 mužů)



prvé volby jsou ACE-I nebo AIIA, ke kterým betablokátory přidáváme.

Diuretika jsou indikována u retence tekutin, thiazidová diuretika ve vyšších dávkách

mohou zhoršovat metabolické parametry, proto se nedoporučuje používat dávky nad 25mg a raději zvolit diuretika kličková nebo kombinaci nižší dávky thiazidového a kličko-

vého diuretika. Spironolakton a látky podobné (eplerenon) jsou doporučeny pro těžší pacienty – NYHA III–IV nebo pro nemocné po IM s poruchou funkce levé komory.

Digoxin má jako hlavní indikaci fibrilaci síní nebo symptomy srdečního selhání přes léčbu ACE-I/AIIA, betablokátory a diuretiky. Antiagregační a antikoagulační léčba se řídí obecnými zásadami pro léčbu srdečního selhání (14, 20).

Léčba diabetes mellitus u chronického srdečního selhání

Nebyla provedena žádná klinická studie, podle které by bylo možno stanovit optimální léčbu diabetes mellitus u chronického srdečního selhání. Základem je však jednoznačně co nejlepší kompenzace všech metabolických parametrů, tedy nejen glykémie, ale i lipidového spektra atd.

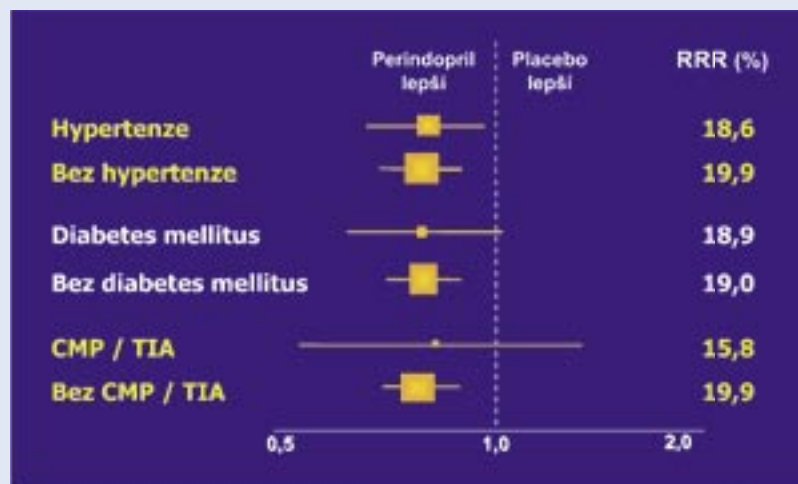
Pro terapii diabetes mellitus I. typu je inzulinová terapie substituční léčbou a platí obecně zásada, že intenzifikovaná inzulinová léčba má přednost před konvenční inzulinovou terapií.

Nejpodstatnější na léčbě diabetes mellitus II. typu je, aby se snížilo riziko makrovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací, tzn. optimální kontrola hypertenze a glykémie, a méně významný je výběr preparátu (18, 19, 23, 25). Ve studii UKPDS pro prognózu nemocného měla zásadní význam normalizace krevního tlaku a optimální kompenzace diabetu (měřená HbA_{1c}), méně podstatný již byl výběr lékové skupiny hypotenziv (25).

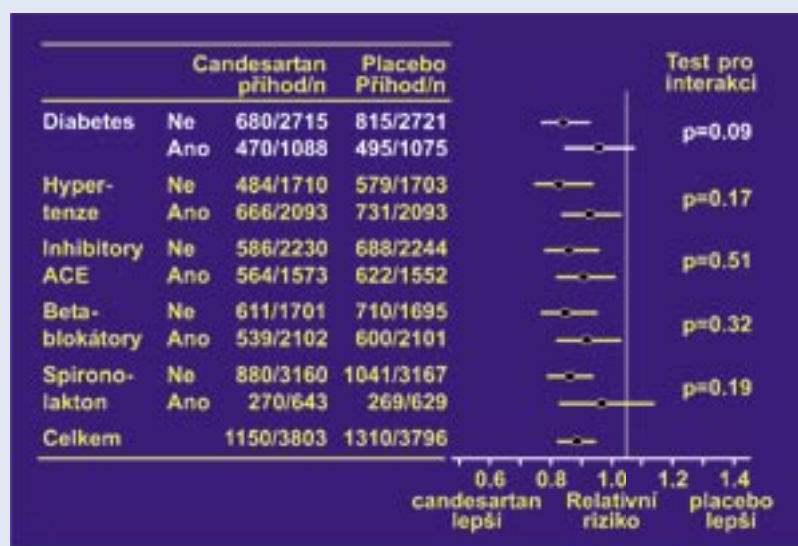
Výběr vhodné léčby CHSS u diabetika bude individuální. Je nutné respektovat zásady léčby diabetes mellitus II. typu a rozhodně kontraindikace některých léků. Diabetes mellitus II. typu je způsoben jednak přítomností inzulinové rezistence a jednak poruchy sekrece inzulinu.

Z obecných zásad platí, že nemocní s převahou inzulinové rezistence (klinicky většinou nemocní s nadváhou až obezitou) by měli mít jako lék první volby metformin (dnes doporučován ze skupiny biguanidů jako jediný), případně thiazolidindiony (glitazony), či jejich kombinaci. Obě tyto lékové skupiny však mají u nemocných se srdečním selháním výrazné limitace a nikdy by se neměly kombinovat. Metformin je kontraindikován u srdečního selhání, neboť při tkáňové hypoxii hrozí riziko laktátové acidózy. Také podávání glitazonů vyžaduje u srdečního selhání velkou opatrnost. Tyto léky totiž vedou k retenci natria a vody, tedy ke vzniku otoků a vyjíměčně až plicnímu edému. Podle NYHA klasifikace srdečního selhání je relativní kontraindikace již od stupně II. a absolutní u vyšších stupňů.

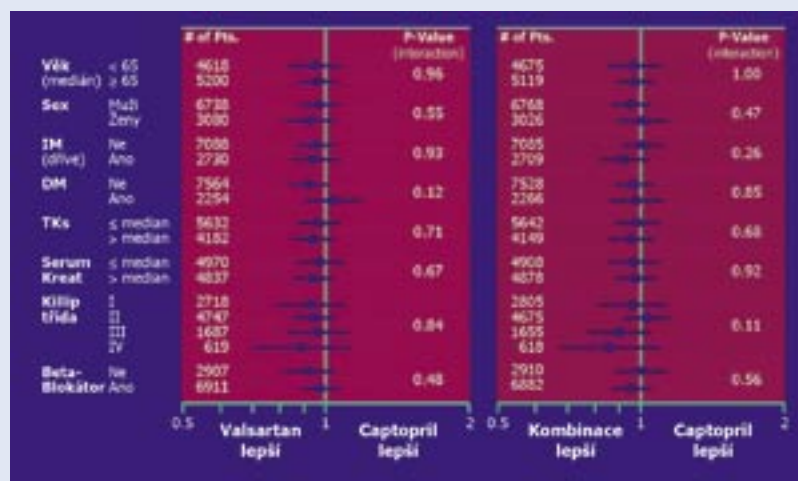
Obrázek 6. Výsledky studie EUROPA – analýza podskupin (n = 12 218)



Obrázek 7. Výsledky studie CHARM – analýza podskupin (n = 7 601)



Obrázek 8. Výsledky studie VALIANT – analýza podskupin (n = 14 703)



Nemocní s převahou poruchy sekrece inzulínu (většinou nemocní s normální hmotností) mají jako lék první volby doporučována sulfonylureová sekretagoga inzulínu, případně dnes i moderní nesulfonylureová sekretagoga – tedy glinidy, obě tyto skupiny jsou relativně nejbezpečnější i u srdečního selhání a s jejich podáváním u nemocných musíme být obezřetnější až při projevech prerenálního selhávání ledvin, kdy by hrozila kumulace těchto léků v organismu a komplikace s tím spojené.

Při pravostranném srdečním selhání dochází také ke zpomalení a snížení vstřebávání léků z GIT. Uvedené skutečnosti často vedou k nutnosti u nemocných se srdečním selháním volit inzulínovou terapii. I tato má u těchto nemocných svá úskalí, především zhoršení dostupnosti inzulínu související s otoky, ale i se zhoršením prokrvení kůže a podkoží. Je proto výhodnější intenzifikovaná terapie s větším využitím krátkodobě působících inzulínů, která je flexibilnější, než terapie konvenčními režimy za použití střednědobě působících inzulínů, či premixovaných inzulínových směsí. Flexibilita intenzifikovaných inzulínových režimů je výhodná také při rychlých změnách stavu těchto nemocných a v neposlední řadě intenzifikované režimy zakládají nárok nemocného na selfmonitoring glykemií, který zlepšuje prokazatelně metabolickou kompenzaci nemocného v domácím prostředí.

Jedna zásada platí pro léčbu srdečního selhání i diabetes mellitus společně. Tito nemocní mají velmi často 5 a více lékových skupin a s počtem užívaných tablet klesá compliance nemocného a stoupá riziko lékových interakcí. Proto, je-li to možné, vybíráme ty zástupce jednotlivých skupin, kteří mají co nejjednodušší systém dávkování, pokud možno jedenkrát denně a vždy zvažujeme, které léky jsou pro nemocného nezbytné a které naopak můžeme vysadit. Mezi anglickými praktickými lékaři koluje rčení, že užívá-li nemocný více jak 5 lékových skupin, je to známka selhání jeho ošetřujícího lékaře.

Literatura

1. Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Managing heart disease. Diabetes and the heart: compromised myocardial function – a common challenge. *Eur Heart J* 2003; 5: B 33-B41.
2. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme). an international survey. *Lancet* 2002; 360: 1631–1641.
3. Cohen-Solal A. Diastolic heart failure: myth or reality. *Eur J Heart Failure* 2002; 4: 401–402.
4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
5. Dickstein K, Kjekshus J. and OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan nad captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752–760.
6. EUROASPIRE II Study Group: Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. *Eur Heart J* 2001; 22: 554–572.
7. Horký K, Widimský J sen, Cífková R, Widimský J jun. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze. *Vnitřní lékařství* 2000; 46 (suppl. 1): 5–13.
8. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 920–926.
9. MERIT HF study group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet* 1999; 353: 2000–2007.
10. Olšovský J. Diabetes mellitus a hypertenze v: Špinar J, Vítovec J, Zicha J. Hypertenze – diagnostika a léčba. Grada 1999; 1: 228s
11. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *ATLAS Study Group. Circulation* 1999; 100: 2312–2318.
12. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. for VALIANT Investigators: Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906.
13. Perušičová J. Diabetické makroangiopatie a mikroangiopatie. *Galen* 2003; 262 s.
14. Remme JW, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–1560.
15. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595–602.
16. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1368–1375.
17. Swan JW, Walton C, Godsland I, et al. Insulin resistance in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 1528–1532.
18. Špinar J, Vítovec J. Přehled nejvýznamnějších studií u hypertenze a diabetes mellitus. *Vnitřní lékařství* 1999; 45 (11): 677–679.
19. Špinar J, Vítovec J, Kubecová L, Pařenica J. Klinické studie v kardiologii. Grada 2001: 485 s.
20. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et vasa* 2001; 6 (43): K123–138.
21. Špinarová L, Toman J, Meluzin J, Hude P, Krejčí J, Tomandl J., Vítovec J.: Diabetes mellitus u chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2003; 45(4S): 96.
22. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
23. The CAPP investigators: CAPP: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611–616.
24. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
25. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe, Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 442–463.
26. The UKPDS investigators: UKPDS 33: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–865.
27. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al: The HOPE study. *JAMA* 2001; 286: 1882–1885.
28. Zanchetti A for the guidelines committee: 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011–1023.