

LÉČBA SRDEČNÍHO SELHÁNÍ VE STARŠÍM VĚKU

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

I. interní kardiologická klinika, LF MU a FN u svaté Anny, Brno

Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno

Cílem léčby CHSS (chronického srdečního selhání) je zlepšit kvalitu života, tj. zmenšit nebo úplně odstranit symptomy, zvýšit toleranci zátěže, snížit mortalitu a prodloužit nemocným život. Starší osoby mívají priority značně různorodé a ve většině dotazníkových akcí u nemocných nad 70 let byla kvalita života na prvním místě. Základem léčby CHSS bez ohledu na věk jsou léky, u kterých máme důkaz, že prodlužují a zkvalitňují život, což jsou inhibitory ACE a/nebo antagonisté receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) a betablokátory. Analýzy podskupin dokazují, že efekt blokády RAAS (renin angiotenzin aldosteronového systému) je nezávislý na věku. U starší populace je sklon k menšímu podávání inhibitorů ACE a výrazně nižšímu podávání betablokátorů. Naopak je zde sklon podávat častěji klíčková diuretika a digoxin. Při podrobnější analýze se navíc ukázalo, že u starší populace jsou podávány inhibitory ACE i betablokátory v nižších dávkách. Cílenou studií zaměřenou na starší pacienty byla studie SENIORS, která měla za cíl zhodnotit účinek nebivololu na morbiditu a mortalitu starších pacientů s CHSS, bez ohledu na ejekční frakci. Nemáme samostatná doporučení pro léčbu diastolického srdečního selhání. U starší populace s diastolickým srdečním selháním sledovala podávání perindoprilu studie PEP-CHF. Základem léčby je dobrá kontrola krevního tlaku (< 140/90 mmHg) a tepové frekvence (60–80/min). Z antihypertenziv budeme volit především betablokátory, inhibitory ACE a antagonisty AII, při retenci tekutin jsou lékem volby diuretika. Nejsou indikovány pozitivně inotropní látky.

Klíčová slova: srdeční selhání, starší populace, léčba.

HEART FAILURE IN ELDERLY

The goal of chronic heart failure (CHF) treatment is to increase a quality of life, i. e. decrease or completely remove symptoms, increase the exercise tolerance, decrease mortality and prolong patient's life. Elderly patients have various priorities and in most of questionnaires in patient 70 year old and older the quality of life is placed on the first place. The basic treatment of patients with CHF regardless the age are medications with evidence about the increase of quality of life and decrease of mortality. These medications are ACE-inhibitors and/or AII antagonists and betablockers. Subgroup analyses show that the effect of RAS blockade is age independent. There is a trend to lower use of ACE inhibitors and significantly lower use of betablockers in older population. On the other hand loop diuretics and digoxin are used more frequently. A detailed analysis showed that elderly patients receive significantly lower doses of ACE-inhibitors and betablockers. The study SENIOR with the goal to evaluate the efficacy of nebivolol on morbidity and mortality of older patients targeted older patients with CHSS regardless the ejection fraction. There are no separate guidelines for the treatment of diastolic heart failure. The study PEP-CHF followed older population with diastolic heart failure treated with perindopril. The most important is good control of blood pressure (< 140/90 mmHg) and heart rate (60–80/min). From antihypertensive medications we prefer betablockers, ACE-inhibitors and AII antagonist, in cases with fluid retention diuretics are the treatment of choice. Positive inotropic agents are not indicated.

Key words: heart failure, older population, treatment.

Interní Med. 2008; 10 (5): 212–215

Chronické srdeční selhání (CHSS) se v evropských zemích vyskytuje u 0,4–2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách (0,2 % < 50 let, 2–5 % 50–80 let, > 10 % nad 80 let).

Na základě výsledků průzkumu EUROHEART Survey je pro východní Evropu udávána prevalence 1,3%. Zlepšená léčba akutních stavů (hlavně akutního infarktu myokardu) umožňuje, aby se více nemocných dožívalo vyššího věku a dospělo do chronického srdečního selhání. Proto je srdeční selhání nazýváno „epidemií 21. století.“

Srdeční dysfunkce může být:

- systolická, kdy klesá stažlivost, což vede ke snížení ejekční frakce a srdečního výdeje,
- diastolická, kdy se srdeční komory špatně plní krví, nejčastěji při poklesu jejich poddajnosti (= vzestupu tuhosti) a zhoršené roztažitelnosti.

V mladších věkových kategoriích se vyskytuje prakticky jen systolická dysfunkce a diastolická dysfunkce je velmi vzácná, resp. pokud je, tak doprovází dysfunkci systolickou. Ve věku 60 let se izolovaná diastolická dysfunkce již podílí na celkovém výskytu srdečního selhání v 1/3 a ve věku 75 let je zastoupení systolické a diastolické dysfunkce 50:50.

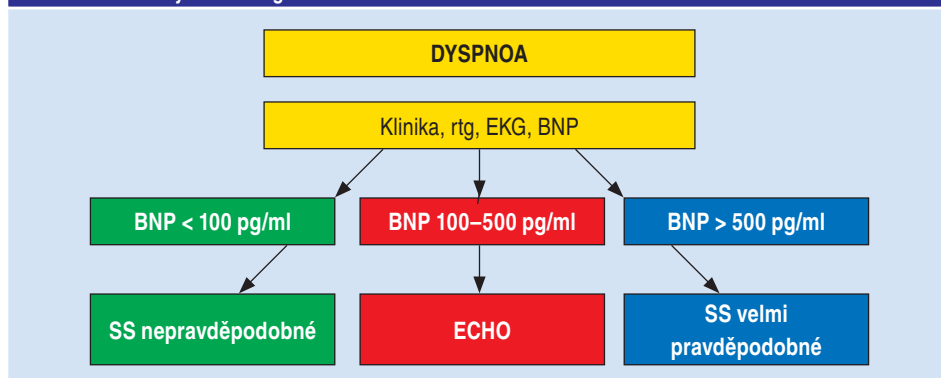
Nejčastější příčinou chronického srdečního selhání u nás je ischemická choroba srdeční (ICHS), často ve spojení s hypertenzí, a to obzvláště ve starším věku. Na druhém místě stojí dilatační kardiomyopatie, ostatní choroby jsou méně časté (12, 13). Typický pacient se systolickým srdečním selháním je muž středního a vyššího věku s ischemickou chorobou srdeční, typický pacient s diastolickým srdečním selháním je starší žena hypertonička, bez ICHS.

Hlavní klinické příznaky srdečního selhání jsou:

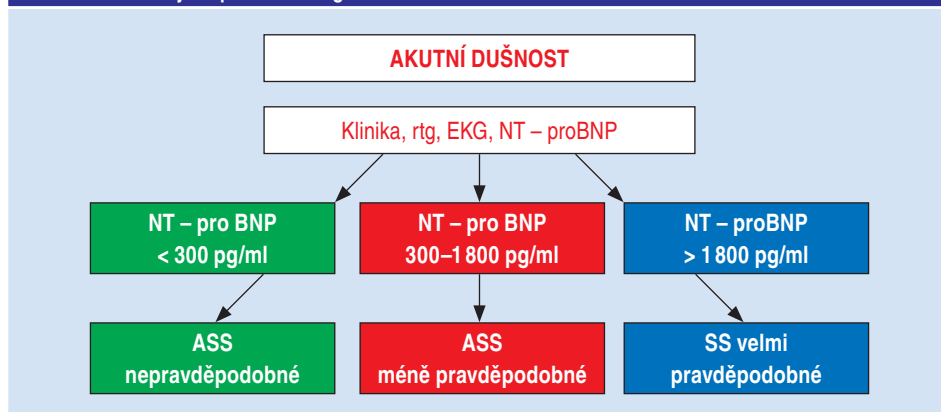
- únava a nevykonnost
- dušnost
- periferní otoky.

Stanovení diagnózy srdečního selhání jen na základě potíží a příznaků je velmi nespolehlivé. Pro zvýšení spolehlivosti je nutné prokázat objektivně také poruchu srdeční funkce, ať již systolickou nebo diastolickou – v České republice nejčastěji echokardiograficky (13). Vzhledem k tomu, že nejčastější příčinou srdečního selhání je ischemická choroba srdeční, mívají nemocní často provedenou angiografii s ventrikulografií a změřením ejekční frakce invazivně. V budoucnosti by se mělo více rozšířit taktéž stanovování BNP (Brain Natriuretic Peptid), kdy jeho normální hodnota srdeční selhání vylučuje, naopak hodnota patologická je indika-

Obrázek 1. Hodnoty BNP v diagnostice akutního srdečního selhání



Obrázek 2. Hodnoty NT-proBNP v diagnostice akutního srdečního selhání



cí k odeslání nemocného na echokardiografické vyšetření (12).

Na základě výsledků studie BNP hodnota BNP nižší než 100 pg/ml vylučovala srdeční selhání, hodnoty 100–500 pg/ml srdeční selhání nevylučovaly a hodnota více než 500 pg/ml potvrzovala srdeční selhání s pravděpodobností 95 % (9) (obrázek 1). Hodnoty BNP nejsou závislé na věku a není třeba je dále dělit. Jiná je situace u starších pacientů při hodnocení hladin NT-pro BNP, kde se hodnoty s věkem zvyšují, a proto je třeba toto zohlednit.

Podle studie PRIDE hodnoty NT-proBNP pod 300 pg/ml vylučují akutní srdeční selhání, 300–1 800 pg/ml hodnotí jako možné akutní srdeční selhání a hodnoty nad 1 800 pg/ml potvrzují akutní srdeční selhání. Hraniční hodnota NT – proBNP pro akutní srdeční selhání, bez ohledu na věk, byla 300 pg/ml s 98 % negativní prediktivní hodnotou (obrázek 2).

S ohledem na věk byly pro NT-proBNP vypočítány následující hodnoty, které identifikovaly akutní srdeční selhání: u pacientů pod 50 let 450 pg/ml, u 50–75letých 900 pg/ml a nad 75 let 1800 pg/ml se senzitivitou 92% a specifitou 84% (obrázek 3). Rozdělení podle pohlaví nezlepšilo ani senzitivitu ani specifitu (6).

Při podezření na chronické srdeční selhání je brána jako hraniční hodnota NT-pro BNP 125 pg/ml, u nemocných nad 75 let je tato hodnota více než 450 pg/ml (6).

Z pomocných dostupných vyšetření je nezbytné provést EKG a rtg srdce a plic, kdy při chronickém srdečním selhání dochází prakticky vždy ke zvětšení srdečního stínu (nemusí být u diastolického srdečního selhání). Časté jsou různé stupně plicního městnání.

Farmakologické intervence při srdečním selhání jsou zaměřeny na:

- potlačení škodlivé neurohumorální aktivity: inhibitory ACE (ACE-I), betablokátory, blokátory aldosteronu, blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB),
- odstranění periferní vazokonstrikce: inhibitory ACE, vazodilatancia,
- odstranění retence sodíku a vody: diuretika,
- zvýšení kontraktility selhávajícího myokardu: léky s pozitivně inotropním účinkem, především digoxin.

Základem léčby srdečního selhání bez ohledu na věk jsou léky, u kterých máme důkaz, že prodlužují

Obrázek 3. Hodnoty NT-proBNP v diagnostice akutního srdečního selhání se zohledněním věku

Věk (roky)	NT-pro BNP (pg/ml)	
< 50	300–450	> 450
50–75	300–900	> 900
> 75	300–1 800	> 1 800
▲	ASS nepravděpodobné	ASS méně pravděpodobné
▲		ASS možné

a zkvalitňují život, což jsou inhibitory ACE a/nebo ARB a betablokátory. V poslední době přibývá stále více informací o prospěšnosti blokátorů aldosteronu. Inhibitory ACE (i ARB) a betablokátory byly prověřeny ve velkých klinických studiích u nemocných se systolickou dysfunkcí. Tyto studie však mají mnohé nedostatky, poněvadž zařadily většinou nemocné mladší, než je průměrný věk nemocných se srdečním selháním v populaci, a zařadily poměrně malé procento žen (5). Věkovou strukturu a procento žen v klinických studiích ukazuje tabulka 1 a v reálné praxi tabulka 2, která shrnuje výsledky dvou velkých epidemiologických průzkumů v Evropě, provedených v nedávných letech, kterých se aktivně zúčastnila i Česká republika (18, 19).

Inhibitory ACE nepochybně představují největší pokrok v léčbě chronického srdečního selhání

Tabulka 1. Zastoupení žen a věkové rozložení v klinických studiích u srdečního selhání/ischemické choroby srdeční

Studie	průměrný věk	% pts > 70 let	% žen
V HeFT I	58	–	0
V HeFT II	61	–	0
CONSENSUS I	71	50	30
SOLVD T	61	15	20
DIG	63	27	22
CIBIS I	59	–	17
CIBIS II	61	–	20
US carvedilol	58	–	23
CHARM	66	–	32
COMET	62	–	20
VALIANT	65	–	31
EUROPA	60	–	15

Tabulka 2. Epidemiologické průzkumy srdečního selhání v Evropě

Průzkum	IMPROVEMENT HF	EuroHeart Survey
Kdy probíhal	1999–2000	2000–2001
Kde probíhal	14 zemí EU	24 zemí EU
U koho probíhal	1 363 praktických lékařů	116 nemocnic
Počet screenovaných nemocných	neuvedeno	45 933
Počet zařazených nemocných	11 062	11 016
Průměrný věk (roky)	70	71
Procento žen	45	48
Hospitalizace (%)	41 (v posledním roce)	32 (první hospitalizace)

Tabulka 3. Léčba srdečního selhání ve studii IMPROVEMENT HF

Léky	< 70 let	70 a více let
inhibitory ACE	76,5 %	65,0 %
betablokátory	43,0 %	19,9 %
kličková diuretika	61,5 %	69,7 %
thiazidová diuretika	40,0 %	29,2 %
spironolakton	12,0 %	13,7 %
digoxin	47,0 %	66,1 %
kalium šetřící diuretika kromě spironolaktonu	29,0 %	20,9 %
blokátory receptorů pro angiotenzin II	0,5 %	0

v posledním desetiletí (3, 11). Jsou dnes při chronickém srdečním selhání i při asymptomatické systolické dysfunkci levé komory léky první volby. Pro malokte-rou skupinu léků existují tak jednoznačné a přesvěd-čivé důkazy prospěšnosti jako pro inhibitory ACE v léčbě srdečního selhání. Vzhledem k individuální hypotenzní odpovědi nemocných a možnému zhoršení renálních funkcí je nutné léčbu zahajovat malou, tzv. testovací dávkou, a dávku postupně zvyšovat až do maximální tolerované (10). Neexistují zvláštní doporučení pro starší populaci, limitující budou pravděpodobně renální funkce, kdy ve většině klinických studiích byli vyloučeni nemocní s kreatininem nad 180 $\mu\text{mol/l}$. U nemocných s mírnou až střední renální insuficiencí (kreatinin 130–180 $\mu\text{mol/l}$) bychom měli velmi opatrně titrovat od dávek nízkých a cílovou dávku redukovat asi na polovinu dávky maximální a renální funkce pravidelně kontrolovat.

Nemáme důkaz, že ARB jsou lepší než ACE-I, proto lékem volby u srdečního selhání jsou jen při intoleranci ACE-I. Výhody kombinační léčby ACE-I a ARB na úmrtnost nebyly potvrzeny, u nemocných s dlouhodobě trvajícím srdečním selháním pravdě-odobně tato kombinace zlepšuje kvalitu života a snižuje počet hospitalizací. Kombinace ACE-I a ARB je indikována též při nevládnutelné hypertenzi a při klinicky významné proteinurii.

Studie PEP-CHF hodnotila význam podávání inhibitoru ACE perindoprilu v dávce 4 mg u nemoc-ných s diastolickým srdečním selháním. Jednalo se o dvojité slepou, randomizovanou, placebem kontro-lovanou studii (2).

Do studie bylo zařazeno 850 nemocných (424 na léčbu perindoprilem a 426 na léčbu placebem) s průměrným věkem 75,9 let a průměrným krevním tlakem 140/80 mmHg. Antiagregancii bylo léčeno 67 % nemocných a 55 % mělo betablokátory. Na začátku studie nemocní nesměli mít blokátory renin angi-otenzinového systému, na konci studie ale 35,6 % nemocných užívalo otevřeně inhibitor ACE a 24,2 % nemocných ALL antagonistu, což výrazně ovlivnilo celkový výsledek. Toto porušení protokolu ale není chybou, je pouze ukázkou, jak rychle do klinické

praxe pronikala informace, že nemocní se srdečním selháním a/nebo ischemickou chorobou srdeční mají být léčeni ACE-I a/nebo ARB. Doba sledování byla 12 měsíců.

Po 12 měsících byla léčbou perindoprilem sta-tisticky nevýznamně ovlivněna mortalita, statisticky hraničně ($p = 0,055$) snížen primární cíl – mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání a statisticky významně sníženy neplánované hospi-talizace pro srdeční selhání ($p = 0,033$) (2).

Studie PEP-CHF potvrdila, že by inhibitory ACE měly být součástí léčby diastolického srdečního selhání. Léčba perindoprilem byla provázena i pro-dloužením délky při 6minutovém testu chůzí a zlep-šením klasifikace NYHA.

Rovněž betablokátory se staly součástí standard-ní léčby chronického srdečního selhání (1, 16, 17). Příznivě ovlivňují klinický stav nemocných, zmenšují jejich morbiditu a hlavně snižují mortalitu. Ovlivnění mortality betablokátory je aditivní k účinkům inhibi-torů ACE. Nejde tedy o konkurenční skupiny léků, optimální je jejich kombinace. Nutná je pomalá titrace přibližně ve 14denních intervalech. Kontraindikacemi betablokátorů jsou bradykardie $\leq 50/\text{min.}$, hypotenze se systolickým tlakem $\leq 100 \text{ mmHg}$ a asthma bron-chiale. Diabetes mellitus kontraindikací není!

Cílenou studií zaměřenou na starší pacienty byla studie SENIORS, která měla za cíl zhodnotit účinek nebivololu na morbiditu a mortalitu starších pacientů s CHSS, bez ohledu na ejekční frakci. Vstupním krite-riem byl věk nad 70 let a srdeční selhání definované jako hospitalizace pro městnavé srdeční selhání v posledních 12 měsících nebo ejekční frakce levé komory nižší než 35 % při hodnocení v posledních 6 měsících. Minimální doba sledování byla 12 měsíců. Primární cíl: kombinace úmrtí nebo hospitalizace z kardiovaskulárních příčin byl ve skupině s nebivole-m 31,1 % vs 35,3 % u placeba ($p < 0,039$). Výsledky primárního cíle – úmrtí nebo hospitalizace z kardio-vaskulárních příčin – byly prokázány i v jednotlivých podskupinách: pohlaví, věk, ejekční frakce, diabetes mellitus nebo předchozí srdeční infarkt. Nebyla zde žádná statistická závislost, že by některý z těchto faktorů ovlivnil příznivý efekt nebivololu. Celková mortalita se ve skupině nebivololu a placeba nelišila: 15,8 vs 18,1 %, $p < 0,21$. Náhlá smrt se vyskytla ve skupině nebivololu v 36 % a v placebové skupině ve 48 %. Při hodnocení nežádoucích účinků nebyly nalezeny rozdíly, vyjma těch nežádoucích účinků, které jsou spojené s podáváním betablokátorů (4).

Význam studie SENIORS rozšiřuje podání betablokátorů i na populaci pacientů starší než 70 let a je první velkou randomizovanou prospektivní studií, která přináší pozitivní výsledky s podáváním betablo-kátorů u pacientů s diastolickou dysfunkcí. Nemáme samostatná doporučení pro léčbu diastolického

srdečního selhání a tato léčba ani není podložena velkými klinickými studiemi. Základem léčby je dobrá kontrola krevního tlaku ($< 140/90 \text{ mmHg}$) a tepové frekvence (60–80/min). Z antihypertenziv budeme volit především betablokátory, inhibitory ACE a ARB, při retenci tekutin jsou lékem volby diuretika. Nejsou indikovány pozitivně inotropní látky.

Diuretika představují symptomatický základ léčby nemocného s městnáním v plicním nebo sys-témovém oběhu, ovšem v kombinaci s inhibitorem ACE a betablokátozem (5, 14). Diuretika nepodá-váme u nemocných asymptomatických, bez oto-ků a bez dušnosti. Při mírném stupni selhání jsou lékem volby thiazidová diuretika, při těžším stupni diuretika kličková (u nás nejčastěji furosemid). Při nedostatečné odpovědi lze léky z těchto skupin kombinovat (17). Blokátory aldosteronu se přidávají ne z důvodů diuretických, ale z důvodů prognostic-kých. V České republice je z důvodů ekonomických nejčastěji používán spironolakton, registrován je ale i eplerenon, který má výhodu v menším množství nežádoucích účinků.

Digoxin neovlivňuje celkovou mortalitu (7, 15). Snižuje počet hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání, zlepšuje symptomatický stav nemocných, ale nezlepší jejich prognózu. Jednoznačnou indikací digoxinu je symptomatické chronické srdeční selhání při systolické dysfunkci levé komory s tachyfibrilací síní, kardiomegalií či sva-lem. Vzhledem k nebezpečí zvýšení plazmatické hladiny digoxinu při snížených renálních funkcích je vhodná monitorace hladiny digo-xinu, kde striktně dodržujeme rozmezí 0,6–0,9 ng/ml. Obvyklá denní dávka je 0,25 mg per os, u starších lidí redukována na 0,125 mg a při renální insuficienci i s jednodenními pauzami.

Rozdíly v léčbě srdečního selhání u populace nad 70 let a populace mladší ukazují výsledky průzkumu IMPROVEMENT HF (tabulka 3) (18).

Z tabulky je patrné, že u starší populace je sklon k menšímu podávání inhibitorů ACE a výrazně nižšímu podávání betablokátorů. Naopak je zde sklon podávat častěji kličková diuretika a digoxin. Při podrobnější analýze se navíc ukázalo, že u starší populace jsou podávány inhibitory ACE i betablokátory v nižších dáv-kách. Nízké zastoupení ARB je dáno preskripčními omezeními v době průzkumu, dnes dosahují asi 20 % z celkové preskripce ACE-I. Studie IMPROVEMENT HF je z let 1999–2000, v dnešní době je již preskripce blokátorů renin angiotenzinového systému i betabloká-torů mnohem vyšší, např. v nedávno ukončené studii CORONA u nemocných nad 60 let byla preskripce ACE-I 80 %, ACE-I a/nebo ARB 92 % a betablokátorů 75 % (8).

Kyselinu acetylsalicylovou doporučujeme všem nemocným, kde příčinou srdečního selhání je ischemic-ká choroba srdeční, a to v dávce 100 mg/den (13).

Antikoagulační léčba je vhodná u nemocných s CHSS a fibrilací síní, po plicní embolii atd. U nemocných staršího věku musíme vždy individuálně posuzovat riziko versus prospěch. Účinná antikoagulace je při INR 2,0–3,5, neúplná antikoagulační léčba s INR $\leq$ 2,0 je neúčinná (13).

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MŠMT-MSM 0021622402.

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC
I. interní-kardioangiologická klinika LF MU a FN
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: lenka.spinarova@fnusa.cz

Literatura

1. Cleland JGF, McGowan J, Clark A. The evidence for betablockers in heart failure. *Brit. Med. J.* 1999; 318: 824–825.
2. Cleland JF, Tendera M, Adams J, et al. On behalf of PEP-CHF investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–2345.
3. Consensus Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (Consensus). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429–1435.
4. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–225.
5. Hradec J. Léčba srdečního selhání. *Remedia* 1998; 8: 340–349.
6. Januzzi LJ, Camargo CA, Anwarudin S, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 95: 948–954.
7. Jerie P. Digitalis – ano či ne. *Prakt. Lék* 1997; 77: 338–342.
8. Kjeshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357.
9. Maisel A, McCord J, Nowak RM, et al. Results from Breathing Not Properly Study (BNP). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010–2017.
10. 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.
11. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 685–691.
12. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
13. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor et Vasa* 2007; 49: K5–34.
14. Štefja M, Toman J, Špinarová L. Akutní a chronické srdeční selhání. *Vnitřní Lékařství* 1997; 43 (2): 105–110.
15. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 525–533.
16. Vítovec J, Špinar J. Betablokátory v léčbě chronického srdečního selhání. *Vnitřní lékařství* 2000; 46: 161–165.
17. Vítovec J, Špinar J. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění, Grada 2000: 249 s.
18. Widimský J, Lánská V, Magulová D, Sachová M. Průzkum stavu aktuální praxe diagnostiky a léčby srdečního selhání v ordinacích všeobecných lékařů v České a Slovenské republice v roce 1999. 2. část programu IMPROVEMENT of HF. *Cor et Vasa* 2001; 43 (7): 345–352.
19. Widimský J, Špinar J. Nedostatků léčby srdečního selhání v Evropě. Zaostává klinická praxe za evropskými směrnicemi? Zao- stává Česká republika za Evropou? *Cor et Vasa* 2003; 45 (10): 481–485.