

Je srdcové zlyhávanie so zachovalou ejekčnou frakciou vážne ochorenie?

J. Murín¹, M. Macháčová², R. Compagnon³, J. Bulas¹, M. Wawruch⁴

¹ I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

² Praktický lekár pre dospelých, MIMAD s.r.o., Topoľčany

³ Praktický lekár pre dospelých, MEDIROM s.r.o, Bratislava

⁴ Ústav klinickej farmakologie LF UK a UN Bratislava

Súhrn

Srdcové zlyhávanie má dnes vysokú prevalenciu aj incidenciu. V klinickej praxi poznáme dve základné formy tohoto ochorenia. Málo údajov máme o príčinách, o patogenéze a o spôsobe úmrtia hlavne u chorých so srdcovým zlyhávaním so zachovalou ejekčnou frakciou ľavej komory. Je čas sa týmto ochorením zapodievať, aby sme mohli praznivo ovplyvniť jeho patogenézu, ale hlavne morbiditu a mortalitu. Dnes nevieme, či mechanizmy náhlejšej smrti alebo fatálneho zlyhania srdcovej pumpy sú podobné ako u systolického srdcového zlyhávania alebo sú rozdielne. Isté klinické skúsenosti poukazujú na to, že mortalita u srdcového zlyhávania so zachovalou ejekčnou frakciou pri zlyhávaní „srdca ako pumpy“ je rozdielna od systolického srdcového zlyhávania, a prechádza cestou progresívnej pľúcnej hypertenzie, cestou pravo-komorového zlyhávania, cestou renálnej venózne kongescie a následného zlyhávania renálnej funkcie, a následne neskôr cestou multiorgánovej dysfunkcie – zlyhávania. Prezentujeme údaje z literatúry, a to z randomizovaných klinických štúdií a z epidemiologických štúdií: väčšina chorých so srdcovým zlyhávaním so zachovalou ejekčnou frakciou zomiera na kardiovaskulárnu príčinu. Špecifické príčiny kardiovaskulárneho úmrtia sú však v štúdiách nedostatočne definované. Náhle úmrtie predstavuje asi 30–40 % medzi úmrtiami a časté sú tu aj non-kardiovaskulárne úmrtia (asi 20–30% zastúpenie). Získavanie týchto údajov je potrebné preto, aby sme priaznivo ovplyvnili prognózu týchto ťažko chorých.

Kľúčové slová

srdcové zlyhávanie so zachovalou ejekčnou frakciou – mortalita – klinické štúdie

Is heart failure with preserved ejection fraction a serious illness?

Abstract

Heart failure today has a high prevalence and incidence. In clinical practice, we recognize two basic forms of this disease. We have little data on the causes, the pathogenesis and the way of death, especially in patients with heart failure with the left ventricle's "preserved ejection fraction". It is time to indulge this disease so that we can affect its pathogenesis, but especially morbidity and mortality. We do not know today whether the mechanisms of sudden death or fatal heart pump failure are similar to those of systolic heart failure or are different. Some clinical experience has shown that mortality in "preserved ejection fraction" heart failure as a "cardiac pump" failure is different from systolic heart failure and passes through progressive pulmonary hypertension, right ventricular failure, renal venous congestion, and subsequent renal function failure, and subsequently later via multi-organ dysfunction – failure. We present literature data from randomized clinical trials and epidemiological studies: most heart failure patients with "preserved ejection fraction" die from cardiovascular causes. However, specific causes of cardiovascular death are poorly defined in the studies. Sudden death accounts for about 30–40% of deaths, and there are frequent non-cardiovascular deaths (about 20–30%). The acquisition of these data is necessary in order to favorably influence the prognosis of these severely ill patients.

Keywords

heart failure with preserved ejection fraction – mortality – clinical studies

Úvod

Napriek zvýšenej incidencii a prevalencii chronického srdcového zlyhávania (SZ) nie sú naše vedomosti o príčinách ochorenia, o jeho patogenéze a o spôsobe úmrtia u chorých so SZ so zachovalou ejekčnou frakciou (heart failure with preserved ejection fraction – HFpEF) dostatočné [1,2]. A toto ochorenie pritom predstavuje asi polovicu chorých s chronickým SZ. Nie sme u nich úspešní ani v liečbe, a tým ani v ovplyvnení ich morbiditu/mortality. Uva-

žuje sa, že je to spôsobené značnou heterogenitou klinických charakteristík (tzv. profilov či fenotypov) ochorenia [3,4]. Čakáme preto na rozpoznanie a rozuzlenie špecifických kardiovaskulárnych (KV), ale i nekardiovaskulárnych mechanizmov, ktoré „poháňajú“ toto ochorenie či jeho progresiu. Práve tie stoja za epizódami náhlych zhoršení a iste prispievajú aj k terminálnej fáze ochorenia, t.j. k úmrtiu pacientov [5]. Podľa klinických štúdií u chorých so HFpEF je tiež veľmi vysoká KV morta-

lita, len o málo nižšia ako je tomu u prípadov „systolického SZ“ (SZ s redukovanou ejekčnou frakciou – HFrEF). Ide tu jednak o náhlu smrť, jednak aj o úmrtie pre zlyhanie srdca „ako pumpy“ [6]. Čo dnes nevieme, je či mechanizmy náhlejšej smrti alebo fatálneho zlyhania srdcovej pumpy sú u HFpEF rovnaké ako u chorých so HFrEF, alebo sú rozdielne. U HFrEF stoja za „náhlou“ smrťou obvykle ventrikulárne arytmie, ktoré sú veľmi časté [7], ale nevieme veľa o arytmiách u HFpEF [8].

Isté klinické skúsenosti poukazujú na to, že mortalita u HFpEF nie je formou klasického „zlyhania pumpy“ (ako tomu býva u HFrEF), ale prechádza cestou progresívnej pulmonálnej hypertenzie, cestou pravokomorového zlyhávania, cestou renálnej venózne kongescie a následného zlyhávania renálnej funkcie, pričom neskôr je to s vývojom multiorgánovej dysfunkcie/zlyhania. Presnejšie rozpoznanie spôsobov úmrtí u osôb so HFpEF je dôležité i preto, aby sme vedeli „zasiahnuť“ do patomechanizmov tohoto nežiaduceho vývoja, jednak v individuálnych prípadoch chorých, jednak pri plánovaní klinických štúdií v tejto oblasti. Významné informácie je možné získať len systematickým študovaním príčin úmrtí u pacientov so HFpEF, a to v randomizovaných klinických štúdiách či v epidemiologických štúdiách vykonaných v posledných 2–3 dekádach.

Analýza príčin mortality u chorých so HFpEF

Vaduganathan et al [9] hľadali v písomníctve (v angličtine) práce zaoberajúce sa aj príčinami úmrtí chorých so HFpEF v období od januára 1985 do decembra 2015. Štúdie museli trvať aspoň 1 mesiac z hľadiska sledovania chorých, sledovaní mali mať jasne definovanú ejekčnú frakciu $\geq 40\%$, hodnotila sa nielen celková mortalita, ale aj jej jednotlivé súčasti, t.j. spôsob/príčina úmrtia: pre SZ, náhlým úmrtím, úmrtím pre akútny infarkt myokardu, pre mozgovú porážku, pri liečebnom zákroku, či inou príčinou úmrtia. Snažili sa získať informáciu aj o non-KV príčine úmrtia: na rakovinu, pre infekciu/sepsu, respiračnou príčinou, renálnou príčinou, gastrointestinálnou príčinou, pri diabete, traumatickou príčinou, suicidiom alebo inou príčinou.

Autori našli 320 štúdií s mortalitnými údajmi a z nich v 32 štúdiách (8 randomizovaných zaslepených štúdií a 24 epidemiologických štúdií) našli potrebné a užitočné údaje o spôsobe/príčine úmrtí, no a tie nakoniec analyzovali. Celkom 4 z 8 štúdií (randomizovaných) uvádzali údaje o náhlej smrti a o náhlej kardiálnej smrti, pričom 5 z 8 týchto štúdií uvádzalo aj údaje o úmrtí na SZ. A spomedzi 24 epidemiologických štúdií 5 z nich uvádzalo tiež údaje o náhlej smrti, o náhlej srdcovej smrti a 7 z nich aj údaje o úmrtí na SZ. V rôznych týchto štúdiách boli jednotlivé príčiny úmrtia „rôzne definované“, ale i toto je už pokrok, ako „rozpoznávať“ spôsob akým HFpEF vedie k úmrtiu chorých.

Randomizované klinické štúdie (spolu mali zaradených do sledovania asi 3 800 chorých) ponúkli lepšie výsledky ako epidemiologické štúdie a sledovanie chorých trvalo od 1 mesiaca po 50 mesiacov (> 4 roky). KV príčiny úmrtia predstavovali asi dve tretiny úmrtí (60–70 %) a non-KV príčiny zbytok úmrtí (20–30 %). Epidemiologické štúdie mali rôzny počet sledovaných pacientov, ale mali dlhšie trvanie či sledovanie chorých (12–116 mesiacov) – a tu KV príčiny úmrtí predstavovali v priemere 58 % z celkovej mortality (medián, rozsah: 14–83 %).

Údaje o jednotlivých typoch KV mortality boli dostupné v piatich randomizovaných štúdiách [10–12]:

- 1) Tri tieto štúdie (I-PRESERVE, CHARM-Preserve, TOPCAT), kde bolo najviac KV úmrtí, mali výskyt náhlej srdcovej smrti asi v 40 % prípadov, výskyt úmrtí v dôsledku zhoršenia SZ bol 20–30 % a výskyt úmrtí pre infarkt myokardu či pre cievnú mozgovú príhodu predstavoval asi 5–15 % prípadov.
- 2) Vo dvoch ostatných štúdiách bol veľký rozptyl údajov, a tu bolo na čele KV úmrtí zlyhanie srdca ako pumpy (v jednej štúdií v 40 % a v druhej až v 82 %). Aj epidemiologické štúdie ponúkajú údaje o jednotlivých typoch KV mortality [13–15] – náhle úmrtie/náhle srdcové úmrtie tu zodpovedalo za 20–28 % prípadov úmrtí, úmrtie pre progresiu SZ (pumpové zlyhanie) zodpovedalo za 17–60 % prípadov (v jednej z týchto štúdií – Minnesota Heart Survey bolo 55 % prípadov úmrtí v kategórii „iné KV úmrtie“).

Údaje o jednotlivých typoch non-KV mortality boli dostupné z troch randomizovaných klinických štúdií – dominantnou príčinou úmrtí tu bola rakovina (30–40 % úmrtí), potom to boli infekcie/sepsa (asi 25 % úmrtí) a nasledovali iné príčiny mortality (pľúcne/respiračné, gastrointestinálne, renálne – spolu tvorili $< 10\text{--}15\%$ úmrtí). Sú k dispozícii podobné údaje z dvoch epidemiologických štúdií, ale hlavne z Japonskej štúdie (JCARE-CARD) [15] – rakovina zodpovedala za 33 % úmrtí, infekcia/sepsa za 29 % úmrtí, respiračná príčina úmrtí tvorila 15–30 %, ostatné príčiny boli minoritné.

Predošlé údaje možno zhrnúť nasledovne:

- 1) Väčšina chorých so HFpEF zomiera pre KV príčinu.
- 2) Špecifické príčiny KV úmrtia sú však v štúdiách „nedostatočne“ definované či rozdeľované, napr. na náhle úmrtie alebo úmrtie v súvisе so zlyhaním srdcovej pumpy.

3) Náhle úmrtie, zdá sa, predstavuje asi 30–40 % medzi KV úmrtiami.

4) Non-KV úmrtia sú u týchto chorých tiež časté a významné, predstavujú 20–30 % týchto úmrtí.

Prirodzený priebeh a progresia SZ v prípade chorých s redukovanou ejekčnou frakciou ($\leq 50\%$) (t.j. systolické SZ, HFrEF) je vcelku dnes dobre opísaný a charakterizovaný. Isté užitočné a detailné údaje o príčinách úmrtia ponúka štúdia PARADIGM-HF (Prospective Comparison of Angiotensin Receptor Nephilysin Inhibitor with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality in Morbidity in Heart Failure) [16]. V štúdií registrovali 1 546 úmrtí v priebehu 27 mesiacov priemerného sledovania chorých, a 81 % úmrtí bolo KV – 45 % prípadov bola náhla srdcová smrť a 26 % prípadov bolo zlyhanie srdca ako pumpy – takže 70 % prípadov mortality u systolického SZ pripadá na náhle srdcové úmrtie či na zlyhanie srdcovej pumpy.

Napriek heterogenite populácie chorých so HFpEF, napriek rôznym kritériám výberu chorých do štúdií, napriek rôznym designom štúdií predsa len môžeme z týchto údajov extrahovať informácie o spôsobe či o príčine úmrtí. Aj v tomto prípade dominuje KV úmrtie (podľa randomizovaných klinických štúdií) s 60–70 %, hoci v epidemiologických štúdiách sú to nižšie čísla (50–60 %). Problémom v týchto štúdiách je, či sem boli zaradení správni pacienti, t.j. osoby so HFpEF. Kritériom k zaradeniu pacientov bola obvykle námahová intolerancia a dyspnoe, avšak tieto symptómy sú časté i u osôb bez HFpEF, napr. u obéznych, u osôb s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc a u osôb so syndrómom sleep apnoe [17]. A v epidemiologických štúdiách s chorými so HFpEF bývajú obvykle starší pacienti a osoby s mnohými komorbiditami, pričom niektoré významne ovplyvňujú morbiditu i mortalitu (glomerulárna filtrácia $< 30,0\text{ ml/min}$, aktívne onkologické ochorenie, pokročilé pľúcne ochorenie a pod.) Potom je ťažké určiť, či príčinou úmrtia bolo SZ alebo pokročilá komorbidita.

Zomierajú chorí so HFpEF na zhoršenie stavu SZ, t.j. na progresiu myokardiálnej dysfunkcie?

Dotýka sa to asi 20–30 % chorých, približne s rovnakým zastúpením u systolického SZ

i u HFpEF. Nie je však jednoduché pripísať úmrtie chorého tejto „patogenéze“, nakoľko často potvrdzujeme túto príčinu úmrtia len vtedy, keď vylúčime ostatné príčiny. Prípady vývoja kardiogénneho šoku či vývoja stavov s nízkym výdajom krvi zo srdca sú u HFpEF omnoho menej časté, ako je to u prípadov so systolickým SZ, hlavne vtedy, keď chýbajú prejavy zlyhávania pravého srdca. Je to ťažké preukázať u HFpEF preto, že tu často býva multiorgánová dysfunkcia či zlyhávanie, a nielen zlyhávanie srdca.

Ako je to s náhlym úmrtím u HFpEF?

Náhle úmrtie zodpovedá za asi 25 % prípadov celkovej mortality chorých a asi za 40 % prípadov KV mortality (podľa nedávnych klinických štúdií). A potom by aj HFpEF mohlo profitovať z intervencií, „proti náhlej smrti“? V tom prípade však potrebujeme definovať „parametre/charakteristiky“ týchto chorých, ktorým by sme ponúkli liečebný prístup k prevencii náhlej smrti. Problém predstavuje skutočnosť, že publikované štúdie u chorých so HFpEF neponúkajú dostatočné, t.j. detailné údaje pre oddelenie „náhlej srdcovej smrti“ od „náhlej smrti“. Ide hlavne o informáciu, kedy pacient zomrel a aké ťažkosti, prejavy mal v bezprostrednom období pred úmrtím – obvykle je to obdobie 1 hod pred úmrtím [7,18,19]. A tu je treba zlepšiť získavanie údajov o príčine úmrtí u týchto chorých. Nevyhnutné je získavať údaje pitevné, údaje od záchranej služby, údaje zdravotné z „intenzívok“, údaje z monitorovania srdcového rytmu a pod. Zdá sa však, že sa tu zlepšujeme. Dnešné odhady o výskyte náhlej smrti u HFpEF nemusia reprezentovať pravé arytmičné (ventrikulárne arytmie) príhody. Potom nemožno očakávať ich prevenciu implantáciou defibrilátora (ICD). Terminálnou arytmičnou udalosťou môže byť asystolia, elektro-mechanická disociácia, významná bradyarytmia – hlavne u starších osôb so HFpEF. Významne na náhlom úmrtí môže participovať aj masívna pľúcna embolizácia, mozgová cievna príhoda, disekcia aorty a pod. Ale môžu to byť i akútne koronárne príhody, nakoľko ide o starších pacientov s významným zastúpením ischemickej choroby srdca. U chorých so systolickým SZ prebiehajú isté štúdie s implantáciou ICD v prevencii náhlej srdcovej smrti. U HFpEF je to oveľa ťažšie, lebo náhla smrť je i tu pomerne častá, ale často nejde o „náhlu srdcovú (arytmickú) smrť“.

Ako sa dostať ďalej v oblasti zisťovania príčin mortality u HFpEF?

Nie je to ľahká úloha. Treba nazbierať údaje v období tesne pred úmrtím týchto pacientov. Je však treba aj „štandardizácia protokolu“, ktorý všetky údaje zachytáva [19,20]. Problém je, že tieto „protokoly“ nie sú „ušíťé“ na SZ, ale sú obecné pre KV ochorenia. Niektorí experti, napr. Narang et al [21], rozlišujú v prípade úmrtia u SZ nielen spôsob či mechanizmus úmrtia (napr. hypoxické respiračné zlyhanie), ale aj príčinnú okolnosť – prispievajúcu k úmrtiu, napr. pneumóniu. Všetci si uvedomujú, že získavanie týchto údajov/informácií bude veľmi ťažké a namáhavé.

V klinickej praxi zomierajú chorí so HFpEF často pre progresiu pravokomorového zlyhania, pre pľúcnu hypertenziu, pre zlyhanie obličky či pre multiorgánové zlyhanie – a ak by išlo o systolické SZ, tak by boli tieto úmrtia „vedené“ ako „úmrtie pre zlyhanie srdca“, no a nebolo by správne začlenené. A u systolického SZ, ak chorý náhle zomrie a bol predtým v stabilnom stave, tak sa predpokladá u neho vývoj ventrikulárnej tachyarytmie s náhlou srdcovou smrťou. Avšak u HFpEF je to nepravdepodobné pre väčšiu „zložitost“ tohoto ochorenia a pre veľký výskyt sprievodných komorbidít.

Záver

Len ojedinelé klinické štúdie u chorých so HFpEF si všimajú príčiny a spôsobu úmrtia chorých. Aj u týchto chorých dominujú KV príčiny úmrtia. Je treba zlepšiť získavanie údajov o chorých so HFpEF pred úmrtím a v súvislosti s ním, t. j. čo stav choroby destabilizovalo a akým spôsobom (prečo?) chorý zomrel. Tiež potrebujeme väčšiu pitvanosť týchto pacientov. Vhodné by bolo aj monitorovanie rytmu týchto pacientov v dlhodobom časovom režime. Možno potom predpokladať, že by sme lepšie rozpoznali patológiu a patomechanizmus úmrtia. Dovoľovalo by to následne hľadať prístupy k prevencii a k liečbe týchto stavov. Nevyhnutné sú pre nás údaje z registrov o týchto chorých, aby sme rozumeli „prirodzenému vývoju ochorenia“. A iste potom prídu na rad i klinické štúdie s intervenciou pre oddialenie úmrtia.

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17.

Literatúra

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J et al. The global health and economic burden of hospitalizations

for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(12): 1123–1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.

2. Butler J, Fonarow GC, Zile MR et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *J Am Coll Cardiol Heart Fail* 2014; 2(2): 97–112. doi: 10.1016/j.jchf.2013.10.006.

3. Vaduganathan M, Michel A, Hall K et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(1): 54–65. doi: 10.1002/ejhf.442.

4. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014; 35(40): 2797–2815. doi: 10.1093/eurheartj/ehu204.

5. Greene SJ, Gheorghide M. Matching mechanism of death with mechanism of action: considerations for drug development for hospitalized heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(15): 1599–1601. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1199.

6. Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail* 2013; 15(6): 604–613. doi: 10.1093/eurjhf/hft062.

7. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(26): 1933–1940.

8. Vaduganathan M, Patel RB, Shah SJ et al. Sudden cardiac death in heart failure with preserved ejection fraction: a target for therapy? *Heart Fail Rev* 2016; 21(4): 455–462. doi: 10.1007/s10741-016-9525-z.

9. Vaduganathan M, Patel RB, Michel A et al. Mode of death in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(5): 556–569. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.078.

10. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS et al. I-PRESERVE Investigators. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE) trial. *Circulation* 2010; 121(12): 1393–1405. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614.

11. Solomon SD, Wang D, Finn P et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2004; 110(5): 2180–2183. doi: 10.1161/01.CIR.0000144474.65922.AA.

12. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370(5): 1383–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.

13. Adabag S, Smith LG, Anand IS et al. Sudden cardiac death in heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 2012; 18(10): 749–754. doi: 10.1016/j.cardfail.2012.08.357.

14. Grigorian-Shamagian L, Otero Raviña F, Abu Assi E et al. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of > 600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J* 2008; 156(6): 1184–1190. doi: 10.1016/j.ahj.2008.07.011.

15. Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA et al. JCARE-CARD Investigators. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction: report from the registry of hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2012; 76(7): 1662–1669.

16. Desai AS, McMurray JJ, Packer M et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015; 36(30): 1990–1997. doi: 10.1093/eurheartj/ehv186.

17. Shah SJ, Gheorghiadu M. Heart failure with preserved ejection fraction: treat now by treating comorbidities. *JAMA* 2008; 300(4): 431–433. doi: 10.1001/jama.300.4.431.

18. Fishman GI, Chugh SS, Dimarco JP et al. Sudden cardiac death prediction and prevention:

report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation* 2010; 122(22): 2335–2348. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.976092.

19. Hicks KA, Hung HMJ, Mahaffey KW et al. Standardized data Collection for Cardiovascular Trials Initiative. Standardized definitions for cardiovascular and stroke end point events in clinical trial. CDISC 2014. Available at: https://www.cdisc.org/system/files/all/reference_material/application/pdf/Draft%20Definitions%20for%20CDISC%20July%202014.pdf.

20. Hicks KA, Tchong JE, Bozkurt B et al. 2014 ACC/AHA key data elements and definitions for cardiovascular endpoint events in clinical trials: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Clinical Data Standards (Writing Committee To Develop Cardiovascular Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(4): 403–469. doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.018.

21. Narang R, Cleland JG, Erhardt L et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996; 17(9): 1390–1403.

Doručeno do redakce: 13. 7. 2017

Přijato po recenzi: 21. 7. 2017

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

www.unb.cz

jan.murin@gmail.com



Omnia ad sciendum necessaria **INTRANET | ČIS**

Užitejte si být uživatelem Intranetu ČIS. Stačí kliknout na www.cis-intranet.cz