

Chronické srdcové zlyhávanie: minimum pre diabetológa

Chronic heart failure: a minimum for diabetologist

Eva Gonçalvesová

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s., Bratislava

✉ **doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc.** | eva.goncalvesova@nusch.sk | www.nusch.sk

Doručené do redakcie 3. 5. 2020

Prijaté po recenzii 20. 5. 2020

Abstrakt

Chronické srdcové zlyhávanie (SZ) je komplexný klinický syndróm s rôznorodou a často kombinovanou etiológiou. Vzhľadom na výsledky klinických skúšok s inhibítormi SGLT2, ktoré ukázali pokles mortality a hospitalizácií pre SZ u diabetikov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, sa pozornosť diabetológov sústreďuje nie len na manažment kontroly glykémie, ale aj na vyhodnotenie kardiovaskulárneho rizikového profilu pacienta. Doteraz sa záujem o kardiovaskulárne rizikové faktory koncentroval predovšetkým na aterosklerotické vazookluzívne príhody. Výsledky štúdií však naznačujú vysokú prevalenciu aj mortalitu diabetikov na srdcové zlyhávanie. V tomto článku poskytujeme základné informácie o klasifikácii, klinickom obraze, diagnostike, prognóze a manažmente SZ, ktoré môžu diabetológom poslúžiť pre rozhodovanie o potrebe odoslania pacienta na podrobnejšie vyšetrenie, ako aj pre voľbu optimálnej farmakoterapie diabetes mellitus 2. typu.

Kľúčové slová: chronické srdcové zlyhávanie – diagnostika- diabetes mellitus – inhibitory SGLT2

Abstract

Chronic heart failure is a complex clinical syndrome with a diverse and often combined aetiology. Due to the results of clinical trials with SGLT2 inhibitors showing a decrease in mortality and hospitalizations for HF in diabetic patients with high cardiovascular risk, the attention of endocrinologists is focused not only on the glycaemic control but also on the evaluation of the patient's cardiovascular risk profile. Until now, interest in cardiovascular risk factors has focused mainly on risk of atherosclerotic vasoocclusive events. However, the results of the clinical trials suggest a high prevalence and mortality for heart failure in patients with diabetes. In this article, we provide basic information on the classification, clinical presentation, diagnosis, prognosis, and management of chronic HF. We hope the paper will be helpful for diabetologists and endocrinologists for decisions in patients referral for more detailed cardiologic evaluation, as well as for choosing the optimal pharmacotherapy for type II diabetes mellitus.

Key words: chronic heart failure – diabetes mellitus – diagnosis – SGLT2 inhibitors

Definícia a klasifikácia srdcového zlyhávania

Srdcové zlyhávanie (SZ) je zložitý syndróm s rôznou etiológiou, ktorý má komplexnú a nie celkom objasnenú patofyziológiu, pričom klinický obraz a prognóza bývajú variabilné. S prihliadnutím na tieto skutočnosti definovať SZ jednoducho a súčasne vyčerpávajúco prakticky nie je možné. Používa sa mnoho definícií SZ a rozdiely v jednotlivých formuláciách sú predovšetkým v tom, či sa dôraz kladie na patofyziologickú podstatu alebo skôr na klinickú charakteristiku syndrómu. Definícia používaná Európskou kardiologickou spoločnosťou je stručnejšia a sústreďuje sa na klinické charakteristiky syndrómu SZ: „**Srdcové zlyhávanie je syndróm, pri ktorom má pacient typické symptómy (dýchavica, únava) a príznaky (zvýšený ju-**

gulárny venózný tlak, opuchy, krepitácie na pľúcach a posunutý úder hrotu srdca) vyplývajúce z abnormálnej štruktúry alebo funkcie srdca“ [1].

Zdôrazňuje sa, že klinický syndróm SZ môže byť dôsledkom ochorenia perikardu, myokardu, endokardu, srdcových chlopní alebo určitých metabolických abnormalít aj keď najčastejšie je prejavom porušenej funkcie myokardu ľavej komory. SZ nie je synonymom pre kardiomyopatiu alebo dysfunkciu komôr. Tieto termíny opisujú len možné štrukturálne alebo funkčné poruchy spôsobujúce SZ. Uvedomenie si týchto súvislostí má ďalekosiahly význam pre dôsledný opis diagnózy SZ. Táto má rovinu syndromologickú (opis samotného SZ) a rovinu etiologickú (príčina SZ).

Cieľom klasifikačných schém je nie len vytvorenie rámca pre štandardizovaný opis klinického stavu pacienta, ale aj poskytnutie zásadnej prognostickej informácie a schémy, od ktorej sa má odvíjať liečebná intervencia. Najstaršou, neustále kritizovanou, ale stále najpoužívanejšou klasifikáciou SZ je klasifikácia podľa NYHA (tab. 1). Je založená na zhodnotení prítomnosti symptómov SZ v závislosti od fyzickej námahy vynakladanej pri bežných životných aktivitách. NYHA klasifikácia je jednoduchá, opiera o dôslednú anamnézu a nie je závislá na realizácii žiadnych pomocných vyšetrení. Nevýhodou je predovšetkým jej subjektivita, pretože sa opiera o aktuálne vyjadrovacie schopnosti pacienta a o individuálny úsudok lekára. Z toho vyplýva jej nízka reproduktibilita. Napriek týmto nedostatkom je funkčná trieda podľa NYHA silným a nezávislým prediktorom prežívania chorých so srdcovým zlyhávaním.

Patofyziologický rozmer má koncept klasifikácie SZ na základe ejekčnej frakcie ľavej komory (EF ĽK). V súčasnosti sú na základe EF ĽK definované 3 triedy SZ:

- SZ s redukovanou EF ĽK (HF_rEF – EF < 40 %)
- SZ so zachovanou EF ĽK (HF_pEF – EF ≥ 50 %)
- novou triedou je SZ so strednou (ľahko redukovanou EF) (mild reduced) – EF ĽK 40–49 % [1]

Klinický obraz

Vedúcimi symptómami sú dýchavica a únavnosť. V iničiálnych fázach ochorenia sú prítomné pri fyzickej námahe, neskôr aj pri námahe minimálnej alebo aj v pokoji. SZ je typicky ochorením starších (≥ 65 rokov) ľudí. Keď je proces vývoja SZ pomalý, pacienti príznaky skôr pripisujú veku a symptómy nevnímajú ako niečo neobvyklé. Z týchto dôvodov sa diagnóza často určí až vtedy, keď je pacient pre rozvinuté prejavy SZ prijatý do nemocnice. Len u niektorých pacientov sa ochorenie manifestuje prudkým nástupom symptómov vo forme pľúcneho edému [2].

Dyspnoe (dýchavica) je neprijemný subjektívny pocit nedostatku vzduchu či sťaženého dýchania. Dýchavica je veľmi nešpecifický symptóm, ktorý je prítomný pri rôznych chorobách srdca, pľúc alebo aj anémii. Pociť nedostatku vzduchu môže byť prejavom aj akútnej formy úzkosti (záchvaty paniky).

S ohľadom na intenzitu a klinickú závažnosť dýchavice môže táto byť ponáhlová, ortopnoická, nočná záchvatovitá, kľudová alebo až perakútne pri pľúcnom edéme. Ortopnoe je dýchavica, ktorá je provokovaná zaujatím horizontálnej polohy a je pre SZ typická. Je spôsobená zvýšeným krvným návratom. Pacienti s ortopnoe si

typicky pri spaní dávajú viac vankúšov po hlavu, v ťažších prípadoch spávajú v polosedie alebo sediac. Paroxyzmálna záchvatová dýchavica je náhly záchvat sťaženého, lapavého dýchania. Obyčajne k nemu dochádza v noci a pacienta zobúdzá zo spánku. Kašeľ je častým príznakom alebo aj ekvivalentom dýchavice. Podobne ako ortopnoe sa môže zhoršovať v ľahu. Častým príznakom SZ je tzv. bendopnoe (zhoršenie dýchavice v predklone, napr. pri zaväzovaní topánok [3]).

Únava (slabosť, nevykonnosť) – rýchla unaviteľnosť pri záťaži je podobne ako dýchavica pravidelný, ale menej špecifický prejav SZ. „Nevládzem“ je asi najčastejšia fráza, ktorou pacienti charakterizujú svoje ťažkosti. Únava je dôsledkom nízkeho minútového objemu, ale prispievajú k nej abnormality funkcie kostrových svalov a iné nekardiovaskulárne komorbidity (napr. anémia).

K ďalším nekonštantným symptómom patria palpitácie, závrate alebo synkopy. Mnohí, najmä mladí pacienti, sa sťažujú na bolesti brucha najmä pod pravým rebrovým oblúkom (z kongescie pečene) alebo pocit včasného nasýtenia sa po jedle. Priberanie na hmotnosti a opúchanie najmä dolných končatín sú typickými prejavmi. V pokročilých fázach ochorenia je prítomné nechutenstvo a chudnutie.

Príznaky (fyzikálne) ochorenia – fyzikálny nález je u chorých s ľahšími formami ochorenia relatívne chudobný a pri liečbe môže byť úplne normálny. Naopak u chorých v pokročilejších štádiách chronického SZ alebo v epizódach akútneho zhoršenia sú vždy viac alebo menej vyjadrené celkové aj orgánové príznaky vyplývajúce z kongescie a hypoperfúzie a sympatikovej aktívácie. Ich prehľad uvádza tab. 2.

Zhodnotenie „volumového“ stavu pacienta

Fyzikálne znaky retencie tekutín sú najčastejším a najtypickejším prejavom SZ. Často sú subtilné a môžu uniknúť pozornosti. Sem patria prejavy ako zvýšená náplň jugulárnych vén, 3-dobý (gallop) rytmus srdca, chrôpky na pľúcach, pleurálne výpotky a pri pokročilom SZ aj periférne opuchy (dolné končatiny), ascites a až anasarca. Zriedkavo dominujú je prejavy kongescie, ale skôr prejavy z nízkeho minútového objemu srdca (chladná a studená koža akrálne, bledosť, nízky tlak krvi).

Pacienta vyšetrujeme v ľahu (hlavová časť posteľe je vyvýšená o 45°), kde lekár stojí pri pravej strane pacienta. Sledujeme náplň jugulárnych žíl na krku. Užitočným manévrom na odhalenie kongescie je kompresia oblasti pod pravým rebrovým oblúkom (hepato-jugu-

Tab. 1 | Funkčná klasifikácia srdcového zlyhávania podľa NYHA

trieda	definícia
I	pacienti so srdcovou chorobou, ale bez obmedzenia fyzickej aktivity, bežná aktivita nevyvolá dýchavičnosť ani únavu
II	pacienti so srdcovou chorobou a ľahkým obmedzením fyzickej aktivity, bez príznakov v pokoji, ľahká fyzická aktivita nespôsobuje dýchavičnosť a únavu (pacient vyjde bez dýchavičnosti viac ako jedno poschodie)
III	pacienti so srdcovou chorobou so značným obmedzením fyzickej aktivity, ľahká fyzická aktivita vyvolá dýchavičnosť alebo únavu (pacient vyjde bez dýchavice najviac jedno poschodie)
IV	pacienti so srdcovou chorobou s neschopnosťou robiť akúkoľvek fyzickú činnosť bez ťažkostí, symptómy SZ sú zjavné už v pokoji alebo pri minimálnej aktivite (osobná hygiena), ktorá ťažkosti stupňuje

lárny reflux); tlak prstami je postupný, trvalý a dostatočne silný, pričom pozorujeme zvýšenie plnenia pravej jugulárnej žily. U akútnej dekompenzácie SZ môže byť bolesť pod pravým rebrovým oblúkom veľmi silná a napodobňuje cholecystitídu. Niektorí pacienti akumulujú u SZ tekutiny až vo forme ascitu. Chrôpky alebo krepitácie obvykle sprevádzajú akútne SZ, pri chronických formách ich nachádzame zriedka. Prejavy aktivácie sym-

patiku (potenie, tachykardia, bledosť, chladné končatiny a iné akrá) sú časté [2].

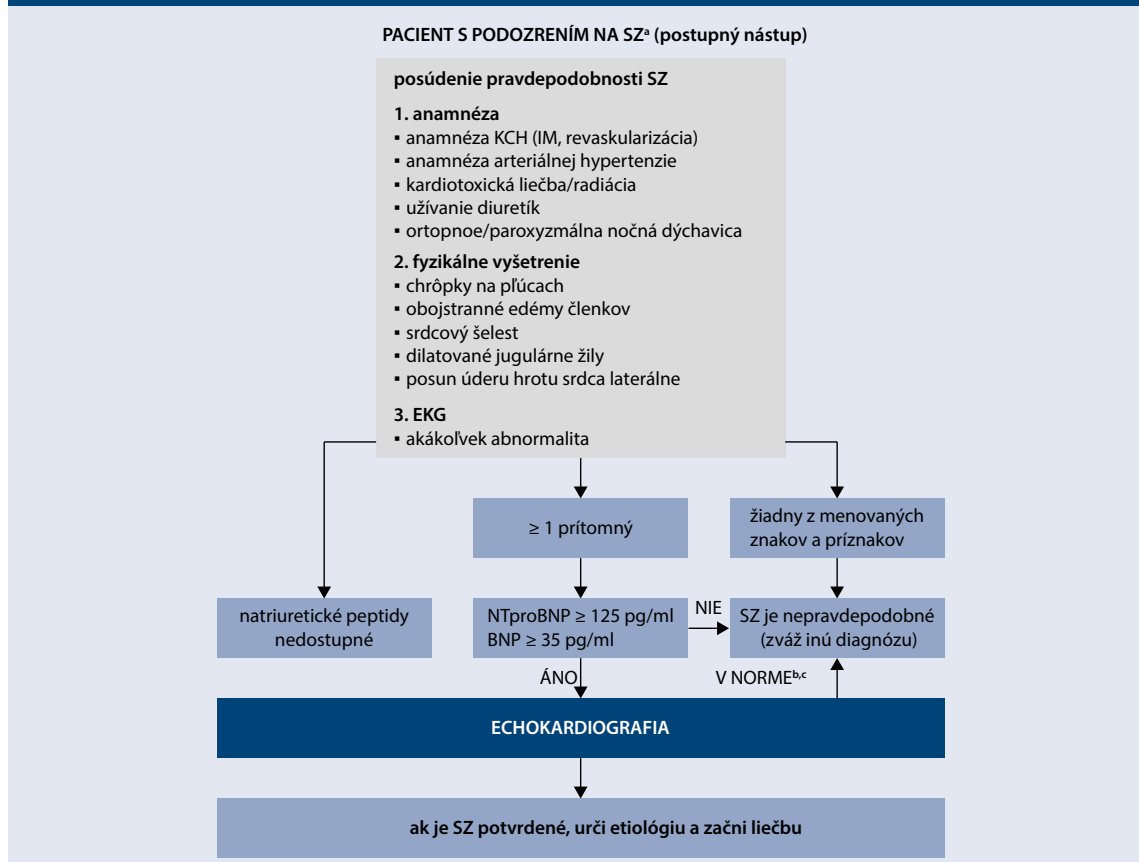
Diagnostika

Diagnostika SZ má dva aspekty. Prvým je rozpoznanie SZ ako príčiny ťažkostí chorého. Druhým je odhľadanie príčiny SZ, teda etiologická diagnostika syndrómu SZ. Okrem samotného základného ochorenia sa dia-

Tab. 2 | Symptómy a znaky typické pre srdcové zlyhávanie

symptómy typické	znaky viac špecifické
dušnosť, ortopnoe, paroxyzmálna nočná dušnosť, znížená tolerancia záťaže, únava, únavnosť, dlhší čas potrebný na zotavenie po fyzickej námahe, opuchy členkov	zvýšená náplň jugulárnych žíl, hepatojugulárny reflux, tretia srdcová ozva (galopový rytmus), hmatný úder hrotu posunutý laterálne a distálne
menej typické	menej špecifické
nočný kašeľ, sipot, pocit nadúvania, strata chuti do jedla, zmätenosť (zvlášť u starších pacientov), depresia, palpitácie, závrat, synkopa, dušnosť v predklone (bendopnoe)	nárast hmotnosti (> 2 kg/týždeň), chudnutie (pri pokročilom SZ), celkové chradnutie (kachexia), srdcový šelest, periférne edémy (členky, sakrálne, skrotum), pľúcne krepitácie, oslabené dýchanie a prítlmený poklop na bázach pľúc (pleurálny výpotok), tachykardia, nepravidelný pulz, tachypnoe, Cheyneovo-Stokesovo dýchanie, hepatomegália, ascites, studené končatiny, oligúria, nízky pulzný tlak

Schéma | Algoritmus diagnostiky srdcového zlyhávania. Upravené podľa [1]



BNP – natriuretický peptid typu B IM – infarkt myokardu KCH – koronárna choroba NT-proBNP – N-terminálny koniec prohormónu natriuretických peptidov B NP – natriuretické peptidy SZ – srdcové zlyhávanie

a – pacient udáva symptómy typické pre SZ (tab. 2) b – normálne objemy a funkcie komôr a predsiení c – zväžte iné príčiny zvýšených natriuretických peptidov

gnostika koncentruje na identifikáciu potenciálne reverzibilných faktorov zapríčínujúcich aktuálne zhoršenie stavu alebo progresiu SZ. Vyšetrenie pacienta so SZ má tiež poskytnúť informácie o závažnosti ochorenia, jeho prognóze a vývoji. Všetky tieto vyšetrenia majú byť podkladmi pre rozhodnutie o komplexnej, individualizovanej optimálnej liečbe. **Tento článok sa koncentruje len na diagnostiku prítomnosti/nepřítomnosti syndrómu SZ.** Algoritmus diagnostiky syndrómu SZ ukazuje [schéma](#). Hlavnú úlohu v diagnostike SZ a vo vedení liečby majú zobrazovacie metódy. Kľúčovú úlohu má echokardiografia z dôvodu presnosti, dostupnosti (vrátane prenosnosti), bezpečnosti a ceny. Echokardiografia môže byť doplnená ďalšími modalitami zobrazovacích vyšetrení (CT, MRI, transezofageálna echokardiografia, angiografia a ventrikulografia, nukleárne vyšetrovacie metódy), ktoré sú vybrané podľa ich schopnosti odpovedať na špecifické klinické otázky s ohľadom na kontraindikácie a riziká jednotlivých vyšetrení.

Využitíu biomarkerov v diagnostike a manažmente SZ sa venuje iný článok tohto časopisu. Pre diagnostiku sa najčastejšie používa stanovenie hladiny tzv. natriuretických peptidov BNP a NT-proBNP. Väčší význam majú pri diagnostike akútneho SZ. V diagnostike chronického SZ sa ich diagnostický prínos opiera o vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu. Znamená to, že ak sú hodnoty NTproBNP < 125 pg/ml a BNP < 35 pg/ml, je diagnóza chronického SZ veľmi nepravdepodobná.

Diagnostika syndrómu SZ so zachovanou EF ĽK môže byť zložitá. Opiera sa o pátranie po znakoch a príznakoch SZ a echokardiografické posúdenie tzv. diastolickej funkcie ľavej komory. Na jeho rýchlu diagnostiku môže pomôcť aj skóre vypracované pre vyhodnotenie rizika prítomnosti SZ so zachovanou EF ĽK u chorých s námahovou dýchavicou nejasnej etiológie [3]. Podľa tohto skóre pacienti s obezitou, fibriláciou predsiení a nekontrolovanou hypertenziou majú veľmi vysoké riziko prítomnosti SZ so zachovanou EF ĽK.

Prognóza

Prežívanie pacientov so SZ sa odhaduje na 50 % v nasledujúcich 5 rokoch a len 10 % po 10 rokoch od diagnózy. Vo všeobecnosti sa uznáva, že prežívanie pacientov so SZ je porovnateľné s prežívaním chorých s niektorými malígnymi ochoreniami, napr. karcinómom hrubého čreva. Riziko úmrtia pacienta so SZ je viac ako 3-násobné v porovnaní s vekom a pohlavím podobnými pacientmi s kardiovaskulárnym ochorením bez srdcového zlyhávaní [4].

Vekovo štandardizovaná miera úmrtnosti na SZ vo viacerých krajinách Európy bola v roku 2008 32,6/100 000 obyvateľov. Z hľadiska mechanizmu úmrtí 50 % pacientov zomiera pre progredujúce SZ, 20 % náhlou smrťou, ostatní z nekardiálnych príčin.

Srdcové zlyhávanie je chronická choroba s epizódami zhoršovania, preto neprekvapuje, že je počet rehospitalizácií vysoký. Jedna tretina až jedna polovica pacien-

tov je opakovane hospitalizovaná v priebehu 12 mesiacov. Potreba opakovaných hospitalizácií je jedným zo základných problémov v manažmente pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Opakované hospitalizácie signalizujú zlú prognózu, znižujú kvalitu života a z ekonomického aj organizačného hľadiska významne zaťažujú systém zdravotnej starostlivosti.

Manažment srdcového zlyhávaní a s ohľadom na prítomnosť diabetes mellitus

K farmakologickej liečbe diabetikov so SZ sa pristupuje dnes rovnako ako u nediabetikov. Konzervatívna nefarmakologická liečba sa sústreďuje na diétu, kontrolu príjmu tekutín, režimové opatrenia vrátane fyzického tréningu a dôslednú edukáciu pacientov a príbuzných či opatrovateľov.

Inhibítory renín-angiotenzínového systému sú základným kameňom pri liečbe oboch porúch (diabetes mellitus 2. typu/DM2T a SZ). Zabráňujú vzniku SZ aj progresii nefropatie u pacientov s DM2T. Znižujú riziko kardiovaskulárnej smrti a hospitalizácie. Diabetes nemá vplyv na veľkosť relatívneho prínosu ACE-inhibítorov u pacientov so SZ, ale pacienti s DM2T majú väčší absolútny úžitok z podávania ACE-inhibítorov.

U pacientov so SZ spironolaktón a eplerenón aj sakubitril valsartan znižujú mortalitu o ďalších 20–30 %. Dôležité je, že v štúdiu s eplerenónom pri miernom SZ mali pacienti s diabetom alebo obezitou väčší prínos v zmysle redukcie morbidity a mortality ako pacienti bez poruchy tolerancie glukózy [5]. Zdá sa tiež, že pacienti so SZ a DM2T majú rovnaký prínos z liečby sakubitril valsartanom pri znížených rizikách z terapie. Ak pacient dostával v štúdiu sakubitril valsartan namiesto enalaprilu, pacienti s DM2T mali menšiu pravdepodobnosť hypotenzie, ako tí bez DM2T [6].

Najúčinnnejšie lieky v liečbe SZ sú beta-adrenergné blokátory. V minulosti boli obavy z používania tejto triedy liekov u pacientov s DM2T kvôli obavám, že zvyšujú riziko a maskujú príznaky hypoglykémie. S nástupom novších antidiabetík sa znížilo riziko hypoglykémie. Ešte dôležitejšie je, že štúdie ukázali, že u pacientov s DM2T a SZ použitím betablokátorov sa znižuje morbidita a mortalita rovnako, ak nie viac ako u chorých bez DM2T. Významný efekt majú aj nízke dávky betablokátorov [7].

V prípade SZ so zachovalou EF ĽK (u tzv. diastolického SZ) je dnes liečba stále nejasná. Sústreďuje sa na kontrolu rizikových faktorov, dôraznú liečbu komorbidít (hypertenzia, fibrilácia predsiení, dyslipidémia, anémia, obštrukčná choroba pľúc a pod). Podávajú sa diuretiká pre kontrolu symptómov a digoxín pri fibrilácii predsiení.

SGLT2 inhibítory (SGLT2) empagliflozín, kanagliflozín a dapagliflozín, ktoré boli v klinických skúškach podávané diabetikom s potvrdeným kardiovaskulárnym ochorením alebo s jeho vysokým rizikom, konzistentne a významne znížili riziko hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Na základe toho sú SGLT2i odporúčané pre zníženie rizika hospitalizácie pre SZ u pacientov s DM2T a vysokým kardiovaskulárnym rizikom [8]. Empagliflo-

zín sa odporúča pacientom s DM2T a vysokým kardiovaskulárnym rizikom aj pre zníženie rizika úmrtia z kardiovaskulárnych príčin [9].

Štatisticky a klinicky vysoko významný (a do určitej miery prekvapivý) prínos SGLT2i na kontrolu SZ u diabetikov viedol k úvahám o ich možnom benefite aj u pacientov so SZ bez ohľadu na prítomnosť diabetu. Bolo naplánovaných niekoľko klinických štúdií, ktoré testujú dopad SGLT2i na mortalitu, kardiovaskulárne príhody a hospitalizácie pre SZ, a to tak pri SZ s redukovanou ako aj zachovanou EF ĽK. V prvej z nich, ktorá už bola ukončená a publikovaná, sa podával dapagliflozín alebo placebo symptomatickým pacientom so SZ a EF ĽK $\leq 40\%$ [10]. Dapagliflozín pridaný k štandardnej liečbe SZ znížil relatívne riziko kardiovaskulárnych úmrtí a zhoršenia SZ o 26 %, znížila sa aj celková mortalita (RRR -17 %), zlepšila sa aj kvalita života. Tieto účinky boli porovnateľné u pacientov s DM2T a bez neho. Najčastejším nežiaducim účinkom bola deplécia objemu a zhoršenie renálnych funkcií. S napätím sa očakávajú výsledky ďalších štúdií, najmä tých zameraných na SZ so zachovanou EF ĽK. Už teraz je však jasné, že SGLT2i budú mať miesto v algoritme farmakologickej liečby SZ s redukovanou EF ĽK.

Literatúra

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(8): 891–975. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.592>>.
2. Gonçalvesová E, Danková M, Lesný P et al. Demographic and clinical characteristics in patients hospitalised with heart failure in Slovakia. *SLOVASeZ II registry. Cardiology Lett* 2017; 26(5): 269–275.
3. Reddy YN, Carter RE, Obokata M et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018; 138(9): 861–870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA>>.
4. Gonçalvesová E et al. *Srdcové zlyhávanie. ProLitera: Bratislava* 2016. ISBN 9788089668038.
5. Packer M. Heart Failure: The Most Important, Preventable, and Treatable Cardiovascular Complication of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(1): 11–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci17-0052>>.
6. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS et al. [PARADIGM-HF Investigators and Committees]. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002560. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>>.
7. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE et al. Are betablockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of largescale clinical trials. *Am Heart J* 2003; 146(5): 848–853. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00403-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00403-4)>.
8. Seferović PM, Coats AJS, Ponikowski P et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(2): 196–213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.1673>>.
9. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
10. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(21): 1995–2008. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>>.