Úvodník | Editorial

Zánětlivá kardiomyopatie: stále mnoho otázek zůstává nezodpovězeno

(Inflammatory cardiomyopathy: Still many questions await answers)

Tomáš Paleček^{a,b}^a II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika^b International Clinical Research Center, Brno, Česká republika

Srdeční selhání představuje závažný problém veřejného zdravotnictví, protože v průmyslově vyspělých zemích patří mezi nejvýznamnější příčiny morbidit a mortality. Častou příčinou srdečního selhání je dilatační kardiomyopatie (DKMP). Dilatační kardiomyopatie je definována jako dilatace a systolická dysfunkce levé komory (LK) při nepřítomnosti abnormální zátěže oběhového systému (arteriální hypertenze, chlopenní vada) nebo koronární nemoci natolik závažných, aby mohly způsobit takovou globální poruchu systolické funkce [1]. Dlouhodobá prognóza tohoto onemocnění se v posledních 20 letech významně zlepšila [2]. Nicméně i přes veškerý pokrok jak ve farmakoterapii, tak i v nefarmakologických léčebných postupech (např. srdeční resynchronizační léčbě) je i nadále DKMP nejčastějším důvodem pro transplantaci srdce u dospělých jedinců i u dětí [3].

Dilatační kardiomyopatie nepředstavuje samostatnou chorobu *per se*, ale jde o heterogenní skupinu poruch zahrnující familiární i získané formy onemocnění. Familiární formy DKMP tvoří přibližně 20 % případů; na jejich rozvoji se přitom podílí více než 40 genů [4]. Myokarditida představuje jednu z hlavních získaných příčin DKMP [5]. Etiologie myokarditidy je multifaktoriální a zahrnuje virové, bakteriální, rickettsiové, parazitární, mykotické a protozoární infekce, ale i neinfekční, např. autoimunitní, toxické a alergické, faktory. Za nejčastější příčinu

akutní myokarditidy jsou považovány virové infekce. Na základě výsledků získaných na kočičích modelech enterovirové myokarditidy lze průběh virové myokarditidy rozdělit na tři fáze [6]. Časnou fázi myokarditidy spouští infekce kardiomyocytů, fibroblastů nebo endotelových buněk endocytózou zprostředkovanou receptory. V tomto stadiu může k poškození myocytu dojít buď přímo lytickými procesy zprostředkovanými viry, nebo rozvíjející se antivirovou imunitní odpovědí. Tato akutní fáze myokarditidy trvá pouze několik dní. Druhá, subakutní fáze probíhá po dobu několika týdnů až měsíců a je charakterizována (auto)imunitními reakcemi vyvolanými aktivací virus-specifických T-lymfocytů a tvorbou protilátek a cytokinů (tumor necrosis factor alfa, interleukinů 1 a 6). I když primárním cílem těchto procesů je podpořit odstraňování virů z myokardu, mohou zhoršit poškození srdce a jeho kontraktilní funkci. U řady pacientů dochází s účinným odstraňováním virů ke snížení imunitní odpovědi a obnově funkce LK. U některých jedinců však může chronická stimulace imunitního systému a autoimunitní procesy – v důsledku nedostatečně potlačené virové infekce nebo v reakci na viry či poškození tkání zprostředkované imunitním systémem – přetrvávat. Tyto buněčné a humorální zánětlivé procesy přispívají k progresi chronického poškození myokardu a představují třetí fázi onemocnění charakterizovanou remodelací LK a rozvojem DKMP.

Adresa: Doc. MUDr. Tomáš Paleček, Ph.D., II. interní klinika kardiologie a angiologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2, e-mail: tpalec@lf1.cuni.cz

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.03.014

Stále se zlepšující poznatky o patogenických souvislostech mezi zánětem a poškozením myokardu vedly k definici nové, samostatné etiologické jednotky zánětlivé kardiomyopatie (ZKMP), která byla poprvé prezentována v klasifikaci kardiomyopatií Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) roku 1996. Zánětlivá kardiomyopatie byla definována jako histologicky potvrzený zánět myokardu asociovaný se srdeční dysfunkcí [7]. V té době se pro histopatologické hodnocení myokardiálního zánětu používala tzv. Dallaská kritéria rozlišující aktivní, recidivující, hojící se a hraniční myokarditidu [8]. V této klasifikaci byla akutní myokarditida definována lymfocytárními infiltráty v přítomnosti nekrózy myocytů. Hraniční myokarditida byla charakterizována zánětlivými infiltráty bez prokázané nekrózy myocytů. Histopatologické hodnocení myokarditidy pomocí Dallaských kritérií je však zatíženo řadou limitací zahrnujících především nízkou senzitivitu, vysokou interindividuální variabilitu a tzv. sampling error [9]. Též je nutné zdůraznit, že izolované histopatologické vyšetření logicky nevypovídá nic o možné perzistující infekci myokardu kardiotropním infekčním agens. Náznorným příkladem omezené výpovědní hodnoty Dallaských kritérií je studie Myocarditis Treatment Trial, která v 90. letech minulého století neprokázala přínos imunosupresivní léčby myokarditidy, resp. ZKMP [10]. Negativní výsledky studie mohly být ovlivněny malou shodou v histopatologické interpretaci nálezů endomyokardiální biopsie (EMB) a pravděpodobně ještě více absencí molekulárněbiologických analýz vzorků EMB cílených na průkaz perzistující (virové) infekce. Imunosupresivní léčbou tak mohli být léčeni i nemocní s trvalou virovou infekcí myokardu, což mohlo naopak podpořit virovou replikaci, a zhoršit tak poškození srdečního svalu.

Proto bylo v diagnostice ZKMP v posledních dvou desetiletích akceptováno objektivnější a komplexnější vyšetření vzorků myokardu imunohistochemickými a mikrobiologickými metodami [9]. Imunohistochemické vyšetření myokardu umožňuje kvantitativní charakterizaci a lokalizaci infiltrujících mononukleárních buněk. Jeho použití výrazně zvýšilo četnost záchytu myokarditidy ve vzorcích EMB [11]. Ve skupině 299 nemocných s DKMP, u nichž byla provedena EMB, našli Kühl a spol. pozitivitu Dallaských kritérií aktivní nebo hraniční myokarditidy u 5,6 % pacientů; imunohistologické markery zánětu myokardu byly přítomny u 43 % nemocných [12]. Podle konsensu z kongresu World Health Federation z roku 1999 je EMB považována za pozitivní pro průkaz zánětu, pokud je imunohistochemicky detekována přítomnost fokálních nebo difuzních mononukleárních infiltrátů s počtem > 14 buněk/mm² [13]. Tyto infiltrující buňky mohou představovat T- a B-lymfocyty, jejich aktivované formy a až 4 monocyty nebo makrofágy/mm². Zároveň musí být zkoumána přítomnost či absence potenciálního kauzativního mikrobiálního agens, a to molekulárněbiologickými metodami zahrnujícími polymerázovou řetězovou reakci (polymerase chain reaction – PCR) nebo *in situ* hybridizaci [14]. Podle výsledku takto komplexně vyšetřených vzorků EMB lze rozlišit několik podtypů DKMP: 1) dilatační kardiomyopatii s negativním nálezem v EMB (pravděpodobně v důsledku zhojeného zánětu s eliminací virového agens nebo vzniklá z jiných příčin, 2) ZKMP nebo autoreaktivní

ZKMP, charakterizovanou imunohistochemicky prokázaným perzistujícím zánětem bez detekovatelného infekčního agens a 3) chronické virové srdeční onemocnění nebo virovou ZKMP definovanou přítomností chronické virové infekce, která může (ale nemusí) být doprovázena zánětem myokardu [15]. Přes veškerý pokrok v neinvazivní diagnostice myokarditidy, hlavně v oblasti magnetické rezonance, tak EMB i nadále představuje zlatý standard v diagnostice různých typů ZKMP jako nejcitlivější metoda pro detekci zánětu myokardu a především jako jediný nástroj pro průkaz přítomnosti nebo nepřítomnosti perzistující infekce myokardu, většinou virového původu. Je nutné znovu zdůraznit, že pouze komplexní vyšetření vzorků EMB imunohistochemicky a molekulárněbiologicky umožňuje specifičtější léčbu DKMP [16]. Jak prokázala studie TIMIC, kombinovaná imunosupresivní léčba může být pro nemocné se ZKMP s negativním výsledkem PCR na přítomnost infekčního agens přínosná [17]. Pokud se ve vzorcích EMB zjistí přítomnost *Borrelia burgdorferi* nebo jiného nevirálního infekčního agens, může léčba antibiotiky zlepšit morfologicko-funkční parametry LK [18]. Největší problém, co se týče léčby, v současnosti představuje virová ZKMP. Antivirotika by zřejmě v nejčasnějších stadiích myokarditidy byla účinná, bohužel se však většina dospělých pacientů dostavuje k lékaři až v chronických fázích onemocnění. I když byla v léčbě chronické virové kardiomyopatie zkoušena možnost imunomodulační léčby interferonem β [19], nejsou zatím k dispozici výsledky žádné randomizované, placebem kontrolované studie prokazující jasný klinický efekt této léčby.

V posledních letech se začala věnovat pozornost také prognostické hodnotě komplexního vyšetření vzorků EMB. Ve studii, kterou provedli Caforio a spol., bylo po dobu 24 měsíců sledováno 174 pacientů s imunohistologicky potvrzenou myokarditidou [20]. Studie prokázala, že přítomnost virového genomu ve vzorcích EMB je významným prediktorem nepříznivé prognózy ve smyslu přežití bez nutnosti transplantace srdce nebo úmrtí. Podobně Kühl a spol. demonstrovali, že přetrvávající přítomnost viru v myokardu je spojena s progredující srdeční dysfunkcí, zatímco eliminace virových genomů v kontrolních vzorcích EMB po sedmiměsíčním sledování byla spojena se statisticky významným zlepšením ejekční frakce LK [21]. Význam přetrvávající přítomnosti virových genomů, zvláště RNA enterovirů, pro nepříznivý výsledný stav pacientů s DKMP prokázali i Why a spol. [22]. Přítomnost imunohistochemicky prokázaného zánětu myokardu (s přítomností či nepřítomností virového genomu) predikovala úmrtí z kardiovaskulárních příčin a nutnost transplantace srdce v práci Kindermannové a spol., v níž bylo po dobu 59 měsíců sledováno 181 konsekutivních pacientů s klinickým podezřením na myokarditidu virového původu [23]. Zajímavou skutečností je, že v této studii ani histopatologické hodnocení EMB (tj. Dallaská kritéria), ale ani přítomnost virového genomu nebyly shledány významnými prediktory nepříznivého osudu pacienta.

V tomto čísle časopisu prezentují Krejčí a spol. velmi zajímavé výsledky prospektivní studie zaměřené na sledování vývoje echokardiografických parametrů a klinického stavu nemocných s recentně diagnostikovanou symptomatickou DKMP [24]. U 70 pacientů s nedávným rozvojem DKMP, ejekční frakcí LK < 40 % a se symptomy

srdečního selhání v posledních 12 měsících bylo provedeno komplexní vyšetření vzorků EMB. Ve shodě s předchozími studiemi byl imunohistochemicky definovaný zánět myokardu nalezen u poloviny hodnocené populace, přičemž přítomnost virového genomu byla zjištěna u 61 % nemocných, kdy zdaleka nejčastěji byl detekován genom parvoviru B19. Všichni nemocní byli léčeni standardní medikací srdečního selhání podle současných doporučených postupů; tzn. u žádného z nemocných nebyla zahájena léčba imunosupresivními ani imunomodulačními léky. Při kontrole po šesti měsících bylo u pacientů s pozitivním nálezem zánětu myokardu ve vzorku EMB zjištěno statisticky významné zlepšení ejekční frakce LK i dalších echokardiograficky hodnocených parametrů LK, naproti tomu u jedinců s negativním výsledkem imunohistochemického vyšetření nebyla pozorována žádná změna morfológico-funkčních parametrů LK. Statisticky významné zlepšení ejekční frakce LK bylo prokázáno bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost virového genomu. U všech pacientů došlo ke zlepšení klinického stavu hodnoceného podle klasifikace NYHA.

I když se vzhledem k výše uvedeným údajům mohou tyto výsledky zdát sporné, nejsou nijak překvapivé. Články publikované v poslední době přinesly jednoznačné důkazy, že pouhý nález virového genomu (či genomů) v myokardu, minimálně nález DNA parvoviru B19, nelze dát do jednoznačné kauzální patogenetické souvislosti s rozvojem DKMP. Kuetha a spol. zkoumali vzorky myokardu levé síně u 100 pacientů, kteří podstoupili operaci na otevřeném srdci za účelem revaskularizace či náhrady chlopně [25]. Genom parvoviru B19 byl zjištěn v myokardu 85 % těchto jedinců. V jiné studii popsali Lotze a spol. podobnou četnost výskytu (50 % vs. 45 %) genomů parvoviru B19 ve vzorcích EMB odebraných 24 nemocným s DKMP a v myokardu ouška pravé síně 10 kontrolních jedinců, kteří podstoupili kardiokirurgickou revaskularizaci a měli normální ejekční frakci LK [26]. Ve shodě s výsledky, které publikovali Krejčí a spol., prokázali v jiné studii Kuetha a spol. podobné zlepšení ejekční frakce LK u pacientů s akutní DKMP bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost virového genomu při vstupní EMB [27]. Intenzivní výzkum se proto v současnosti zaměřuje na přesnější stanovení klinického významu přítomnosti virů v myokardu; jednoduše řečeno, jak odlišit stavy, kdy je virus odpovědný za rozvoj dysfunkce LK a DKMP, tj. kdy má smysl s ním „bojovat“ specifickými léčebnými postupy, a kdy virus v myokardu představuje pouze „nevinného přihlížejícího“. V této souvislosti je hlavní pozornost věnována kvantifikaci virové zátěže a možnostem hodnocení replikace virů [28].

Je nutné také vzít v úvahu, že diagnóza DKMP či ZKMP byla u pacientů sledovaných ve výše uvedených studiích stanovena v prvním, maximálně počátkem druhého desetiletí tohoto století, a tito jedinci tak nebyli léčeni celým dnes již dostupným farmakologickým arzenálem terapie srdečního selhání. Ve studii, kterou publikovali Kindermannová a spol., užívalo inhibitory ACE nebo blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II 85 % pacientů, ale pouze 57 % z nich byly podávány beta-blokátory, resp. 38 % antagonisté aldosteronu; podobné hodnoty lze nalézt i ve studii Kühla a spol. [21,23]. Na druhé straně všichni pacienti ve studii Krejčího a spol. užívali léky na srdeční se-

lání podle současných doporučení a byl prokázán rozdíl ve vývoji ejekční frakce LK mezi pacienty s pozitivním a negativním výsledkem EMB pro přítomnost zánětu myokardu. Ve velmi podobné studii sledovali Zimmermann a spol. 82 pacientů s DKMP po dobu sedmi měsíců po diagnostické EMB, kteří byli léčeni standardní medikací pro srdeční selhání, a našli významné zlepšení funkčního stavu i echokardiograficky hodnocených parametrů bez ohledu na přítomnost imunohistochemických známek zánětu; nicméně významně lepší výsledek z hlediska echokardiografických parametrů a klasifikace NYHA byl pozorován u pacientů, u nichž vstupní EMB prokázala přítomnost zánětu myokardu [29]. Za zmínku stojí, že téměř všichni pacienti v obou skupinách byli léčeni inhibitory ACE/blokátory receptoru AT₁ pro angiotensin II a beta-blokátory. Na základě těchto faktů lze hypotetizovat o tom, zdali by pozitivní nález EMB prokazující imunohistochemicky zánět myokardu nemohl představovat dobrý prognostický ukazatel pozitivní odpovědi LK na moderní farmakoterapii srdečního selhání a vyšší pravděpodobnost alespoň částečné remodelace LK a zotavení její funkce. I když tuto otázku musí samozřejmě zkoumat další studie, je jasné, že u značného počtu pacientů s recentně vzniklou DKMP dojde k významnému zlepšení původně těžce snížené ejekční frakce LK, což prokázaly i některé jiné studie z poslední doby [30,31]. Proto, jak též uvádějí současné doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání, je u nemocných s nově diagnostikovanou DKMP nutno uvažovat o primárně preventivní implantaci kardiovertoru-defibrilátoru až po dostatečně dlouhé době optimální farmakoterapie (minimálně v rozsahu tří měsíců), po níž stále přetrvává snížení ejekční frakce LK pod hodnotou 35 % [32].

Závěrem je tedy možné konstatovat, že v oblasti diagnostiky, prognózy a léčby ZKMP zůstává stále ještě řada nezodpovězených otázek. Některé z nich již byly zmíněny výše: přesnější definice klinického a prognostického významu přetrvávající přítomnosti virového genomu v myokardu i samotného zánětu myokardu, odlišení nemocných s nově diagnostikovanou DKMP, jejichž systolická funkce LK se značně zlepší, nebo dokonce normalizuje při moderní farmakologické léčbě srdečního selhání od těch, u nichž nelze očekávat reverzní remodelaci dysfunkční LK. V souvislosti s tím je dále nutné zkoumat, kdo a kdy bude mít užitek z individualizované antivirové, imunomodulační nebo imunosupresivní léčby. Fascinující příběh dokonalejšího poznání ZKMP pokračuje!

Studie byla podpořena granty PRVOUK-P35/LF1/5 a Evropského regionálního rozvojového fondu – Projekt FNUSA-ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

- [1] P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini, et al., Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, *European Heart Journal* 29 (2008) 270–276.
- [2] A. Aleksova, G. Sabbadini, M. Merlo, et al., Natural history of dilated cardiomyopathy: from asymptomatic left ventricular dysfunction to heart failure—a subgroup analysis from the

- Trieste Cardiomyopathy Registry, *Journal of Cardiovascular Medicine* 10 (2009) 699–705.
- [3] J. Stehlik, L.B. Edwards, A.Y. Kucheryavaya, et al., The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult heart transplant report – 2010, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 29 (2010) 1089–1103.
 - [4] N.K. Lakdawala, B.H. Funke, S. Baxter, et al., Genetic testing for dilated cardiomyopathy in clinical practice, *Journal of Cardiac Failure* 18 (2012) 296–303.
 - [5] A.M. Feldman, D. McNamara, Myocarditis, *The New England Journal of Medicine* 343 (2000) 1388–1398.
 - [6] I. Kindermann, C. Barth, F. Mahfoud, et al., Update on myocarditis, *Journal of the American College of Cardiology* 59 (2012) 779–792.
 - [7] P. Richardson, W. McKenna, M. Bristow, et al., Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies, *Circulation* 93 (1996) 841–842.
 - [8] H.T. Aretz, M. Billingham, E. Olsen, et al., Myocarditis: the Dallas criteria, *Human Pathology* 18 (1987) 619–624.
 - [9] K.L. Baughman, Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria, *Circulation* 113 (2006) 593–595.
 - [10] J.W. Mason, J.B. O'Connell, A. Herskowitz, et al., A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis, *The New England Journal of Medicine* 333 (1995) 269–275.
 - [11] H.P. Schultheiss, Dilated cardiomyopathy—a chronic myocarditis? New aspects on diagnosis and therapy, *Zeitschrift für Kardiologie* 82 (Suppl. 4) (1993) S25–S32.
 - [12] U. Kühl, M. Pauschinger, H.P. Schultheiss, Etiopathogenetic differentiation of inflammatory cardiomyopathy. Immunosuppression and immunomodulation, *Internist* 38 (1997) 590–601.
 - [13] B. Maisch, B. Bultman, S. Factor, et al., World Heart Federation consensus conference's definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): report from two expert committees on histology and viral cardiomyopathy, *Heartbeat* 4 (1999) 3–4.
 - [14] B. Maisch, S. Pankuweit, Current treatment options in (peri) myocarditis and inflammatory cardiomyopathy, *Herz* 37 (2012) 644–656.
 - [15] H.P. Schultheiss, U. Kühl, L.T. Cooper, The management of myocarditis, *European Heart Journal* 32 (2011) 2616–2625.
 - [16] P. Kuchynka, T. Paleček, S. Šimek, et al., Inflammatory cardiomyopathy: current concepts regarding its diagnosis and treatment, *Cor et Vasa* 51 (2009) 32–37.
 - [17] A. Frustaci, M.A. Russo, C. Chimenti, Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study, *European Heart Journal* 30 (2009) 1995–2002.
 - [18] T. Paleček, P. Kuchynka, D. Hulínska, et al., Presence of *Borrelia burgdorferi* in endomyocardial biopsies in patients with new-onset unexplained dilated cardiomyopathy, *Medical Microbiology and Immunology* 199 (2010) 139–143.
 - [19] U. Kühl, M. Pauschinger, P.L. Schwimmbeck, et al., Interferon- β treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction, *Circulation* 107 (2003) 2793–2798.
 - [20] A.L. Caforio, F. Calabrese, A. Angelini, et al., A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis, *European Heart Journal* 28 (2007) 1326–1333.
 - [21] U. Kühl, M. Pauschinger, B. Seeberg, et al., Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction, *Circulation* 112 (2005) 1965–1970.
 - [22] H.J. Why, B.T. Meany, P.J. Richardson, et al., Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy, *Circulation* 89 (1994) 2582–2589.
 - [23] I. Kindermann, M. Kindermann, R. Kandolf, et al., Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis, *Circulation* 118 (2008) 639–648.
 - [24] J. Krejčí, H. Poloczková, P. Hude, et al., Impact of inflammatory infiltration and viral genome presence in myocardium on the changes of echocardiographic parameters, *Cor et Vasa* 55 (2013) e333–e340.
 - [25] F. Kuethe, J. Lindner, K. Matschke, et al., Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis, *Clinical Infectious Diseases* 49 (2009) 1660–1666.
 - [26] U. Lotze, R. Egerer, B. Glück, et al., Low level myocardial parvovirus B19 persistence is a frequent finding in patients with heart disease but unrelated to ongoing myocardial injury, *Journal of Medical Virology* 82 (2010) 1449–1457.
 - [27] F. Kuethe, H.H. Sigusch, K. Hilbig, et al., Detection of viral genome in the myocardium: lack of prognostic and functional relevance in patients with acute dilated cardiomyopathy, *American Heart Journal* 153 (2007) 850–858.
 - [28] C.T. Bock, K. Klingel, R. Kandolf, Human parvovirus B19-associated myocarditis, *The New England Journal of Medicine* 362 (2010) 1248–1249.
 - [29] O. Zimmermann, M. Kochs, T.P. Zwaka, et al., Myocardial biopsy based classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy, *International Journal of Cardiology* 104 (2005) 92–100.
 - [30] W.A. Teeter, J.T. Thibodeau, K. Rao, et al., The natural history of new-onset heart failure with a severely depressed left ventricular ejection fraction: implications for timing of implantable cardioverter-defibrillator implantation, *American Heart Journal* 164 (2012) 358–364.
 - [31] R. Sheppard, P.J. Mather, J.D. Alexis, et al., Implantable cardiac defibrillators and sudden death in recent onset nonischemic cardiomyopathy: results from IMAC2, *Journal of Cardiac Failure* 18 (2012) 675–681.
 - [32] J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker, et al., ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* 33 (2012) 1787–1847.

Z anglického originálu přeložil Mgr. René Prahel.