



Guidelines should reflect all knowledge, not just trials. [27]

Evidence v medicíně

Komentář k současné koncepci klinických studií a jejich prospěšnosti

Nikdy mi nepřišlo na mysl, že se dožiji tak vysokého věku (nar. 1927) a tolika revolučních objevů ve vědě i medicíně. Nicméně už v útlém věku jsem zažil dobrodiní objevu sulfonamidů: při těžké angíně jsem včas dostal Prontosil a po druhé tabletě jsem byl bez teploty a bez bolesti. Byl to druhý převratný objev po inzulinu, izolovaném roku 1920. Význam a rychlý vývoj sulfonamidů je nyní pozapomenut – antibiotika je brzy zastínila. Neprávem: výskyt bakteriálních infekcí a jejich následků se sulfonamidy výrazně snížil a klesla úmrtnost na pneumonie a pooperační komplikace, později na střevní infekce. Vešly do historie: ve druhé světové válce umožnil sulfaguanidin vyhrát spojencům, postiženým dysenterii, v bitvě u El Alameinu, zatímco Němci seděli ještě na latrínách [1]. Jejich užitečnost se dlouho osvědčovala i v kardiologii [2]. Penicilin byl sice, např. pro britskou armádu, dosažitelný už během války, pro nás byl pečlivě obhospodařován v injekční formě ještě v roce 1952. O jeho účinnosti mám též osobní evidenci. Zažili jsme (téměř) vymýcení bakteriální endokarditidy a příjice, rychlé potlačení výskytu revmatické horečky a jejich následků. Proto jsme asi zaznamenali pokles celkové i kardiovaskulární mortality již od let 1945–1948, dobře evidovaný hlavně v USA [3]. Příznivý vývoj kardiovaskulární i celkové mortality, tj. i prodloužení života, je však od určité doby přičítán výhradně pokroku ve vývoji vyšetřovací i léčebné, především invazivní, techniky a nové farmakoterapie. A to se deklaruje jako důsledek postupů odvozených z výsledků velkých studií, tj. **evidence based medicine (EBM)**. Jistě věříme, že se vliv této koncepce na účelné léčbě podílí. Avšak na druhé straně byl ve statistice AHA prokázán vzestup počtu hospitalizací pro srdeční insuficienci od roku 1981 do roku 2000 na dvojnásobek u mužů a ještě o 25 % více u žen [4]. A už od sedmdesátých let minulého století se ozývají hlasy kompetentně zpochybňující výsledky nové léčebné éry, upozorňující na „nežádoucí účinky“ tohoto pokroku. Mezi první patří knížka Ivana Illicha z roku 1976 *Limits to medicine*, vydaná letos česky v Brně [5]. Dále to je knížka Petra Škrabánka a Jamese McCormicka *Follies and fallacies in medicine* (1989), přeložená do mnoha jazyků, včetně češtiny (bohužel nikoli dobře) [6] a poté rozsáhlý, na doklady bohatý rozbor současné situace od Jamese Le Fanu z roku 2000 *The rise and fall of modern medicine*, česky pohotově vydaný roku 2001 v Praze, Academia [7]. Skepse, zklamání a odmítavý postoj týkající se metodiky, výsledků a následků multicentrických studií vůbec se projevíly přímou kritikou v odborných periodikách i nepřímou opakováním revizí směrnic (guidelines) a poukazy na jejich rozpory a nepřiznané negativní výsledky i stažení již zavedených léků z trhu: anorektika (Menocil!), mibefradilu, cerivastatinu aj. [8,9]. Je nutno vysoce ocenit Braunwaldovo upozornění, jak kardiologie a jeho samého zaskočily vý-

sledky studie CAST, která ukázala proarytmický účinek flecainidu a encainidu, jež navíc zvýšily mortalitu více než dvakrát oproti placebo; stejně jako milrinon u pacientů se srdeční insuficiencí [10]. (Nové inhibitory fosfodiesterázy měly nahradit digoxin.) Pokud pak jde o metodiku průkazu efektu léčby i prevence, je též třeba skepse: LDL cholesterol, důležitý ukazatel efektu léčby hyperlipidemií a prevence aterosklerózy, může při vyšetření v různých laboratořích vykazovat kolísání hodnot od –26 % do +59 % [11]. To se týká i jiných pomocných vyšetření. To znamená, že průměrné hodnoty (means) a mediány, srovnávané při statistickém vyhodnocení, nemají pro rozhodování o individuální terapii žádný význam. Ani co do efektu, a vůbec ne, pokud jde o nežádoucí účinky.

Co už je veřejně známo? Ve známém evropském deníku *Neue Zürcher Zeitung* (NZZ) byl 4. 11. 2012 uveřejněn článek, nadepsaný *Zu viele Fehler bei Medikamenten* (Příliš mnoho chyb zaviněných léky) [12], s podtitulem *Spolek lékařů kritizuje vysokou kvótu chyb a schopnost lékařů učit se („mangelnde Lernfähigkeit“)*. Ve Švýcarsku ročně umírá 250 až 500 osob na nežádoucí účinky, a hospitalizace pacientů jimi trpících stojí kolem 100 milionů franků. (Tolik přiznáno a „náprava nesnadná, pochybná“.) Jiná zpráva doplňuje a osvětluje tuto situaci: Před rokem, 2. 11. 2011, uveřejnil deník *Basler Zeitung* zprávu *Podmíněný trest za chybu v umění („Kunstfehler“)* [13]. Na interní klinice velké nemocnice podala 33letá lékařka po konzultaci s kolegy digoxin šestašedesátiletému pacientovi přijatému akutně pro těžkou dušnost a poruchy rytmu. Protože neměla s digoxinem žádné zkušenosti, našla si poučení v online verzi na internetu. Pacient zemřel. U soudu vypovídá, že asi návod dost nerozuměla a podala asi příliš vysokou dávku. Předseda okresního soudu ji odsoudil pro opominutí povinné péče a odbornou neznalost. Případ nebyl komentován v lékařském tisku, což je typické. Protože vzhledem k tomu, že pacient zemřel až za několik dní, nabízí se otázka, jak je možné, že si – vzhledem ke zjevným obtížím s předpisem léku – nikdo jiný průběhu choroby a léčebného plánu u rizikového pacienta nevšiml, nezamyslel se a nedohlédl. To dokládá oprávněné starosti ve výše zmíněném článku v NZZ. **Jde skutečně o nedbalost pro nezkušenost a nedostatek vědomostí?** Pochopitelně na mnoha fakultách – též v Basileji – se farmakologie, ba ani fyziologie (na přání studentů) nepřednáší! A v případě digoxinu jde o typický příklad „dobové“ farmakoterapie, dokumentující současnou krizi „dobré léčebné praxe“, vyvolanou snahou a nátlakem zavést nové (třebaže drahé a nedostatečně vyzkoušené) léky, „aby se udržel krok“ s vědou (EBM), módou a protože to vynáší daleko více pro producenta i distributory všech kategorií než digoxin, jehož denní dávka stojí necelých 0,10 CHF či 42 až 50 haléřů. Pro srovnání: cena Procoralanu (ivabradin) je 4 CHF denně, tj. 40× více.

Léčba digitalisem byla známa už ve starověku. Roku 1785 William Withering prokázal terapeutický efekt náprstníku, který je od té doby nejdůležitějším lékem srdeční slabosti. Jeho inotropický efekt i mechanismus účinku byl dokázán a objasněn, farmakokinetika a interakce digoxinu – dnes jediného v této indikaci „přežívajícího“ přípravku – jsou známé a dobře doložené dávkování i jeho sledování definovány a v literatuře shodně publikovány [14–16]. Jeho molekulární struktura a gynekomastie u mužů svědčí pro typický charakter steroidů spirolactonové řady, a na základě zatím vzácných studií lze přepokládat, že digitalisové glykosidy mají i antialdosteronový účinek [17]. Zcela mimořádná je okolnost, že jeho účinnost není ovlivněna zpětnou vazbou, takže může být podáván v případě správné indikace neomezeně dlouho. Zárukou účinku bez rizika je sledování plazmatické koncentrace minerálů, především kalia a magnezia i kalcia, jež je podmínkou jeho účinnosti. Literatura o kardioglykosidech je tak bohatá, že i odkazy na klasické i nové nejlepší studie chybějí. Nej kvalitnější moderní metodicky dokonalá publikace skupiny K. Chatterjeeho, W. W. Parmleye a J. D. Bristowa o účinnosti digoxinu z roku 1980 není uváděna asi proto, že jména prvních tří autorů ani sečtělým odborníkům nic neříkají [18].

Nejlepší kompletní přehled farmakologie v naší literatuře podal Švec [19], přehled léčby srdeční slabosti je nejlépe shrnut v Braunwaldově monografii z roku 1980 [20]. Kardioglykosidy včetně strofantinu (ouabainu) a scilarenu byly do začátku tohoto století považovány za základ této terapie a jsou v kvalitních monografiích nadále vždy uvedeny, též v kapitole o arytmiích [21]. Nové české směrnice o léčbě chronické srdeční slabosti, formulované J. Špinarem, J. Vítovcem, J. Hradcem a spolupracovníky, věnují digoxinu již náležitou pozornost [22]. Některé vybrané indikace jsou známy jen odborníkům. Jde o tachykardie a arytmie při dlouhodobém podávání betaferonu a o supraventrikulární tachykardii plodu, jak ukázal J. Škovránek a spol. v Motole [23]. Digitalisové „kontroverze“ se od počátku jeho užívání zakládají na mylné indikaci a chybném dávkování, v poslední době i na cíleně negativním vyhodnocení výsledků multicentrických studií, např. DIG, na což bylo opakovaně poukázáno [24]. Správné ačasné užití kardioglykosidů prodlužuje, případně i zachraňuje život, o čemž máme evidenci z let před zavedením thiazidových diuretik, kdy strofantin a digitalis, případně s aminophyllinem, byly jediné léky účinkující při akutním srdečním selhání i chronické insuficienci, navíc také při fibrilaci síní – i paroxysmální – jako antiarytmikum. Tyto účinky nelze spolehlivě prokázat (ani vyvrátit) v multicentrických studiích. S hypertenzí je to v EBM zdánlivě snazší, protože hlavním kritériem je krevní tlak (TK). Uvážíme-li však mnohočetnou heterogenitu zkoumané populace (kdekoli) a variabilitu TK v čase, s polohou, místem/stranou měření a chybami odečítání atd., poznáme, že výsledky jsou v praxi nepoužitelné, jak dokazuje např. známá studie SHEP, v níž z původně rekrutovaných osob bylo vyhodnoceno 1,6 % (viz ještě níže). **Máme tedy evidenci, že zbytek buď na terapii neodpovídá, nebo ji nesnáší.** Ale i o tom se dnes již ví a kritéria pro účinek se modifikují. Otázkou zůstává, zda dnešní definice hypertenze, tj. hodnoty TK, je správná. Pro starší a starou populaci i diabetiky nikoli. Navíc v multicentrických studiích se nerozlišuje mezi primární a sekundární hyperten-

zí a její dobou trvání. O některých výsledcích se nikdy nediskutovalo, např. o hypertenzi mladistvých [25]. Až do doby objevení blokátorů ACE jsme účinek i snášenlivost nové látky dávali zkoušet vybraným odborníkům (F. W. C. Prichard, F. Gross, J. Brod a P. Lund-Johansen etc.), kteří měli vybrané a dobře definované skupiny nemocných [26]. To dnes není, a již to chybí [27,28].

S medikamentózní léčbou arytmií je to stále nesnadné. Zejména fibrilace síní zůstává nevyřešeným problémem [29]. Před zavedením antiarytmik jsme nejlépe vycházeli s digitalisem, případně chinidinem, po roce 1965 s prvním beta-blokátorem, propranololem, později s pindololem (Visken), který je účinný již v dávkách 1,25–2,5 mg, jak je možno se přesvědčit kontrolou tepové frekvence. Vysoké, „americké“ dávkování je zbytečné, základní dávka je 5 mg. Též magnezium se podávalo; chybí stejně jako kalium při léčbě diuretiky. Jednou z nových účinných látek byl amiodaron (Cordaron), o jehož budoucnosti jsme pochybovali pro jeho interakce a nežádoucí účinky, ale podává se s úspěchem dále ve vybraných indikacích nemocným, kteří jej snášejí a jsou pod dobrou kontrolou. Mezi zcela nová antiarytmika patří dronedaron (Multaq), mnohde usilovně propagovaný, jinde prakticky odepsaný. Ve spolehlivé srovnávací studii byla mortalita při jeho podávání více než dvojnásobná ve srovnání s placebem, a mozková krvácení byla častější [30]. Ve švýcarském nejrozsáhlejší lékařském týdeníku bylo na tuto studii upozorněno pod titulem Dronedaron: Gefahr! (Dronedaron: nebezpečí) [31]. Vzhledem k těmto problémům s novými antiarytmiky se uvažuje o možnosti časné prevence tromboembolických následků paušálním podáváním antikoagulačních rizikovým pacientům. To je velmi sporný návrh a jeho konečné řešení je racionálně neovlivnitelné – jako u „všepilulky“ prodávané přes pult (na původní návrh, tuším, hygieniků jako „poly-pill“). Zvláště u arytmií je třeba kritická klinická rozvaha [32]. Protisrážlivá léčba je obohacena o inhibitory Xa, především apixaban, rivaroxaban, edoxaban a dabigatran, z nichž poslední je registrován a je intenzivně propagován [33]. Komentáře v odborných periodikách jsou ale střízlivé, protože dosavadní výsledky ze studií srovnávajících jej s warfarinem jsou diskrepantní [34]. Chybí individuální srovnání jednotlivých látek – head-to-head cross comparison [35]. U všech arytmií; jejich etiopatogeneze je příliš rozmanitá, a dnes je možno rozlišovat podle speciálních elektrofyziologických vyšetření, genetiky, pečlivé rodinné anamnézy a klinické symptomatologie. Je to složité, náročné a velmi nákladné.

Není jasné, proč arytmií přibývá; už dávno víme o nepříznivém vlivu některých psychofarmak, kterých se užívá stále více. Nové možnosti technické, od krokometrů a synchronizace přes katetrizační ablaci až po chirurgickou léčbu, jsou ve středu pozornosti, a jejich vývoji se dává přednost. Jsou účinné a samozřejmě spojeny s novými komplikacemi.

Vraťme se k problému evidence, což znamená nejen přehled, ale i důkaz. **EBM – medicína založená na důkazech – je použití výsledků získaných z velkých randomizovaných studií, zpracovaných statisticky a vyjádřených průměry a průměrnou odchylkou všech vyšetřovaných parametrů.** Vyhodnocují se tak i metaanalýzy vybraných studií týkající se stejného přípravku, respektive problému. Obvykle chybějí číselné údaje o nežádoucích účincích, při-



datné medikaci; a negativní studie nejsou respektovány. Je jasné, že individuální extrémní hodnoty nelze vyčíst, i když někdy průměrná odchylka je větší než statistický průměr. Profesionální statistici se nám posmívají, že hodnotíme fyziologické děje (reakce, změny a biologické hodnoty) podle číselných průměrů. Zkoumaný předmět – člověk – není jako průměr vyjádřitelný a **průměrný člověk neexistuje**. Matematika není obor přírodovědný a má blíže k filozofii nežli k biologii. A původní titul knihy [36], ze které „pojem EBM“ pochází, je *How to read a paper – the Basics of Evidence Based Medicine*. O tom všem bylo již mnoho napsáno. Všechno, co jsem zpochybnil, je též v knížce samé a všechny pochyby o kvalitě publikací a studií samých jsou tam vyjmenovány. A přes všechny snahy redaktorů, editorů, zásahy FDA i kriticky zaměřených periodik se nic nezměnilo. Zřejmě se správně nečte. Byl jsem při tom, když světoznámý odborník v rámci odborné diskuse připomněl již výše zmíněnou studii SHEP (20 let po jejím publikování) a zeptal se, zda někdo neví, kolik, respektive jaký podíl vyšetřovaných byl vyhodnocen, tj. užíval předepsanou léčbu či placebo; nikdo z přítomných nevěděl, že jen 1,06 %. (On to rok předtím též nevěděl a zřejmě málokdo – proto to znovu připomínám [8]). Je to i pochopitelné – kritici, kteří se ozvali v odborném tisku, jsou *whistleblowers* a bylo s nimi „zatočeno“. Dnes se kritizuje lhůstojnost a nedbalost FDA a inkompetence WHO. Každou publikaci lze však umístit, jestliže se to správně kompenzuje; snad ne každou a ne všude a vždy, jak vím z doslechu i ze zkušenosti v redakcích. Ale většinou to jde. Ještě k té základní otázce EBM, **jak publikaci číst**. Celou, a pozorně. Co mně chybí – zejména v monografiích – je, že autor shrne výsledky studií, i protichůdných, ale nekommentuje je a nesdělí vlastní zkušenosti.

Je tedy namístě, abych co nejstručněji shrnul vlastní evidenci, tj. vrátil se k realitě, zkušenostem, jež mohou být důležitější než vědomosti. Zvýšení krevního tlaku bývá způsobeno psychogenními faktory, jako je vše, co shrnujeme pod pojmem stres; je to zprostředkováno sympatikem a TK se normalizuje, když zatížení, starost a obavy pominou. Tady nejde o hypertenzní chorobu, a netřeba tedy dále léčit. Je namístě kontrolovat. Totéž se týká juvenilní hypertenze, jak prokázáno [37]. Podobně je tomu u arytmií – extrasystolických, např. v preklimakteriu i při občasných paroxysmech fibrilace síní. Platí totéž, co bylo uvedeno shora. Není třeba hned invazivního zásahu. A při hodnocení výsledků testů a studií je třeba opatrnosti: pozitivní reakce na placebo může být geneticky podmíněna [38]. V kardiologii jsou ovšem i jiné časté nálezy, kdy je třeba zkušenosti a trpělivosti s indikací „opatrnosti“. Patří mezi ně systolický šelest u dětí zcela zdravých a třetí ozva u dorůstajících dívek. Později – u jedinců s migrénou – je třeba myslet na perzistující foramen ovale, u „nezvyklých šelestů“ na defekt síňového septa, koarktaci aorty i pulmonální stenózu. Nositelé nemají obtíže; RTG snímek může rozhodnout, kam pacienta poslat. Netřeba hned všech vyšetření. Ale musí se na to myslet. U starých lidí s novými obtížemi na aortální stenózu. Postupně se zhoršující námahová dušnost a únavnost jsou nejčastěji kardiálního původu. Podání digoxinu – nikoli „rychlá digitalizace“, nýbrž 0,250 mg ráno a večer – přinesou obvykle úlevu již druhý den. Poté máme dost času na

objasnění etiologie, ale víme, že jde o srdeční insuficienci. Všechna ostatní léčba je symptomatická, diuretika a inhibitory ACE počínaje: chronická léčba aktivuje kontraregulační mechanismy, aktivuje renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS). Proto pak pomohou jen blokátory aldosteronu. Pohyb a tělesné cvičení správně dozované je namístě. Správná hladina elektrolytů, vitaminy a bílkoviny jsou podmínkou léčebného efektu. NSAID (Voltaren apod.) škodí – retinují sůl [39]. Zpomalení akce při sinusovém rytmu zlepší plnění levé komory, ale nesníží její zatížení; naopak. Souhrnně: léčba se musí opírat o znalosti fyziologie, patofyziologie a farmakologie i o evidenci z praxe [40].

Dr. Med. Pavel Jerie, Leymenstrasse 49,
CH-4153 Reinach, Švýcarsko

Literatura

- [1] J. Štefl, Farmakotherapie praktického lékaře, Melantrich, Praha, 1941.
- [2] D. Scherf, L.J. Boyd, Klinik und Therapie der Herzkrankheiten und der Gefäßerkrankungen, Springer-Verlag, Wien, 2. vydání, 1951.
- [3] R.A. O'Rourke, V. Fuster, R.W. Alexander (Eds.), Hurst's The Heart. Manual of cardiology. 11. vydání. McGraw-Hill, New York, 2004.
- [4] E. Braunwald, The Simon Dack lecture. Cardiology: the past, the present, and the future, Journal of the American College of Cardiology 42 (2003) 2031–2041.
- [5] I. Illich, Limity medicíny. Nemesis medicíny – zaprodané zdraví, Emitos, Brno, 2012.
- [6] P. Škrabánek, J. McCormick, Pošetilosti a omyly v medicíně, Lidové noviny, Praha, 1995.
- [7] J. Le Fanu, Vzestup a pád moderní medicíny, Academia, Praha, 2001.
- [8] P. Jerie, Úskalí klinického zkoušení nových léků, Časopis lékařů českých 13 (1999) 632–636.
- [9] P. Jerie, Rizika účinné farmakoterapie – kde je chyba?, Cor et Vasa 43 (2001) 381–382.
- [10] E. Braunwald, Vznik kardiologické medicíny, European Heart Journal, české vydání 2 (2012) 52–60.
- [11] J. Hradec, Odpověď na diskusi ke článku J. Hradec, J. Bultas, A. Kmínek, et al. Jak se léčí statiny v České republice [Cor et Vasa 53 (2011) 527–534], Cor et Vasa 54 (2012) 515.
- [12] D. Friedli, Zu viele Fehler bei Medikamenten, Neue Zürcher Zeitung am Sonntag 4. November 2012, 10.
- [13] (AHU), Bedingte Strafe für „Kunstfehler“, Basler Landschaftliche Zeitung, 2. September 2011, 14.
- [14] W. Withering, An Account of the Foxglove and some of its Medical Uses with Practical Remarks on Dropsy, and other Diseases, G. G. J. and J. Robinson, London, 1785.
- [15] D. Sosin, G. Bhatia, G.Y.H. Lip, M.K. Davis, Heart Failure, Manson Publ. Ltd., London, 2006.
- [16] J. Vitovec, J. Špinar, Farmakoterapie kardiologických onemocnění, Grada Publishing, Praha, 2000.
- [17] K.T. Weber, D. Villarreal, G.T. Griffing, Heart Failure: Pathophysiology, Aldosterone and Anti-Aldosterone Therapy, GD Searle & Co., USA, 1993.
- [18] S.B. Arnold, R.C. Byrd, W. Meister, et al., Long-term digitalis-therapy improves left ventricular function in heart failure, The New England Journal of Medicine 303 (1980) 1443–1448.
- [19] F. Švec, Farmakodynamika liekov, zo stránky experimentálnej a klinickej, diel II, Slovenská akadémia vied, Bratislava, 1956, s. 297–370.
- [20] E. Braunwald, Heart Disease, 2. vydání, W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
- [21] M. Štefja, et al., Kardiologie, Grada Publishing, Praha, 1995.



- [22] J. Špinar, J. Vítovec, J. Hradec, et al., Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání – ČKS 2011, ČKS, Brno, 2012.
- [23] J. Marek, J. Škovránek, H. Jičínská, et al., Prenatální diagnostika a léčba supraventrikulární tachykardie u plodu, *Cor et Vasa* 45 (2003) 584–591.
- [24] P. Jerie, Nové aspekty v klinické kardiologii: pohlavně podmíněné rozdíly kardiovaskulární morbidity a mortality, *Časopis lékařů českých* 142 (2003) 195–196.
- [25] J. Widimský, et al., Hypertenze, 2. vydání, Triton, Praha, 2008.
- [26] W. Schweizer (Ed.), *Beta-Blockers and Future Prospects*, Hans Huber Publishers, Bern, 1974.
- [27] T. Zunderent-Jerak, F. Forland, F. Macbeth, Guidelines should reflect all knowledge, not just clinical trials, *British Medical Journal* 345 (2012) 31.
- [28] Anonym, Was lehren uns die großen Studien? *Der Arzneimittelbrief* 33 (1999) 25–28.
- [29] M.E. Cain, A.B. Curtis, Rhythm control in atrial fibrillation – one setback after another, *The New England Journal of Medicine* 358 (2008) 2725–2727.
- [30] S.J. Connolly, A.J. Camm, J.L. Halperin, et al., Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation, *The New England Journal of Medicine* 365 (2011) 2268–2276.
- [31] A. de Torrenté, Dronedaron: Gefahr! *Schweizerisches Medizin-Forum* 12 (2012) 340.
- [32] R. Čihák, Antiarytmika, in: M. Aschermann, et al. (Eds.), *Kardiologie II. díl, Galén, Praha, 2004*, s. 1195–1209.
- [33] J. Kvasnička, Aktuální poznatky o nových perorálních antikoagulantech z Kongresu Evropské kardiologické společnosti v Mnichově (25.–29. 8. 2012), *Vnitřní lékařství* 58 (2012) 697–700.
- [34] G.J. del Zoppo, M. Eliasziw, New options in anticoagulation for atrial fibrillation, *The New England Journal of Medicine* 365 (2011) 252–253.
- [35] J.L. Mega, A new era for anticoagulation in atrial fibrillation, *The New England Journal of Medicine* 365 (2011) 1052–1053.
- [36] T. Greenhalgh, *How to Read a Paper – the Basics of Evidence Based Medicine*, BDU-Publishing Group, London, 1997.
- [37] J. Widimský, R. Jandová, Longitudinální prognóza juvenilní hypertenze, *Časopis lékařů českých* 115 (1976) 251–257.
- [38] Genetischer Marker für die Placebowirkung, *Plos One* 23. 10. 2012, Online Publ.
- [39] P. Jerie, Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin, *Lancet* 361 (2003) 1559.
- [40] B. Lown, *The Lost Art of Healing*, Houghton Mifflin, New York, 1996.