

BETA-BLOKÁTORY V LÉČBĚ AKUTNÍHO INFARKTU MYOKARDU

Stanislav Janoušek

Interní kardiologická klinika, FN Brno

Léčba beta-blokátory je v současnosti nepostradatelnou součástí moderní léčby akutního infarktu myokardu, jak v akutní fázi, tak i v rámci sekundární prevence, plně podepřenou velkým počtem klinických studií. Kontraindikacemi jsou pouze hypertenze, bradykardie, akutní srdeční selhání, astma bronchiale a pokročilá obstrukční choroba bronchopulmonální. Zvláště cenné je, že největší profit z této léčby mají nemocní s rozsáhlými srdečními infarkty. Přesto stále není příznivý efekt podávání beta-blokátorů u nemocných s akutním infarktem myokardu v plné míře dostatečně využíván. Přitom je snahou zahájit tuto léčbu v co možná nejčasnějších stádiích onemocnění, kdy tak lze významně omezit rozsah myokardiální nekrózy. Tento postup dále podporují přibývající důkazy pro prognostický přínos intravenózního podání beta-blokátorů u akutního infarktu před provedením akutní intervence.

Klíčová slova: akutní infarkt myokardu, beta-blokátory, sekundární prevence, intravenózní aplikace, reperfuze, primární angioplastika, přednemocniční léčba.

BETA-BLOCKERS IN THE TREATMENT OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Beta-blockers use is an essential part of modern treatment of acute myocardial infarction nowadays either in acute phase or in secondary prevention, which is supported by a great number of clinical studies. Contraindications are only hypertension, bradycardia, acute heart failure, bronchial asthma and advanced obstructive bronchopulmonary disease. Especially patients with extensive myocardial infarctions have the greatest benefit of such treatment. In spite of this positive effect, the administration of beta-blockers in patients with acute myocardial infarction is not fully utilized. The efforts is to initiate the treatment in as early phase of condition as possible, when the size of myocardial necrosis can be significantly limited. This procedure is further supported by growing evidence for prognostic benefit of intravenous administration of beta-blockers in AMI before an acute intervention.

Key words: acute myocardial infarction, beta-blockers, secondary prevention, intravenous administration, reperfusion treatment, primary angioplasty, prehospital treatment.

Interv Akut Kardiolog 2004;3:189–191

Úvod

Beta-blokátory (BB) byly vyvinuty v 60. letech dvacátého století J. Blackem (za tento objev v roce 1988 získal Nobelovu cenu a v roce 1999 zlatou medaili Evropské kardiologické společnosti), původně jako léky pro léčbu anginy pectoris (AP)^(1, 2, 3). Nejdříve se BB využívaly skutečně jen k léčbě AP, teprve v roce 1964 byl demonstrován i jejich antihipertenzní účinek Prichardem a Gillamem⁽⁴⁾. Později došlo k poznání i jejich výhodného terapeutického působení na některé supraventrikulární^(5, 6) a komorové arytmie^(7, 8). Vzhledem k jejich negativní inotropnímu účinku bylo překvapivým zjištěním příznivé ovlivnění mortality při chronickém podávání BB u nemocných se srdečním selháním^(9, 10).

Ischemická choroba srdeční (IHS) z tohoto pohledu představuje ideální cíl pro léčbu BB, neboť může být komplikována všemi výše uvedenými indikacemi. Ještě s větší mírou to platí o její nejzávažnější formě, kterou je akutní infarkt myokardu (AIM). Základem kardioprotektivního působení BB je snížení krevního tlaku (TK), snížení rychlosti srdeční stažlivosti a zpomalení tepové frekvence, což ve svých důsledcích vede ke snížení srdeční práce sledované snížením spotřeby kyslíku

v myokardu. Významné je i prodloužení diastolické doby plnění, které zlepšuje koronární perfuzi myokardu. BB se brzy staly nedílnou součástí sekundární prevence u nemocných po prodělaném AIM, postupně se začaly používat i v akutní fázi AIM, a nakonec dochází ke snaze o zahájení léčby už v jeho nejčasnější fázi. Podle toho můžeme celou problematiku rozdělit do tří částí.

A) Léčba BB jako sekundární prevence po prodělaném AIM

Sekundární prevence u nemocných s prodělaným AIM je v současnosti jednou z nejvíce probádaných oblastí. Chronické podávání BB je nyní jedním ze základních léčebných postupů, který byl ověřen mnoha klinickými studiemi. Protože tato problematika již přesahuje základní téma, tak jen stručně shrnujeme. Podrobná metaanalýza těchto studií⁽¹¹⁾ ukázala při léčbě BB na souborech více

než 20 000 nemocných statisticky významné snížení mortality (o 23%) i vzniku reinfarktů (o 27%) ve srovnání s kontrolní skupinou. Tyto příznivé nálezy byly obdobné i v podskupinách nemocných rozdělených podle věku, pohlaví a lokalizace IM. U diabetiků byl účinek BB dokonce ještě výraznější než u nediabetiků⁽¹²⁾. Analýza mortality ukázala, že BB výrazně snižují především výskyt náhlé smrti^(13, 14), včetně potlačení ranního zvýšeného výskytu fibrilace komor⁽¹⁵⁾.

Obavy lékařů z nasazení BB u nemocných, kteří prodělali srdeční selhání v akutní fázi nemoci, rozptýlila práce Chaddy⁽¹⁶⁾. Ten při léčbě neselektivním BB propranololem prokázal u nemocných s AIM, kteří prodělali v průběhu hospitalizace srdeční selhání, podstatně větší redukci náhlé srdeční smrti, než u nemocných bez selhání srdce v této fázi onemocnění (tabulka 1). Obdobné výsledky prokázala i studie APSI⁽¹⁷⁾.

Tabulka 1. Pokles mortality při léčbě BB u nemocných s AIM. Význam přítomnosti srdečního selhání v akutní fázi IM⁽¹⁶⁾

srdeční selhání	přítomno	nepřítomno
kardiovaskulární úmrtí	-32 %	-21 %
náhlá smrt	-47 %	-13 %
nefatální IM	-42 %	-6 %

Ne zcela vyřešenou otázkou je, které BB jsou v sekundární prevenci u AIM nejvhodnější. Protože byl prokázán přímý vztah mezi bradykardizujícím účinkem a příznivým ovlivněním dlouhodobé mortality nemocných, jsou zcela nevhodné BB se silně vyjádřenou vnitřní sympatomimetickou aktivitou (ISA). BB se slabou ISA, jako je např. acebutol, však použít lze. Pokud budeme považovat za nejzávažnější AIM takové, které jsou komplikované srdečním selháním, pak bychom mohli z výsledků studií se srdečním selháním analogicky odvodit, že se jedná o carvedilol, bisoprolol a retardovaný metoprolol^(18, 19, 20). Zvláště první dva jmenované, které mají i vazodilatační účinek, se jeví velmi nadějně pro možnost zlepšení myokardiální perfuze v oblastech omráčeného či hibernovaného myokardu, a tím i zlepšení systolické funkce levé komory (LK) srdeční. Potvrzení v dalších klinických studiích je ovšem nezbytné. O kontraindikacích léčby BB bude zmíněno na konci tohoto sdělení.

Přesto, že použití BB v rámci sekundární prevence po prodělaném AIM je plně podpořeno rozsáhlou „evidence based medicine“, je podávání těchto léků v běžné klinické praxi v této indikaci zatím stále nedostatečné nebo jsou aplikovány ve velmi nízkých dávkách, jejichž terapeutický efekt je sporný.

B) Podání BB v průběhu AIM

Příznivé účinky podání BB na cirkulaci, spočívající v poklesu tepové frekvence a arteriálního TK, a tím i snížení srdeční práce následované poklesem spotřeby kyslíku, v experimentech vedou ke zmenšení nekrotického ložiska u čerstvě vzniklého AIM. Důsledkem těchto zjištění byla snaha o zahájení léčby BB u AIM v co nejčasnějším stadiu onemocnění, tzn. již v průběhu prvního dne onemocnění a nejlépe již v prvních 4–6 hodinách od vzniku potíží.

V předtrombolytickém období rozsáhlá metaanalýza potvrdila snížení mortality při intravenózním (IV) podání BB v časném období AIM⁽²¹⁾. Příznivý účinek BB v léčbě AIM je nejvíce patrný v prvních dvou dnech léčby. Beta-blokátory zde snižují výskyt fibrilace komor nebo srdeční zástavy a též riziko vzniku srdeční ruptury a pravděpodobně i mozkových příhod.

Kombinace moderní reperfuze léčby s časným podáváním BB byla kupodivu zkoumána jen sporadicky a nesoustavně. Byly provedeny pouze ojedinělé analýzy u nemocných léčených trombolytickou terapií. Studie ISIS-1 ukázala, že IV podání atenololu, dále následované jeho jednotýdenním perorálním podáváním, snížilo nemocniční mortalitu o 15 % a velikost infarktového ložiska vyjád-

řenou jako kumulativní aktivitu sérové CK-MB o 30 %⁽²²⁾. Avšak randomizované studie IV podání BB u nemocných léčených trombolytickou terapií ukázaly pouze trendy, ale nikoliv statisticky významný pokles mortality^(23, 24, 25). Pouze v jedné z těchto studií bylo zjištěno při podání metoprololu s trombolytickou terapií statisticky významné snížení výskytu nefatálních infarktů (2,4 % oproti 4,7 %, $p = 0,02$) i recidiv stenokardií. Metoprolol zde také vedl k poklesu frekvence mozkového krvácení (2/720 oproti 10/720, $p = 0,02$)⁽²⁵⁾. Naproti tomu retrospektivní analýza studie GUSTO-I⁽²⁶⁾ ukázala trend ke zvýšení mortality po IV podání atenololu.

V současné době primární perkutánní koronární angioplastiky (PPTCA) se problematikou časného podání BB před intervenčním zákrokem zatím zabývaly pouze dvě nerandomizované studie. Při analýze studií PAMI⁽²⁷⁾ byl zjištěn příznivý efekt IV podání BB před vlastním zákrokem na snížení úmrtnosti a frekvence periprocedurálních komplikací včetně závažných arytmií i nutnosti zavedení intraaortální balonkové kontrapulzace (IABC) během prvních 30 dnů po vzniku AIM.

Druhou prací, která podrobněji hodnotila vliv intravenózní beta-blokády před PPTCA, byla analýza databáze velké, prospektivní, multicentrické, randomizované studie mechanické perfuze u AIM, studie CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications)⁽²⁸⁾. Pacientům bylo před intervencí doporučeno (nikoliv randomizovaně) IV podání metoprololu v dávce 5 mg během 2 minut, a dále 5 mg IV každých 5 minut až do 3 dávek, celkově tedy 15 mg. BB dostalo 1 136 pacientů (54,5 %) a 946 (45,5 %) BB nedostalo. Třicetidenní mortalita byla ve skupině léčených oproti ostatním významně nižší (1,5 % vs. 2,8 %, $p = 0,03$). Efekt byl ale omezen pouze na pacienty, kteří před přijetím BB dlouhodobě neužívali⁽²⁹⁾. Oproti tomu u pacientů, kteří BB před přijetím užívali, ke zlepšení mortality podáním IV BB před PPTCA nedošlo. Podobně došlo pouze u pacientů, kteří před přijetím neužívali BB, ke zlepšení ejekční frakce levé komory při kontrole za 7 měsíců od prvního přijetí. Tedy překvapujícím zjištěním bylo, že nemocní léčení chronicky BB již před vznikem AIM neměli z dalšího IV podání před PPTCA žádný profit. Zda to souvisí s alterací myokardiální exprese betaadrenoreceptorů^(30, 31, 32), bude vyžadovat další zkoumání.

Mechanismy, kterými IV podání BB před PPTCA příznivě ovlivňuje průběh a prognózu nemocných s AIM, zřejmě zatím nejsou zcela detailně prozkoumány, neboť se při rozboru této studie ukázalo, že zde na rozdíl od zmíněné předchozí analýzy studie PAMI⁽²⁷⁾, IV podání

BB nevedlo ke snížení výskytu závažných periprocedurálních arytmií, ani k menší nutnosti zavedení IABC. Nejpravděpodobnějším vysvětlením se jeví zmenšení rozsahu myokardiální nekrózy, jak již naznačily dřívější pozorování^(33, 34), přičemž v obou studiích nebyly zřejmě soubory zcela srovnatelné po stránce rozsahu úvodního AIM.

I když zatím postrádáme definitivní potvrzení randomizovanými studiemi, jsou tyto výsledky velmi nadějně a měly by se stát již nyní podnětem pro léčebné postupy v této oblasti.

C) Přednemocniční podání BB u AIM

V naší republice prosazovaly zajímavou koncepci práce Fejfar a spol.⁽³⁵⁾, kteří doporučovali podávání BB samotnými pacienty při bolestech na hrudníku charakteru možného vznikajícího AIM – tedy zahájit léčbu BB v co možná nejčasnějším stadiu AIM. Indikovaní měli být nemocní s již prodělaným AIM, kteří měli mít k dispozici pohotovostní BB v tabletách, konkrétně Trimepranol v dávce 40 mg. Výchozí myšlenkou bylo z experimentu na zvířecích modelech zjištěné zvýšení fibrilačního prahu po podání BB⁽³⁶⁾, což mělo podstatně snížit riziko náhlé srdeční smrti. BB byl ještě doplněn k tomuto pohotovostnímu podání tabletou Diazepam v dávce 10 mg k potlačení anxiety nemocných, v druhé fázi práce byl Diazepam nahrazen 1 mg flunitrazepamu a navíc přidána tbl 50 mg tramadolu jako analgetika.

Tento program nebyl přijat odbornou veřejností bez námitek. Spekulovalo se o tom, že u celé řady pacientů, především s rozsáhlejšími infarkty, může vyvolat paušální podání BB samotným nemocným nežádoucí hypotenzi, u jiných, především s AIM dolní stěny, pak závažné bradykardie, což by v obou případech mohlo vést ke zhoršení prognózy nemocných.

Klinické ověření tohoto postupu probíhající v Institutu klinické a experimentální medicíny v devadesátých letech, které mělo tyto námitky vyvrátit, skončilo nakonec rozčarováním. V souboru 246 nemocných s prodělaným AIM během jednoho roku použilo doma před příchodem lékaře tuto léčbu celkem 26 pacientů (10 %). Avšak pouze 5 (2 %) z nich skutečně mělo recidivu AIM, tedy tato léčba zůstala omezena jen na malou skupinu nemocných⁽³⁷⁾. Navíc se během doby staly BB základními léky AP i sekundární prevence po AIM, a tak další podávání BB u těchto nemocných ztratilo oprávnění. Významným faktorem omezujícím tento postup byl i rozvoj sítě rychlé záchranné pomoci (RZP), kde dojezdový čas bývá obvykle podstatně kratší než účinné působení perorálních BB. Svoji roli sehrál i postupný přesun hospitalizační léčby z AIM již do stadia

nestabilní AP včetně koronarografie a časné intervence. A tak díky všem těmto faktorům nakonec původně velmi slibný Fejfarův projekt postupně upadl v zapomnění.

Přesto v oficiálních doporučeních pro přednemocniční zahájení léčby BB zůstalo místo, ale jen ve formě IV aplikace. Je to zvláště vhodné u nemocných se sinusovou tachykardií a hypertenzí, ovšem jejich podání musí indikovat lékař při bedlivém posouzení klinického stavu a pečlivém vyloučení kontraindikací.

Kontraindikace a doporučený postup intravenózní aplikace BB

Kontraindikace IV léčby BB jsou prakticky shodné s jeho perorálním podáváním, jen je nutné daleko pečlivěji monitorování klinického stavu nemocného včetně EKG křivky a TK.

IV léčbu BB není vhodné zahajovat u nemocných s klinickými známkami srdečního selhání, pokud není hlavní příčinou srdečního selhání tachykardie či tachyarytmie, při srdeční frekvenci < 60/min, TK < 100 mmHg, PQ intervalu > 0,24 s, poruchách nitrokomorového vedení a AV blokádách druhého nebo třetího stupně. Nekardiálními kontraindikacemi jsou bronchiální astma a pokročilá chronická obstrukční choroba bronchopulmonální. Pouze relativními kontraindikacemi jsou těhotenství, rozkolísaný diabetes mellitus a ischemická choroba tepen dolních končetin.

Léčbu se doporučuje zahájit IV podaným bolusem metoprololu ve třech dávkách po 5 mg. Po každé dávce je vhodné 2–5 minut počkat, zda systolický TK nepoklesne pod 100 mmHg nebo tepová frekvence pod 50/min. – v tomto případě je nutné další IV podávání ukončit. Pokud po této celkové IV dávce 15 mg je nemocný hemodynamicky stabilní, pokračujeme po dalších 15 minutách perorálním podáváním BB.

Alternativou je infuzní aplikace kardi selektivního BB esmololu, který má velmi krátký biologický poločas (kolem 9 minut), ovšem rozsáhlejší studie u AIM dosud nebyly provedeny.

Závěr

BB se postupně staly nedílnou léčbou AIM ve všech jeho stádiích včetně dlouhodobého podávání v rámci sekundární prevence. Přesto příznivého efektu BB zde stále není v plném rozsahu využíváno. Při pečlivé indikaci jejich IV podání v nejčasnější fázi AIM lze zvláště v kombinaci s následnou časnou koronární intervencí očekávat další významné zlepšení prognózy nemocných.

Literatura

- Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor-blocking compound (Nethalide). *Lancet* 1962; 2: 311–314.
- Anonymous. Propranolol in angina and arrhythmias. *Drug Therapeut Bull* 1965; 3: 75–76.
- Hamer J, Grandjean T, Melendez L, Sowton GE. Effect of propranolol (inalderal) on exercise tolerance in angina pectoris. *Br Heart J* 1966; 28: 414–418.
- Prichard BN, Gillam PM. Propranolol in hypertension. *Am J Cardiol* 1966; 18: 387–393.
- Elvas L, Gursoy S, Brugada J, et al. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia: A review. *Can J Cardiol* 1994; 10: 342–348.
- Balser JR, Martinez EA, Winters BD, et al. Beta-adrenergic blockade accelerates conversion of postoperative supraventricular tachyarrhythmias. *Anesthesiology* 1998; 89: 1052–1059.
- Steinbeck G, Andersen D, Bach P, et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with beta-blocker therapy in patients with symptomatic sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992; 327: 987–992.
- Kennedy HL, Brooks AH, Bergstrand R, et al. Beta-blocker therapy in the cardiac arrhythmia suppression trial: CAST Investigators. *Am J Cardiol* 1994; 74: 674–680.
- Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022–1036.
- Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I. Prolongation of survival in congestive cardiomyopathy by beta-receptor blockade. *Lancet* 1979; i: 1374–1376.
- Held PH, Yusuf S. Effect of beta-blockers and calcium channel blockers in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14, Suppl. F: 18–25.
- Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, et al. Diabetic patients and beta blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11: 43–50.
- Garg R, Yusuf S, Friedman LM. Role of beta-blockers in prevention of sudden death In: Josephson, M. E. (Ed.): *Sudden Cardiac Death*. Boston, Blackwell 1993; 247–267.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Betablockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Progr Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335–371.
- Peters RW, Muller JF, Goldstein G, et al. Propranolol and the morning increase in the frequency of sudden death (BHAT study). *Am J Cardiol* 1989; 63: 1518–1520.
- Chadda K, Goldstein S, Byington R, Curb JD. Effect of propranolol after acute myocardial infarction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73: 503–510.
- Biossel JP, Leizorovicz A, Picolet H, Peynieux JC, for the APSI Investigators. Secondary prevention after high risk acute myocardial infarction with low-dose acebutolol. *Am J Cardiol* 1996; 251–260.
- Otterstad JE, Ford I. The effect of carvedilol in patients with impaired left ventricular systolic function following an acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2000; 4: 501–403.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7–13.
- Špinar J, Špinarova L. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání 2001–2003. *Vnitř Lék* 2004; 50: 187–196.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988; 260: 2088–2093.
- ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 57–66.
- Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 407–416.
- Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 318: 1730–1737.
- Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation* 1991; 83: 422–437.
- Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 634–640.
- Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 655–660.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346: 957–966.
- Halkin A, Grines CL, Cox DA, et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1780–1787.
- Golf S, Hansson V. Effects of beta blocking agents on the density of beta adrenoceptors and adenylate cyclase response in human myocardium: intrinsic sympathomimetic activity favours receptor upregulation. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 637–644.
- Michel MC, Pingsmann A, Beckeringh JJ, et al. Selective regulation of beta 1- and beta 2-adrenoceptors in the human heart by chronic beta-adrenoceptor antagonist treatment. *Br J Pharmacol* 1988; 94: 685–692.
- Spyrou N, Rosen SD, Fath-Ordoubadi F, et al. Myocardial beta-adrenoceptor density one month after acute myocardial infarction predicts left ventricular volumes at six months. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1216–1224.
- Hammerman H, Kliner RA, Briggs LL, Braunwald E. Enhancement of salvage of reperfused myocardium by early beta-adrenergic blockade (timolol). *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1438–1443.
- Lange R, Kloner RA, Braunwald E. First ultra-short-acting beta-adrenergic blocking agent: its effect on size and segmental wall dynamics of reperfused myocardial infarcts in dogs. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1759–1767.
- Fejfar Z, Vrána M, Horák O, et al. Prevention of sudden death in acute myocardial ischemia. *Czechoslovak Med* 1980; 3: 28–35.
- Vrána M, Fejfar Z, Netušil M, et al. Stimulation threshold studies and effect of antiarrhythmic drugs. *Basic Res Cardiol* 1978; 73: 618–626.
- Fejfar Z, Horák O, Lánská V, a spol. Náhlá koronární smrt II. *Bull Sdruž Prakt Lék* 1994; 4: 16–19.