



Původní sdělení | Original research article

Vyšší dávky diuretik korelují se závažností srdečního selhání a s renální dysfunkcí a nesnižují mortalitu ani počty rehospitalizací pro akutní dekompenzaci srdečního selhání; údaje z registru AHEAD

(Increased dose of diuretics correlates with severity of heart failure and renal dysfunction and does not lead to reduction of mortality and rehospitalizations due to acute decompensation of heart failure; data from AHEAD registry)

Marie Pavlušová^{a,b,1}, Roman Miklík^{a,b,1}, Radim Špaček^c, Klára Benešová^d, Kamil Zeman^c, Alain Cohen-Solal^{e,f,g}, Alexandre Mebazaa^{e,f,h}, Simona Littnerová^d, Marián Felšöci^a, Ludmila Pohludková^c, Ladislav Dušek^d, Lenka Špinarováⁱ, Jiří Vítovecⁱ, Jindřich Špinar^{a,b}, Jiří Jarkovský^d, Jiří Pařenica^{a,b} jménem GREAT Network

^a Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Brno, Česká republika

^b Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^c Interní oddělení, Nemocnice ve Frýdku-Místku, Frýdek-Místek, Česká republika

^d Institut biostatistiky a analýz, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

^e UMR-S 942 INSERM, Lariboisière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paříž, Francie

^f Paris Diderot University, Sorbonne Paris Cité, Paříž, Francie

^g Department of Cardiology, Lariboisière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paříž, Francie

^h Department of Anaesthesiology and Critical Care, Lariboisière Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paříž, Francie

ⁱ Interní kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Brno, Česká republika

¹ Tito autoři se na vypracování tohoto článku podíleli stejným dílem.

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 19. 9. 2017

Přijat: 29. 9. 2017

Dostupný online: 2. 11. 2017

Klíčová slova:

AHEAD

Akutní srdeční selhání

Diuretikum

Furosemid

Mortalita

Opakovaná hospitalizace

SOUHRN

Kontext: Diuretika jsou doporučena ke kontrole symptomů kongesce a retence tekutin u pacientů se srdečním selháním, ale jejich vliv doposud nebyl zkoumán v randomizovaných klinických studiích. Existují konfliktní data o možném pozitivním a negativním účinku v závislosti na dávce kličkového diuretika. Cílem naší analýzy je vyhodnotit, zda by relativně malé zvýšení dávky furosemidu mohlo snížit výskyt rehospitalizací pro akutní dekompenzaci a/nebo celkovou mortalitu.

Metody a výsledky: Celkem jsme vyhodnotili 1 119 pacientů přijatých pro akutní dekompenzaci srdečního selhání, kteří byli propuštěni do domácího ošetřování ve stabilizovaném stavu. Všichni přeživší pacienti byli sledováni po dobu nejméně dvou let. Primárním cílovým ukazatelem byla kombinace opakované hospitalizace pro akutní srdeční selhání a celkové mortality. Primární analýza prokázala významné rozdíly v charakteristikách a prognóze mezi pacienty, kteří nemuseli užívat žádná kličková diuretika, a těmi, jimž bylo nutno podávat furosemid v dávce > 125 mg. Srovnali jsme proto skupinu pacientů užívajících furosemid v nízkých dávkách (10–40 mg) se skupinou užívajících pouze vysoké dávky furosemidu (41–125 mg). Vyšší dávka diu-

retika korelovala se závažností onemocnění (nižší systolický krevní tlak, NYHA III, nižší ejekční frakce levé komory, vyšší hodnoty kreatininu). Dlouhodobě byly mortalita a počty opakovaných hospitalizací nižší ve skupině s nižšími dávkami diuretik ($p = 0,037$, resp. $p = 0,036$), avšak po adjustaci párováním podle propensity skóre (propensity score matching) byla incidence primárního cílového ukazatele v obou skupinách srovnatelná.

Závěr: Dávka kličkového diuretika doporučená pacientům s akutním srdečním selháním při jejich propuštění z nemocnice koreluje se závažností srdečního selhání. Vyšší dávka furosemidu (41–125 mg) ve srovnání s nižší dávkou (10–40 mg) má po adjustaci obou skupin pacientů pomocí propensity skóre neutrální vliv na výskyt kombinovaného cílového ukazatele mortality a/nebo rehospitalizací pro akutní dekompenzaci srdečního selhání. V žádném případě tato relativně vyšší dávka neměla pozitivní účinky na snížení rizika rehospitalizací/mortality.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Background: Diuretics are being used to reduce symptoms of congestion and fluid retention in heart failure patients but their effect has not been studied in randomized clinical trials. The data about positive or negative effect of loop diuretics depending on their dose is conflicting and controversial. The aim of this analysis is to evaluate whether the relatively small increase in the dose of furosemide can reduce the incidence of readmissions for acute heart failure decompensation and/or total mortality.

Methods and results: We evaluated a total of 1119 patients admitted for ADHF who were discharged from the hospital back home in a stable condition. All surviving patients were followed up for at least two years. The primary endpoint was a combination of hospital readmissions for acute heart failure and overall mortality. The primary analysis showed significantly different characteristics and prognosis of patients who did not require any loop diuretic and those requiring furosemide dose >125 mg. Therefore, we compared a group of patients with low-dose furosemide (10–40 mg) with a group of patients with high-dose furosemide (41–125 mg) only. The higher dose of diuretics correlated well with disease severity (lower systolic blood pressure, more frequent chronic exertional dyspnea NYHA III, lower left ventricular ejection fraction, increased creatinine levels). Long-term mortality and the number of rehospitalizations were lower in the low-dose diuretic group ($p = 0,037$ and $p = 0,036$, respectively) but after adjustment using the propensity score matching the incidence of the primary endpoint was comparable in both groups.

Conclusion: The dose of a loop diuretic recommended to patients with acute heart failure at hospital discharge correlates well with the severity of heart failure. When comparing the groups of patients with a higher dose of furosemide (41–125 mg) and a lower dose of furosemide (10–40 mg) we found that after adjustment using propensity score matching the higher dose of loop diuretic had a neutral effect on the incidence of the composite endpoint of overall mortality and/or readmission for ADHF.

Keywords:

Acute heart failure
AHEAD
Diuretic
Furosemide
Mortality
Rehospitalization

Úvod

Prognóza pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání (acute heart failure, AHF) je závažná, nemocniční mortalita se pohybuje v rozmezí od 4 % do 12,7 % [1–4] a udávaná roční úmrtnost neselektované populace dosahuje téměř 33 % [5]. Chronická dušnost, nízká funkční kapacita a opakované rehospitalizace pro akutní dekompenzace patří mezi faktory, které výrazně zhoršují kvalitu života pacientů se srdečním selháním a zároveň navyšují náklady na jejich léčbu [6]. Při srdečním selhání diuretika účinně tlumí symptomy dušnosti a regulují retenci tekutin [7]. Faris a spol. prokázali, že léčba diuretiky u pacientů s chronickým srdečním selháním snížila riziko progresu onemocnění a zlepšila jejich funkční kapacitu [8]. Metaanalýza malých, placebem kontrolovaných studií prokázala snížení mortality i rizika rehospitalizací u pacientů užívajících kličková diuretika [8]. V klinické praxi je non-compliance pacientů k léčbě diuretiky příčinou nejméně 4 % rehospitalizací pro akutní dekompenzaci srdečního selhání (acute decompensation of heart failure, ADHF) [9]. Furosemid odstraňuje z těla volnou vodu a sodík, uvolňováním prostaglandinů vyvolává venodilataci, a snižuje tak tlak v pravé síni i tlak v zaklínění [9,10]. Na druhé straně mohou kličková diuretika aktivovat systém renin-angiotensin-aldosteron i sympatický nervový systém, přičemž v obou případech bylo

prokázáno, že souvisí s progresí srdečního selhání [10,11]. Několik studií rovněž prokázalo, že vysoké dávky kličkových diuretik, zvláště furosemidu, jsou spojeny se zvýšeným rizikem úmrtí, progresí srdečního selhání i hospitalizacemi pro ADHF [12–16]. V nedávno publikované práci sice Pelligrini a spol. zjistili, že na základě předepisování vyšších dávek diuretik lze vyhledávat pacienty s pokročilým srdečním selháním a městnáním, ale multivariantní analýza zahrnující i hodnoty natriuretických peptidů a echokardiografické známky městnání neprokázala, že by vysoké dávky diuretik byly nezávislým prediktorem mortality a opakovaných hospitalizací pro akutní srdeční selhání [17].

Jednou z hlavních limitací těchto studií je, že do analýzy byli zahrnuti nesrovnatelní pacienti – na jedné straně pacienti bez nutnosti chronické léčby kličkovými diuretiky a na druhé straně pacienti s diuretickou rezistencí a nutností podání dávek nad 125 mg furosemidu denně. Vzhledem k těmto protichůdným výsledkům jsme vytvořili analýzu s cílem zhodnotit, zda u pacientů se srdečním selháním může relativně vyšší dávka kličkového diuretika vést k redukci počtu rehospitalizací pro ADHF a celkové mortality (primární kombinovaný cílový ukazatel). Sekundárním cílovým ukazatelem bylo posoudit, zda dávka diuretika předepsaná při propuštění pacienta ovlivňuje počty opakovaných hospitalizací pro ADHF a celkovou mortalitu.

Metody

Protokol studie byl v souladu s Helsinskou deklarací a schválen multicentrickou etickou komisí Fakultní nemocnice Brno. Všichni pacienti podepsali písemný informovaný souhlas s účastí ve studii.

Populace ve studii

Do registru Acute Heart Failure Database (AHEAD) byli zařazeni konsektivní pacienti z deseti pracovišť s katetrizačním sálem s nepřetržitým provozem a s centrálně poskytovanou péčí u pacientů s akutními koronárními syndromy (dřívejší označení „AHEAD Main“) [4] a z pěti regionálních pracovišť bez katetrizačního sálu. Do naší subanalýzy byly zařazeny údaje výhradně konsektivních pacientů ze dvou největších pracovišť, a to z Fakultní nemocnice Brno a z Nemocnice ve Frýdku-Místku (první s katetrizačním sálem, druhá bez katetrizačního sálu). Při sledování pacientů se na obou uvedených pracovištích shromažďovaly údaje nejen o celkové mortalitě, ale i o případech opakovaných hospitalizací z kardiovaskulárních příčin (např. ADHF, akutní koronární syndrom, cévní mozková příhoda/transitorní ischemická ataka, arytmie včetně neplánované implantace kardiostimulátorů/implantabilních kardioverterů-defibrilátorů, případně zahájení srdeční resynchronizační léčby, revaskularizace myokardu [perkutánní koronární intervence nebo chirurgická revaskularizace], hypertenzní krize, myokarditida) a o všech dalších opakovaných hospitalizacích z jiných než kardiovaskulárních příčin. Kritéria pro zařazení do databáze se řídila evropskými doporučenými postupy pro léčbu akutního srdečního selhání z roku 2005 [18]. Konečnou diagnózu akutního srdečního selhání stanovoval ošetřující kardiolog; všichni konsektivní pacienti s diagnózou ADHF byli zařazeni do registru. Mezi vylučovací kritéria patřily: známé nebo nově diagnostikované nádorové onemocnění v pokročilém stadiu a nesouhlas s účastí v registru.

Dlouhodobá mortalita byla sledována pomocí centrální databáze hlášení o úmrtí Ministerstva zdravotnictví České republiky. Informace o opakovaných hospitalizacích pacientů zařazených do registru byly získávány z nemocničních informačních systémů, prostřednictvím ambulantních kontrol nebo telefonickým kontaktem. Konečnou diagnózu vedoucí k rehospitalizaci posoudili a potvrdili dva zkušení kardiologové.

Z celkového počtu 1 274 pacientů jsme vyloučili 31, kteří byli resuscitováni ještě před hospitalizací, 13 s masivní plicní embolií a pravostranným srdečním selháním a 111 pacientů, kteří zemřeli v nemocnici nebo byli převezeni do jiného zdravotnického zařízení. Nakonec jsme do analýzy zařadili údaje o 1 119 pacientech, kteří byli z nemocnice propuštěni ve stabilizovaném stavu; u všech z nich byly k dispozici záznamy o dávkách diuretik i o medikaci při propuštění.

Výsledek studie

Primárním cílovým ukazatelem byly rehospitalizace pro AHF a/nebo celková mortalita během dlouhodobého sledování s mediánem délky 42,9 měsíce (5.–95. percentil – 1,4; 81,1 měsíce), u přeživších pacientů po dobu nejméně dvou let. Sekundárním cílovým ukazatelem byly opakované hospitalizace pro AHF a samotná celková mortalita.

Statistická analýza

Pro analýzu byla použita standardní deskriptivní statistika: absolutní a relativní frekvence pro kategorické proměnné a medián s 5.–95. percentilem pro spojité proměnné.

Na základě primární analýzy přežívání pacientů podle užívané dávky furosemidu (žádná, 10–20 mg, 21–40 mg, 41–60 mg, 61–80 mg, 81–125 mg a > 125 mg; rozmezí dávek bylo zvoleno vzhledem k běžně dostupným tabletám furosemidu 40 mg a 125 mg, které lze půlit nebo čtvrtit, obr. 1) jsme rozdělili pacienty do čtyř skupin: 1 – bez nutnosti užívání furosemidu, 2 – skupina s nízkými dávkami diuretik (furosemid v dávkách 10–40 mg), 3 – skupina s vysokými dávkami diuretik (furosemid v dávkách 41–125 mg) a 4 – skupina s velmi vysokými dávkami diuretik (furosemid v dávkách > 125 mg).

Rozdíly v charakteristikách pacientů podle dávek diuretik jsme hodnotili pomocí Fisherova přesného testu pro kategorické proměnné a Mannova–Whitneyho U testu nebo Kruskalova–Wallisova testu pro srovnání tří skupin v případě spojitéch proměnných. Protože se charakteristiky pacientů, a tedy i jejich prognóza mezi skupinami naprosto lišily, vyloučili jsme z další analýzy pacienty, kteří nemuseli užívat kličková diuretika nebo užívali furosemid ve vysokých dávkách, a srovnávali jsme pouze pacienty užívající furosemid v dávkách 10–40 mg oproti dávkám 41–125 mg. Metodou párování podle propensity skóre za použití logistické regrese jsme získali vyrovnaný soubor údajů pacientů s nízkými a vysokými dávkami diuretik. Model logistické regrese byl vytvořen pomocí Waldova testu se zpětným výběrem. Ze 17 proměnných považovaných z hlediska prognózy podle předchozích výsledků za významné [19,20] (ejekční frakce levé komory [EFLK], systolický krevní tlak, pohlaví, věk, diastolický krevní tlak, clearance kreatininu, ischemická choroba srdeční, kardiogenní šok, srdeční frekvence, užívání inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu [ACEI]/blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II, provedení perkutánní koronární intervence [PCI] a/nebo aortokoronárního bypassu [CABG] v anamnéze, implantace kardiostimulátoru/implantabilního kardioverteru-defibrilátoru [ICD] nebo srdeční resynchronizační léčba [SRL], diabetes mellitus, hypertenze, chronické srdeční selhání NYHA III nebo IV, index tělesné hmotnosti a otoky dolních končetin), šest neredundantních proměnných bylo vybráno zpětnou selekcí (EFLK, pohlaví, věk, clearance kreatininu, ischemická choroba srdeční, pokročilé srdeční selhání s NYHA III nebo IV). Hodnoty natriuretických peptidů nebyly součástí analýzy, protože natriuretický peptid typu B (BNP) a/nebo N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) byly stanovovány u méně než poloviny pacientů.

Ke zjištění dlouhodobé mortality a incidence kombinovaných cílových ukazatelů za použití cenzorovaných údajů byl použit Kaplanův–Meierův odhad funkce přežití. Rozdíly v mortalitě mezi skupinami pacientů se stanovovaly pomocí log-rank testu. Pro výpočet procenta rehospitalizací byla s ohledem na „konkurující si“ rizikové příhody použita hodnota kumulativní incidence.

Změny v dávkách diuretik během sledování jsme hodnotili pomocí záznamů o dávkách furosemidu užívaných jeden rok a pět let po propuštění. Pokud nebyl údaj

Tabulka 1 – Srovnání charakteristik pacientů podle dávky furosemidu podávané při propuštění z nemocnice; pacienti rozdělení do tří skupin – bez furosemidu, s furosemidem v dávkách 10–125 mg a s furosemidem v dávkách > 125 mg

	0 mg N = 271	10–125 mg N = 774	> 125 mg N = 74	<i>p</i> ¹	Rozdíl mezi skup. ²
Věk (roky)	73,9 (54,2–89,2)	77,6 (56,1–88,8)	72,0 (48,7–92,3)	< 0,001	a/b/a
Pohlaví – ženy	127 (46,9 %)	377 (48,7 %)	45 (60,8 %)	0,098	
BMI (kg/m ²)	28,2 (21,0–39,8)	27,7 (21,2–40,6)	27,6 (18,8–42,9)	0,724	
Hemodynamické parametry při příjmu					
STK (mm Hg)	150 (90–220)	140 (100–200)	130 (100–180)	< 0,001	a/ab/b
DTK (mm Hg)	85 (53–120)	80 (60–110)	80 (50–100)	0,006	a/ab/b
SF (tepy/min)	91 (53–150)	97 (60–150)	90 (54–120)	0,004	a/b/a
Kardiogenní šok	7 (2,6 %)	5 (0,6 %)	1 (1,4 %)		
Fibrilace síní	78 (28,9 %)	303 (39,2 %)	32 (43,2 %)	0,005	a/b/b
EFLK (%)	50 (25–70)	40 (20–60)	35 (15–64)	< 0,001	a/b/c
Významné údaje z osobní anamnézy					
NYHA – I	68 (25,4 %)	98 (12,7 %)	1 (1,4 %)	< 0,001	a/b/c
– II	171 (63,8 %)	562 (72,8 %)	54 (73,0 %)		
– III	29 (10,8 %)	112 (14,5 %)	19 (25,7 %)		
De-novo srdeční selhání	182 (67,2 %)	329 (42,5 %)	8 (10,8 %)	< 0,001	a/b/c
ICHs	144 (53,1 %)	360 (46,5 %)	34 (45,9 %)	0,159	
Hypertenze	203 (76,0 %)	622 (80,8 %)	64 (86,5 %)	0,088	
Dyslipidemie	56 (81,2 %)	78 (74,3 %)	1 (25,0 %)	0,033	a/ab/b
Diabetes mellitus	115 (42,9 %)	335 (43,5 %)	41 (55,4 %)	0,127	
PCI/CABG v anam.	33 (12,3 %)	131 (17,0 %)	22 (29,7 %)	0,002	a/a/b
PM/ICD/SRL v anam.	25 (9,3 %)	100 (12,9 %)	18 (24,3 %)	0,003	a/a/b
Otoky DK	98 (36,3 %)	420 (54,4 %)	54 (73,0 %)	< 0,001	a/b/c
Laboratorní hodnoty při příjmu					
Kreatinin (μmol/l)	100 (63–212)	101 (64–198)	130 (69–583)	< 0,001	a/ab/b
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	55,0 (23,9–97,1)	52,3 (23,2–91,2)	41,0 (8,2–86,7)	< 0,001	a/ab/b
Sodík (mmol/l)	139 (130–145)	139 (132–145)	138 (125–144)	0,100	
Draslík (mmol/l)	4,2 (3,2–5,4)	4,3 (3,3–5,4)	4,3 (3,1–6,0)	0,155	
Glykemie (mmol/l)	8,1 (5,1–17,4)	7,5 (4,7–16,9)	6,9 (4,8–17,6)	0,139	
Hemoglobin (g/l)	132 (93–159)	131 (91–160)	129 (86–163)	0,224	
BNP (pg/ml) ³	572 (77–3 376)	813 (76–5 000)	1 322 (76–5 000)	0,108	
NT-proBNP (pg/ml) ³	3 602 (242–30 000)	5 750 (962–30 000)	3 991 (285–30 000)	0,167	
Medikace při propuštění					
ACEI/blokátor AT ₁	221 (81,5 %)	667 (86,4 %)	64 (86,5 %)	0,146	
Beta-blokátor	198 (73,1 %)	589 (76,3 %)	54 (73,0 %)	0,508	
Spironolacton	40 (14,8 %)	436 (56,5 %)	46 (62,2 %)	< 0,001	a/b/b
Digoxin	52 (19,2 %)	208 (26,9 %)	31 (41,9 %)	< 0,001	a/b/c
Délka hospitalizace (dny)	8,0 (2,0–17,0)	7,0 (3,0–17,0)	8,0 (2,0–25,0)	0,325	

¹ Hodnota *p* vypočítaná pomocí Fisherova přesného testu nebo Mannova-Whitneyova U testu.² Srovnání skupin. Pokud se skupiny od sebe navzájem statisticky významně liší, vyznačeno jako a/b/c. Pokud jsou skupiny 1 a 2 srovnatelné, ale liší se od skupiny 3, vyznačeno jako a/a/b atd.³ Hodnoty BNP nebo NT-proBNP k dispozici u méně než poloviny pacientů.

Parametry jsou uváděny jako absolutní (relativní) frekvence nebo medián (rozmezí 5.–95. percentil).

ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu; blokátor AT₁ – blokátor receptoru AT₁ pro angiotensin II; BMI – index tělesné hmotnosti; BNP – natriuretický peptid typu B; CABG – aortokoronární bypass; DK – dolní končetiny; DTK – diastolický krevní tlak; EFLK – ejekční frakce levé komory; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; PCI – perkutánní koronární intervence; PM – kardiostimulátor; SF – srdeční frekvence; SRL – srdeční resynchronizační léčba; STK – systolický krevní tlak.

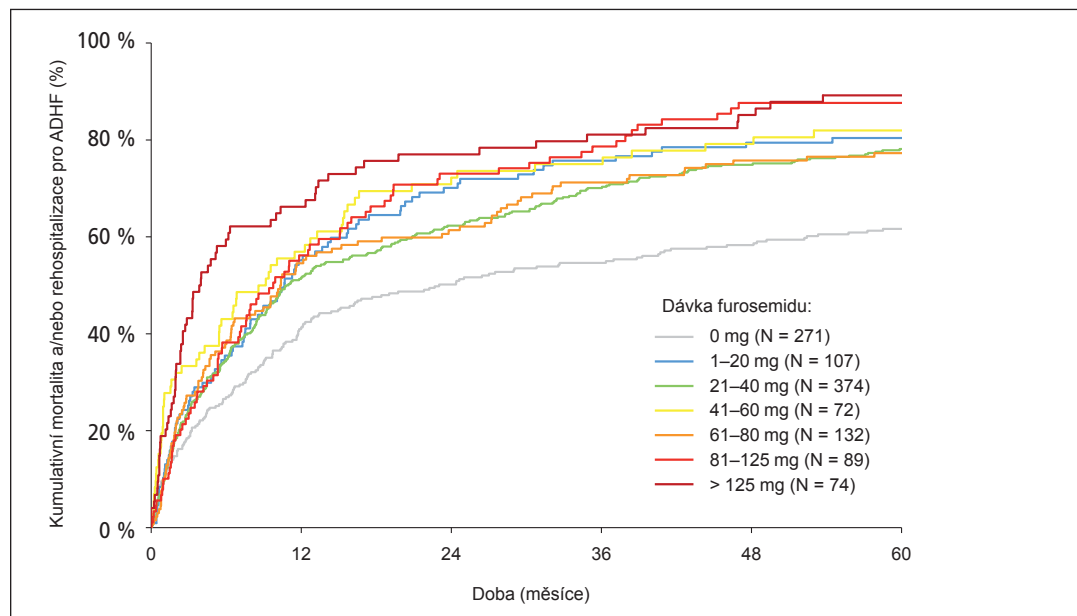
Tabulka 2 – Srovnání charakteristik pacientů podle dávky furosemidu podávané při propuštění pacienta z nemocnice; před (vlevo) párováním podle propensity skóre a po (vpravo) párování podle propensity skóre

	Dávka furosemidu		<i>P</i> ¹	Dávka furosemidu (po párování)		<i>P</i> ¹
	10–40 mg	41–125 mg		10–40 mg	41–125 mg	
	N = 481	N = 293		N = 269	N = 269	
Věk (roky)	78,3 (56,8–88,8)	76,3 (55,9–88,4)	0,063	77,7 (54,8–86,8)	75,5 (55,3–88,4)	0,109
Pohlaví – ženy	261 (54,3 %)	136 (46,4 %)	0,038	125 (46,5 %)	122 (45,4 %)	0,863
BMI (kg/m ²)	27,4 (20,9–38,9)	28,0 (21,4–43,6)	0,056	27,1 (20,7–37,7)	28,1 (21,3–44,1)	0,020
Hemodynamické parametry při příjmu						
STK (mm Hg)	145 (100–210)	140 (105–190)	0,010	140 (100–200)	140 (110–195)	0,128
DTK (mm Hg)	80 (60–120)	80 (60–110)	0,240	80 (60–120)	80 (65–110)	0,309
SF (tepů/min)	97 (60–153)	96 (60–145)	0,606	100 (60–150)	97 (60–145)	0,422
Kardiogenní šok	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	0,246	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)	0,58
Fibrilace síní	185 (38,5 %)	118 (40,3 %)	0,649	104 (38,8 %)	107 (39,8 %)	0,860
EFLK (%)	42 (20–65)	35 (20–60)	< 0,001	37 (20–60)	35 (20–60)	0,556
Významné údaje z osobní anamnézy						
NYHA – I	71 (14,8 %)	27 (9,2 %)	< 0,001	23 (8,6 %)	26 (9,7 %)	0,076
– II	358 (74,6 %)	204 (69,9 %)		207 (77,0 %)	185 (68,8 %)	
– III	51 (10,6 %)	61 (20,9 %)		39 (14,5 %)	58 (21,6 %)	
De-novo srdeční selhání	241 (50,1 %)	88 (30,0 %)	< 0,001	131 (48,7 %)	84 (31,2 %)	< 0,001
ICHS	230 (47,8 %)	130 (44,4 %)	0,373	124 (46,1 %)	117 (43,5 %)	0,603
Hypertenze	378 (78,9 %)	244 (83,8 %)	0,109	211 (78,4 %)	223 (83,2 %)	0,188
Dyslipidemie	58 (76,3 %)	20 (69,0 %)	0,461	27 (73,0 %)	18 (69,2 %)	0,783
Diabetes mellitus	197 (41,1 %)	138 (47,3 %)	0,100	110 (41,0 %)	125 (46,5 %)	0,224
PCI/CABG v anam.	82 (17,1 %)	49 (16,8 %)	0,999	49 (18,2 %)	44 (16,4 %)	0,649
PM/ICD/SRL v anam.	58 (12,1 %)	42 (14,3 %)	0,378	31 (11,5 %)	36 (13,4 %)	0,602
Otoky DK	236 (49,2 %)	184 (63,0 %)	< 0,001	133 (49,6 %)	169 (63,1 %)	0,002
Laboratorní hodnoty při příjmu						
Kreatinin (μmol/l)	99 (63–182)	105 (64–231)	0,018	104 (66–186)	105 (65–231)	0,491
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	53 (25–90)	52 (20–96)	0,143	52 (24–91)	52 (19–94)	0,657
Sodík (mmol/l)	139 (133–145)	139 (131–145)	0,910	139 (133–145)	139 (131–145)	0,850
Draslík (mmol/l)	4,2 (3,3–5,2)	4,3 (3,3–5,6)	0,017	4,3 (3,3–5,2)	4,3 (3,3–5,6)	0,129
Glykemie (mmol/l)	7,5 (4,7–16,3)	7,5 (4,7–18,2)	0,867	7,4 (4,8–16,7)	7,5 (4,7–18,3)	0,785
Hemoglobin (g/l)	132 (91–157)	129 (90–161)	0,150	134 (89–158)	129 (94–162)	0,056
BNP (pg/ml) ²	652 (62–5 215)	1 031 (175–4 897)	0,300	1 176 (67–5 532)	1 061 (175–4 897)	0,914
NT-proBNP (pg/ml) ²	5 793 (1 314–30 000)	5 707 (897–30 000)	0,845	5 494 (1 622–30 000)	5 889 (888–30 000)	0,703
Medikace při propuštění						
ACEI/blokátor AT ₁	416 (86,8 %)	251 (85,7 %)	0,666	236 (87,7 %)	232 (86,2 %)	0,701
Beta-blokátor	365 (76,2 %)	224 (76,5 %)	0,999	211 (78,4 %)	208 (77,3 %)	0,835
Spironolacton	261 (54,5 %)	175 (59,7 %)	0,156	162 (60,2 %)	164 (61,0 %)	0,930
Digoxin	128 (26,7 %)	80 (27,3 %)	0,868	72 (26,8 %)	72 (26,8 %)	0,999
Délka hospitalizace (dny)	7,0 (3,0–16,0)	8,0 (3,0–18,0)	0,001	7,0 (3,0–17,0)	8,0 (3,0–8,0)	0,018
PCI do 30 dnů	32 (6,7 %)	12 (4,1 %)	0,152	15 (5,6 %)	12 (4,5 %)	0,694
CABG do 30 dnů	7 (1,5 %)	2 (0,7 %)	0,495	4 (1,5 %)	2 (0,7 %)	0,686
SRL a/nebo ICD do 30 dnů	2 (0,4 %)	3 (1,0 %)	0,373	1 (0,4 %)	2 (0,7 %)	0,999

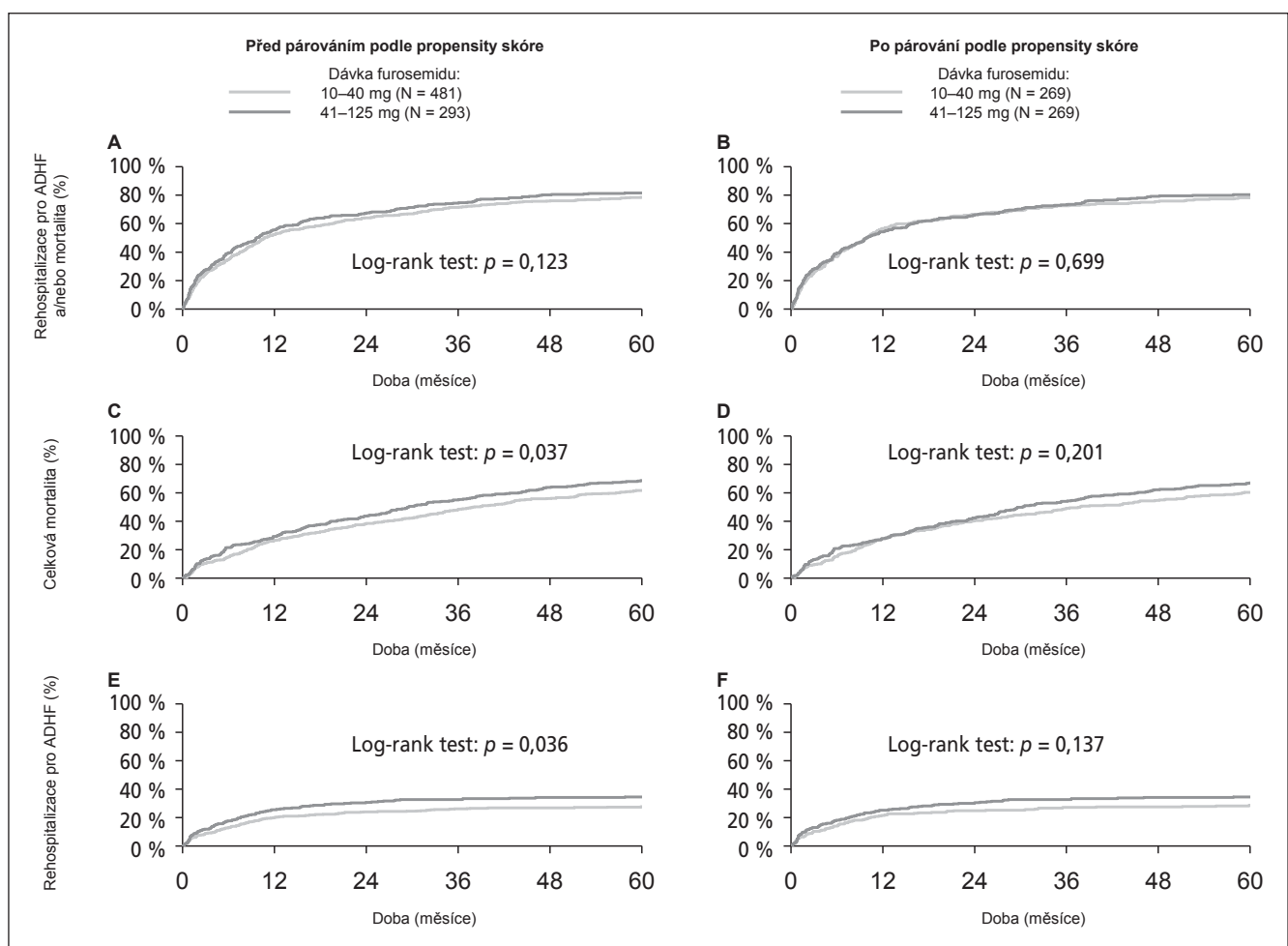
¹ Hodnota *p* vypočítaná pomocí Fisherova přesného testu nebo Mannova–Whitneyova U testu.² Hodnoty BNP nebo NT-proBNP k dispozici u méně než poloviny pacientů.

Parametry jsou uváděny jako absolutní (relativní) frekvence nebo medián (rozmezí 5.–95. percentil).

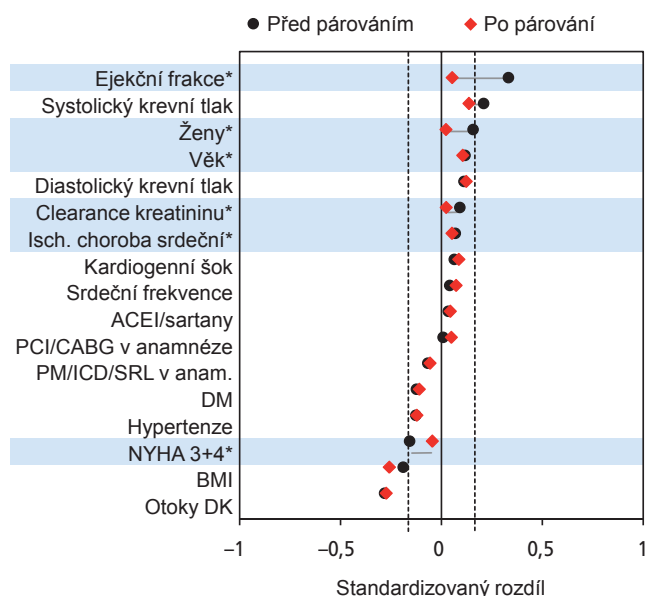
ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu; blokátor AT₁ – blokátor receptoru AT₁ pro angiotensin II; BMI – index tělesné hmotnosti; BNP – natriuretický peptid typu B; CABG – aortokoronární bypass; DK – dolní končetiny; DTK – diastolický krevní tlak; EFLK – ejekční frakce levé komory; eGFR – odhadovaná glomerulární filtrace; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; PCI – perkutánní koronární intervence; PM – kardiostimulátor; SF – srdeční frekvence; SRL – srdeční resynchronizační léčba; STK – systolický krevní tlak.



Obr. 1 – Kumulativní mortalita/rehospitalizace pro ADHF (%) (Kaplanovy–Meierovy křivky) v závislosti na dávce furosemidu při propuštění. ADHF – akutní dekompenzace srdečního selhání (acute decompensation of heart failure).



Obr. 2 – Rehospitalizace pro ADHF a/nebo mortalita (%) (Kaplanovy–Meierovy křivky) před párováním (A) a po párování podle propensity skóre (B); mortalita (%) (Kaplanovy–Meierovy křivky) před párováním (C) a po párování podle propensity skóre (D); rehospitalizace pro ADHF (%) (Kaplanovy–Meierovy křivky) v kumulativní incidenci před párováním (E) a po párování podle propensity skóre (F).



* Šest neredundantních proměnných zvolených zpětnou selekcí a použitých v párování podle propensity skóre.

Obr. 3 – Standardizované rozdíly v charakteristikách pacientů před párováním a po párování podle propensity skóre v závislosti na podávané dávce furosemidu. ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu; BMI – index tělesné hmotnosti; CABG – aortokoronární bypass; DK – dolní končetiny; DM – diabetes mellitus; ICD – implantabilní kardioverter-defibrilátor; PCI – perkutánní koronární intervence; PM – pacemaker; SRL – srdeční resynchronizační léčba.

o dávce po pěti letech k dispozici, použili jsme poslední známou hodnotu.

Pro všechny analýzy jsme stanovili jako hodnotu statistické významnosti $\alpha = 0,05$. Analýzy údajů se prováděly s použitím softwaru IBM SPSS v21 (SPSS, Chicago, IL, USA) a R v2.12.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vídeň, Rakousko) s nenáhodnou stratifikací a párováním podle propensity skóre.

Výsledky

Celkem jsme analyzovali údaje 1 119 pacientů. Původně jsme pacienty rozdělili podle denní dávky kličkového diuretika (furosemidu) do sedmi skupin (0 mg, 10–20 mg, 21–40 mg, 41–60 mg, 61–80 mg, 81–125 mg a > 125 mg) a vynesli Kaplanovy–Meierovy kumulativní křivky celkové mortality a/nebo rehospitalizací pro ADHF (obr. 1). Zjistili jsme, že v prvních 12–24 měsících sledování měli pacienti užívající furosemid v dávkách nad 125 mg ($n = 74$) významně horší prognózu (incidence primárního kombinovaného cílového ukazatele po jednom roce byla 66,2 % [95% CI 55,4–77,0 %]), zatímco prognóza pacientů, kteří furosemid vůbec neužívali ($n = 271$), byla výrazně lepší (incidence primárního kombinovaného cílového ukazatele po jednom roce byla 41,3 % [95% CI 35,5–47,2 %]; skupina bez furosemidu versus skupina s furosemidem > 125 mg; $p < 0,001$).

Protože zamýšlená analýza měla za cíl srovnat, zda by mírné zvýšení dávky furosemidu mohlo ovlivnit výskyt rehospitalizací pro ADHF, a tím i mortalitu, byli z finální analýzy vyloučeni pacienti bez nutnosti léčby furosemidem a zároveň i pacienti s dávkou furosemidu > 125 mg. Nedá se totiž předpokládat, že by námi použitá statistická metoda mohla správně srovnat tak rozdílné skupiny pacientů, jako jsou pacienti bez kličkového diuretika, s těmi, kteří vyžadují více než 125 mg furosemidu – viz tabulku 1.

Pacienty užívající furosemid v dávkách 10–125 mg jsme rozdělili do dvou skupin: skupina s nízkými dávkami diuretik (10–40 mg denně, $n = 481$) a skupina s vysokými dávkami diuretik (41–125 mg denně, $n = 293$). Výsledky srovnání vstupních charakteristik obou skupin ukazuje tabulka 2 (levý sloupec). Pacienti užívající vyšší dávky diuretik při propuštění byli častěji muži (53,6 % vs. 45,7 %; $p = 0,038$), měli nižší systolický krevní tlak (140 vs. 145 mm Hg; $p = 0,01$), častěji u nich byla přítomna dušnost NYHA III a méně často NYHA I a II ($p < 0,001$), méně často u nich bylo nově diagnostikováno AHF (30 % vs. 50,1 %; $p < 0,001$), měli nižší hodnotu mediánu EFLK (35 % vs. 42 %; $p < 0,001$) a mírně vyšší hodnoty kreatininu (105,5 $\mu\text{mol/l}$ vs. 99,0 $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,018$), ale srovnatelné vypočtené hodnoty kreatininu při příjmu. Hodnoty natriuretických peptidů stanovené při příjmu byly k dispozici u méně než poloviny pacientů a hodnoty jejich mediánu poukazující na závažnost srdečního selhání byly v obou skupinách srovnatelné. Při příjmu byla skupina s vyššími dávkami častěji chronicky léčena diuretiky (74,7 % vs. 56,9 %; $p < 0,001$) a spironolactonem (21,1 % vs. 13,3 %; $p = 0,006$), zatímco při propuštění nebyl mezi oběma skupinami v předepsaných léčích na srdeční selhání (beta-blokátory, spironolacton, ACEI/blokátor receptoru AT_1 pro angiotensin II a digoxin) žádný rozdíl. Pacienti užívající při propuštění vyšší dávky furosemidu strávili v nemocnici delší dobu (medián 8 vs. 7 dní; $p = 0,001$). U obou skupin byl do 30 dnů po propuštění proveden podobný počet revaskularizačních výkonů na koronárních tepnách a implantací kardiostimulátoru a/nebo ICD; podobné byly i počty SRL.

Výskyt primárního cílového ukazatele – celkové mortality a/nebo rehospitalizací pro ADHF – se mezi oběma skupinami nelišil (Kaplanovy–Meierovy křivky, obr. 2A). Tento výsledek potvrdilo (obr. 2B) i párování pomocí propensity skóre s cílem vytvořit vyvážený soubor údajů pacientů užívajících nižší a vyšší dávky diuretik (tabulka 2, pravý sloupec, obr. 3, $p = 0,699$). Při kontrole po jednom roce byla incidence primárního cílového ukazatele 52,4 % ve skupině s nízkými dávkami a 55,6 % ve skupině s vyššími dávkami, po párování se jednalo o hodnoty 56,5 %, resp. 54,3 %.

Dlouhodobá mortalita byla sice ve skupině s nízkými dávkami furosemidu nižší ($p = 0,037$; obr. 2C), ale po párování podle propensity skóre jsme mezi skupinami nenalezli žádný statisticky významný rozdíl ($p = 0,201$; obr. 2D). Celková mortalita po jednom roce dosáhla hodnot 26,4 % ve skupině s nízkými dávkami a 29,4 % ve skupině s vysokými dávkami; po párování byly tyto hodnoty 27,9 %, resp. 27,9 %.

Rovněž počet rehospitalizací pro ADHF během dlouhodobého sledování byl ve skupině s nízkými dávkami sice nižší než ve skupině s vysokými dávkami ($p = 0,036$; obr. 2E), ale po párování již nebyl rozdíl mezi skupinami statisticky významný ($p = 0,137$; obr. 2F). Jednoroční incidence rehospitalizací pro ADHF dosáhla ve skupině s nižšími dávkami

hodnoty 20,2 % a ve skupině s vyššími dávkami 25,6 %; po párování se jednalo o hodnoty 21,6 %, resp. 25,3 %.

Ve snaze posoudit potenciální vliv změn v dávkování diuretika během sledování jsme porovnali dávky furosemidu při propuštění s dávkami jeden rok a pět let po propuštění z nemocnice (případně s poslední známou dávkou). Ve skupině s nízkými dávkami byla průměrná dávka furosemidu při propuštění 36,1 mg, po jednom roce 36,6 mg, a po pěti letech 52,6 mg denně ($p = 0,168$, resp. $p = 0,059$). Ve skupině s vysokými dávkami byla průměrná dávka furosemidu při propuštění 81,2 mg, po jednom roce 82,6 mg a po pěti letech 80,8 mg denně ($p = 0,281$, resp. $p = 0,136$).

Diskuse

Z naší práce vyplynulo několik poznatků, které je třeba zdůraznit: 1. narůstající dávky diuretik u neselektované skupiny pacientů jsou spojeny s horší prognózou, přičemž pacienti, kteří nemusejí kličková diuretika užívat vůbec, mají nejpriznivější prognózu. Pacienti užívající furosemid v dávce vyšší než 125 mg mají výrazně horší prognózu v porovnání s pacienty, kteří užívají 1–125 mg furosemidu denně. 2. Dávka kličkového diuretika, se kterou jsou pacienti propuštěni z nemocnice pro ADHF, koreluje se závažností srdečního selhání (vyšší stupeň chronické NYHA, nižší EFLK, nižší systolický krevní tlak). 3. Pacienti s nižšími dávkami furosemidu (10–40 mg) mají oproti pacientům s vyššími dávkami furosemidu (41–125 mg) statisticky významně nižší dlouhodobou mortalitu, jsou méně často opakovaně hospitalizováni pro ADHF a mají srovnatelnou incidenci kombinovaného cílového ukazatele (celková mortalita/rehospitalizace pro ADHF). Po párování podle propensity skóre s cílem srovnat obě skupiny pacientů však nebyl nalezen významný rozdíl v incidenci cílových ukazatelů. Neprokázali jsme, že by mírně vyšší dávka kličkového diuretika u těchto srovnatelných skupin byla spojena s menším počtem rehospitalizací pro ADHF nebo s nižší celkovou mortalitou. Kličková diuretika zmírňují symptomy a známky městnání a jsou nedílnou součástí léčby pacientů se srdečním selháním [21]. Dávka furosemidu závisí na řadě faktorů: úrovni městnání, předchozí dávce furosemidu, která nestačila k dosažení euolemie, zkušenostech ošetřujícího lékaře i jeho zažitém způsobu předepisování léků a na přidružených onemocněních pacienta, zvláště na chronické renální insuficienci, která může vést k vyšším dávkám diuretik k dosažení požadovaného diuretického účinku.

Naše výsledky jsou v souladu s řadou prací, které neprokázaly jednoznačný negativní účinek vyšší dávky furosemidu. Zdá se, že vyšší dávka diuretika slouží spíše jako ukazatel závažnějšího postižení pacienta s nepříznivější prognózou [17,22]. Částečný rozpor se závěry prací, které považují vysokou dávku kličkového diuretika za nezávislý prediktor špatné prognózy [12–16], si vysvětlujeme výběrem faktorů, které jsou použity ke statistické adjustaci skupin pacientů s různou dávkou furosemidu. Zatímco Pellicori a spol. použili parametry kongesce (natriuretické peptidy a echokardiografické parametry) [17], my jsme do parametrů, podle kterých bylo provedeno párování podle propensity skóre, zařadili otoky dolních končetin a chronickou námaňovou dušnost. Dalším rozdílem naší

práce od předchozích je, že jsme z finální analýzy vyřadili pacienty, kteří nevyžadovali kličkové diuretikum, a ty, kteří vykazovali diuretickou rezistenci a vyžadovali dávky furosemidu nad 125 mg/den. Cílem naší práce bylo posoudit, zda by přiměřené zvýšení dávky kličkového diuretika mohlo snížit počet rehospitalizací/mortality. Jak prokázaly naše výsledky, pacienti bez potřeby kličkového diuretika a naopak ti, kteří potřebují vyšší dávky diuretik, se vzájemně tak liší, že statistické srovnání i při použití párování podle propensity skóre by bylo zavádějící.

V léčbě pacientů s progredujícím srdečním selháním byl prokázán jednoznačný přínos podávání antagonistů mineralokortikoidních receptorů (spironolacton, eplerenon) [23–25]. V naší analýze byl spironolacton (eplerenon nebyl k dispozici) předepisován přibližně u 60 % pacientů. Mezi skupinami byl nalezen statisticky významný rozdíl v předepisování spironolactonu při propuštění ($p = 0,156$ před a $p = 0,930$ po párování podle propensity skóre), takže vliv na incidenci parametrů sledovaných ve studii byl v konečném výsledku statisticky neutrální.

Naše výsledky lze z klinického pohledu interpretovat tak, že dávka kličkového diuretika odpovídá závažnosti srdečního selhání a že pacienti by měli být léčeni nejnižší možnou dávkou kličkového diuretika, kterou jsme schopni dosáhnout euolemického stavu. Soudě podle našich výsledků, nemá „preventivní“ navyšování dávky furosemidu žádný význam. Naše pacienty je důležité edukovat, že si sami mohou upravit dávku diuretik podle známek/symptomů městnání, nápomocná přitom může být denní kontrola jejich hmotnosti [21].

Po vyhodnocení změn v dávkách furosemidu během pětiletého sledování jsme zjistili, že ve skupině s nízkými dávkami došlo k mírnému (ne však statisticky významnému) zvýšení průměrné dávky diuretika, zatímco ve skupině užívající vysoké dávky nebyla v dávce diuretika zaznamenána žádná větší změna.

Naše práce má několik limitací, o kterých je nutné se zmínit. Do naší analýzy propensity skóre nebyly zařazeny hodnoty natriuretických peptidů, které byly k dispozici pouze u malé části pacientů. Součástí našeho primárního cílového ukazatele byla celková mortalita, a ne pouze mortalita z kardiovaskulárních příčin. Podle některých autorů by přidání thiazidového diuretika ke kličkovému diuretikumu mohlo mít pozitivní synergický účinek a umožnilo by snížit vysokou, již neúčinnou, dávku diuretika vedoucí k rozvoji rezistence vůči diuretikům [21,26,27]. V naší analýze jsme se nezabývali možným vlivem thiazidových diuretik, protože oba druhy diuretik užívala pouze 2 % zařazených pacientů. Dále předchozí studie popsaly negativní vliv vyšší dávky diuretik na incidenci úmrtí z kardiovaskulárních příčin i náhlé srdeční smrti [13,28]. Tyto kardiovaskulární parametry jsme kvůli jejich nedostupnosti bohužel nemohli hodnotit, proto jsme používali pouze údaje o celkové mortalitě.

Závěr

Dávka kličkového diuretika doporučená našim pacientům s akutním srdečním selháním při jejich propuštění koreluje se závažností srdečního selhání. Mírně vyšší dávka furosemidu ve srovnání s nižší dávkou má po adjustaci obou skupin pacientů pomocí propensity skóre neutrální vliv

na výskyt kombinovaného cílového ukazatele mortality a/nebo rehospitalizací pro ADHF, ale v žádném případě tato relativně vyšší dávka nemá pozitivní vliv na snížení rizika rehospitalizací/mortality.

Poděkování

Naše díky si zaslouží všichni místní lékaři a ošetřující personál Fakultní nemocnice Brno, zvláště Ludmila Dostálová a Katarína Marcinechová.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že v souvislosti s tímto článkem nemají žádný střet zájmů.

Financování

Provedení této studie bylo podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví České republiky, zaměřeným na konceptní rozvoj výzkumných organizací (FNBr, 65269705) a projektem MUNI/A/1363/2016 Masarykovy univerzity (Brno, Česká republika).

Literatura

- [1] M.S. Nieminen, D. Brutsaert, K. Dickstein, et al., EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population, *European Heart Journal* 27 (2006) 2725–2736.
- [2] J.S. Rossi, J.D. Flaherty, G.C. Fonarow, et al., Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure), *European Journal of Heart Failure* 10 (2008) 1215–1223.
- [3] K. Siirilä-Waris, J. Lassus, J. Melin, et al., Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure, *European Heart Journal* 27 (2006) 3011–3017.
- [4] J. Spinar, J. Parenica, J. Vitovec, et al., Baseline characteristics and hospital mortality in the Acute Heart Failure Database (AHEAD) Main registry, *Critical Care* (London, England) 15 (2011) R291.
- [5] J. Spinar, J. Jarkovsky, L. Spinarova, et al., AHEAD score – long-term risk classification in acute heart failure, *International Journal of Cardiology* 202 (2016) 21–26.
- [6] M.S. Nieminen, K. Dickstein, C. Fonseca, et al., The patient perspective: quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations, *International Journal of Cardiology* 191 (2015) 256–264.
- [7] J.J.V. 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 (14) (2012) 1787–1847.
- [8] R. Faris, M. Flather, H. Purcell, et al., Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials, *International Journal of Cardiology* 82 (2002) 149–158.
- [9] M. Arrigo, E. Gayat, J. Parenica, et al., Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry, *European Journal of Heart Failure* 19 (2) (2017) 201–208.
- [10] G.S. Francis, R.M. Siegel, S.R. Goldsmith, et al., Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis, *Annals of Internal Medicine* 103 (1985) 1–6.
- [11] J. Bayliss, M. Norell, R. Canepa-Anson, et al., Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics, *British Heart Journal* 57 (1987) 17–22.
- [12] M. Domanski, J. Norman, B. Pitt, et al., Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), *Journal of the American College of Cardiology* 42 (2003) 705–708.
- [13] G.W. Neuberger, A.B. Miller, C.M. O'Connor, et al., Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure, *American Heart Journal* 144 (2002) 31–38.
- [14] S. Eshaghian, T.B. Horwich, G.C. Fonarow, Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure, *American Journal of Cardiology* 97 (12) (2006) 1759–1764.
- [15] A. Ahmed, J.B. Young, T.E. Love, et al., A propensity- matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure, *International Journal of Cardiology* 125 (2008) 246–253.
- [16] A. Ahmed, A. Husain, T.E. Love, et al., Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods, *European Heart Journal* 27 (2006) 1431–1439.
- [17] P. Pellicori, J.G. Cleland, J. Zhang, et al., Cardiac dysfunction, congestion and loop diuretics: their relationship to prognosis in heart failure, *Cardiovascular Drugs and Therapy* 30 (2016) 599–609.
- [18] M.S. Nieminen, M. Böhm, M.R. Cowie, et al., Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal* 26 (2005) 384–416.
- [19] J. Parenica, J. Spinar, J. Vitovec, et al., Long-term survival following acute heart failure: the Acute Heart Failure Database Main registry (AHEAD Main), *European Journal of Internal Medicine* 24 (2013) 151–160.
- [20] S. Littnerova, J. Parenica, J. Spinar, et al., Positive influence of being overweight/obese on long term survival in patients hospitalised due to acute heart failure, *PLOS ONE* 10 (2015) e0117142.
- [21] P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal* 37 (2016) 2129–2200.
- [22] M.B. Yilmaz, E. Gayat, R. Salem, et al., Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis, *European Journal of Heart Failure* 13 (2011) 1244–1252.
- [23] B. Pitt, W. Remme, F. Zannad, et al., Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *New England Journal of Medicine* 348 (2003) 1309–1321.
- [24] B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, *New England Journal of Medicine* 341 (10) (1999) 709–717.
- [25] S. Bangalore, S. Kumar, F.H. Messerli, When conventional heart failure therapy is not enough: angiotensin receptor blocker, direct renin inhibitor, or aldosterone antagonist?, *Congestive Heart Failure* (Greenwich, Conn.) 19 (2013) 107–115.
- [26] J.C. Trullàs, J.L. Morales-Rull, J. Casado, et al., Rationale and Design of the “Safety and Efficacy of the Combination of Loop with Thiazide-type Diuretics in Patients with Decompensated Heart Failure (CLOROTIC) Trial”: A Double- Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Determine the Effect of Combined Diuretic Therapy (Loop Diuretics With Thiazide-Type Diuretics) Among Patients With Decompensated Heart Failure, *Journal of Cardiac Failure* 22 (2016) 529–536.
- [27] J.C. Jentzer, T.A. DeWald, A.F. Hernandez, Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 56 (2010) 1527–1534.
- [28] H.A. Cooper, D.L. Dries, C.E. Davis, et al., Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction, *Circulation* 100 (1999) 1311–1315.

*Z anglického originálu online verze článku přeložil
Mgr. René Prahel.*