

Léčba chronického srdečního selhání*

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar*

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, *Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

Vítovec J, Špinar J* (I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny, *Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika). **Léčba chronického srdečního selhání.** *Cor Vasa* 2008;50(6):259–267.

Přístup k nemocnému se srdeční nedostatečností se během posledního desetiletí výrazně změnil. Současná terapie je zaměřena nejen na ovlivnění symptomů dušnosti a únavy, ale především na ovlivnění výskytu a progresu srdečního selhání a na snížení úmrtnosti. Většina léčebných postupů je dnes podložena výsledky velkých randomizovaných studií, které dokládají, že daný léčebný postup je pro nemocného prospěšný, a to buď prodloužením života a/nebo zlepšením jeho kvality. Kromě obrovského pokroku ve farmakoterapii prognózu nemocných významně ovlivnilo zavedení resynchronizační léčby a implantabilních defibrilátorů do klinické praxe. Mnohem častěji jsou také nemocní se srdečním selháním indikováni k revaskularizační léčbě; je zde i možnost – při splnění indikačních kritérií – nemocného zařadit do programu levostranných srdečních podpor, eliminačních metod a v neposlední řadě i transplantace srdce.

Klíčová slova: Srdeční selhání – Farmakoterapie – Resynchronizační léčba – Implantovatelné defibrilátory – Eliminační metody

Vítovec J, Špinar J* (Department of Internal Medicine/Cardiology/Angiology, St Ann University Hospital, *Department of Internal Medicine Brno, Masaryk University School of Medicine, Brno, Czech Republic). **Management of chronic heart failure.** *Cor Vasa* 2008;50(6):259–267.

The approach to the patient with cardiac insufficiency has changed markedly over the past decade. Current management is focused not only on modulating symptoms of dyspnea and fatigue but, primarily, on modulating the incidence and progression of heart failure and reducing mortality. Most therapeutic strategies today are based on the results of large randomized studies, which have demonstrated that the therapeutic approach in question is beneficial for the patient, either by extending their lives and/or improving their quality of life. In addition to the impressive advances made in drug therapy, the prognosis of patients has been largely affected by the introduction of cardiac resynchronization therapy and implantable defibrillators into clinical practice. Likewise, patients with heart failure are more often indicated for revascularization procedures; those meeting indication criteria are eligible for treatment using left-heart assist devices, elimination methods and, last but not least, heart transplantation.

Key words: Heart failure – Drug therapy – Resynchronization therapy – Implantable defibrillators – Elimination methods

Adresa: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

CÍLE A MOŽNOSTI LÉČBY

Cílem léčby chronického srdečního selhání (CHSS) je zlepšit kvalitu života, tj. zmenšit nebo úplně odstranit symptomy, zvýšit toleranci zátěže, snížit mortalitu a prodloužit nemocným život. Současné léčebné možnosti, vždy individualizované pro každého nemocného, mohou přinést pozoruhodné výsledky (*tabulka I*). Kauzální léčení srdečního selhání se může provést jen u části nemocných, například chirurgickou rekonstrukcí nebo nahrazením poškozených chlopní, účinným léčením těžké hypertenze, revaskularizačními výkony atd.

Volba a kombinace optimálních postupů závisí na vyvolávající chorobě, stupni CHSS, přidružených chorobách, věku nemocného a řadě dalších fakto-

rů. Nefarmakologické možnosti, jako režimová a dietní opatření, jsou nezbytnou součástí komplexní léčby.^[3,18,19,37,39,47,49]

FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE)

Inhibitory ACE (ACEI) nepochybně představují největší pokrok v léčbě chronického srdečního selhání, jsou léky první volby jak při asymptomatické systolické dysfunkci LK, tak u všech symptomatických forem. Metaanalýza klinických studií ukázala, že v průměru dochází k poklesu mortality o 23 % a v kombinovaném součtu mortality a morbidit (vyjádřené počtem hospitalizací) dokonce o 35 %. Vyjádříme-li to jinak,

*Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT-MSM0021622402.

Tabulka I
Léčebné možnosti při srdečním selhání

Režimová a dietní opatření

- snížení tělesné hmotnosti u nemocných s nadváhou a obézních osob
- omezení příjmu kuchyňské soli na < 4–5 g NaCl/den
- abstinence (omezení) alkoholu
- abstinence kouření
- přiměřené tělesné cvičení (klidový režim jen při akutním srdečním selhání)

Farmakologická léčba

- inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI)
- blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB)
- betablokátory (BB)
- blokátory aldosteronu (BRA)
- diuretika
- digoxin
- vazodilatantia
- antikoagulancia, antiagregancia
- amiodaron
- pozitivně inotropní látky (inhibitory PDE, katecholaminy, levosimendan)

Chirurgická a podpůrná přístrojová léčba

- chirurgická (CABG) nebo katetrizační (PTCA) revaskularizace myokardu
- klasická kardiostimulace
- resynchronizační léčba
- implantabilní kardiovertery-defibrilátory
- mechanické podpůrné systémy
- eliminační metody: ultrafiltrace, hemodialýza
- srdeční transplantace (OTS)

pak léčením 1 000 nemocných se srdečním selháním inhibitory ACE po dobu jednoho roku se zabránilo 13 úmrtím, 65 hospitalizacím pro zhoršení srdečního selhání a 99 hospitalizacím z jakéhokoliv důvodu.

Na našem trhu je k dispozici řada inhibitorů ACE, lišících se především farmakokinetickými vlastnostmi. Tak např. captopril má krátkodobý účinek a je ho třeba podávat 3× denně, enalapril se podává 2× denně, ostatní se podávají většinou jednou denně. Rozdíly v jejich účincích a ve výskytu nežádoucích účinků jsou však nepodstatné. Vzhledem k individuální hypotenzi odpovědi nemocných a možnému zhoršení renálních funkcí (zejména u starších nemocných s preexistující chronickou renální insuficiencí) je nutné léčbu zahajovat nízkou, tzv. testovací dávkou, a dávku postupně zvyšovat až do maximální tolerované. Přehled inhibitorů ACE a jejich doporučené dávkování při chronickém srdečním selhání jsou uvedeny v *tabulce II* (uvádíme pouze ty inhibitory ACE, které měly prokázaný účinek v mortalitních studiích).

Tabulka II
Doporučené denní dávky inhibitorů ACE při chronickém srdečním selhání

Generický název	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
captopril	3 × 6,25	3 × 25–50
enalapril	1–2 × 2,5	2 × 10–20
lisinopril	1 × 2,5	1 × 20–40
perindopril	1 × 2	1 × 8
ramipril	1 × 1,25–2,5	1 × 10
trandolapril	1 × 0,5–1,0	1 × 4

Inhibitory ACE jsou indikovány u každého nemocného se symptomatickým CHSS, které vzniklo na podkladě systolické dysfunkce levé komory, pokud nemá kontraindikace nebo je netoleruje. U nemocných s asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory významně snižují pravděpodobnost rozvoje srdečního selhání. Při středně těžkém a těžkém CHSS zmenšují obtíže nemocných, zvyšují toleranci zátěže, snižují počet nutných hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání či z jiných kardiovaskulárních důvodů a významně snižují mortalitu.

U nemocných s diastolickým srdečním selháním byly ACEI zkoumány v několika menších klinických studiích, kde se ukázaly jako bezpečné a zlepšovaly některé echokardiografické parametry a zvyšovaly toleranci zátěže.

Inhibitory ACE jsou dobře snášeny. Nežádoucí účinky nejsou časté, výjimkou je hypotenze a dráždivý kašel. K nežádoucím účinkům patří – zhoršení renální insuficience (častější u starších lidí), kožní vyrážky, angioneurotický edém, poruchy chuti, vzácně leukopenie a glomerulopatie s proteinurií, například popsána po captoprilu. Nebezpečná může být kombinace s draslík šetřícími diuretiky (vyjma malých dávek spironolaktonu) nebo pokračující suplementace draslíku pro možný vznik hyperkalemie. Velmi opatrní musíme být při jejich podání u těžší renální insuficience (ve většině klinických studií se srdečním selháním byla koncentrace kreatininu > 200 μmol/l vylučovacím kritériem), hyponatremie a hypovolemie po předchozí masivní diuretické léčbě, absolutní kontraindikací pak je oboustranná stenóza renálních tepen a výskyt angioneurotického edému v anamnéze a těhotenství (pro možné teratogenní účinky). Úporný dráždivý kašel se objevuje u 5–10 % nemocných a obvykle vede k nutnosti vysazení inhibitoru ACE. Změna léku za jiný obvykle nepomůže, vzácně se zmírní kašel po snížení dávky. Při suchém kašli je indikována záměna inhibitoru ACEI za blokátory receptorů pro angiotenzin II. *Tabulka III* ukazuje postup při zahájení léčby inhibitory ACE. ^(7,20,28,34,36,41,43,53)

Tabulka III
Postup při zahájení léčby inhibitory ACE

Před zahájením léčby se vyvarovat vysokých dávek diuretik pro možný vznik hypotenze, diuretikum na 24 hodin vysadit.

U hypotenzních či normotenzních nemocných začínat nízkou, tzv. testovací dávkou a zvolna titrovat až k doporučeným udržovacím dávkám.

V průběhu titrace zkontrolovat renální funkce a iontogram. Po dosažení udržovací dávky, je-li nemocný stabilní, kontroly provádět jednou za 3 měsíce a později jednou za 6 měsíců. Jestliže se renální funkce zhoršují, je většinou třeba léčbu přerušit nebo výrazně snížit dávku.

Nepodávat dlouhodobě nesteroidní antirevmatika, snižují účinnost inhibitorů ACE.

Po každém zvýšení dávky zkontrolovat za 1–2 týdny krevní tlak.

Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II – sartany (ARB /angiotensin receptor blocker/)

Blokáda renin-angiotenzinového systému inhibitory ACE má několik limitací.

Především je to častý výskyt suchého dráždivého kašle, jako důsledek zpomalené degradace bradykini- nu, který je v 5–10 % případů příčinou nutnosti ukončit léčbu inhibitory ACE. Další nevýhodou je možná alternativní aktivace konverze angiotenzi- nu I na angiotenzin II (tzv. „non-ACE“ chymázová cesta a další), což může vést k poklesu účinku inhi- bitorů ACE. Tyto cesty jsou aktivovány především při dlouhodobém podávání ACEI. Navíc některé inhi- bitory ACE blokují aktivitu především plazmatického ACE, mnohem méně již tkáňového ACE.

Dosavadní poznatky o blokátorech receptoru 1 pro angiotenzin II (ARB) u srdečního selhání a po infark- tu myokardu můžeme shrnout:

- Indikace ARB jsou shodné s indikacemi pro ACEI. ARB jsou indikovány při intoleranci ACEI.
- Nemáme důkaz, že ARB jsou lepší než ACEI, proto lékem volby u srdečního selhání by měly být jen při intoleranci ACEI.
- Výhody kombinační léčby ACEI a ARB na úmrtnost nebyly potvrzeny. Vhodná je tato kombinace u nemocných s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí nebo s výraznější proteinurií a tam, kde jsou kontraindikovány betablokátory.

Doporučené úvodní a cílové dávky ARB (opět uvá- díme pouze ARB u nichž existují mortalitní studie u srdečního selhání) ukazuje *tabulka IV*.

Tabulka IV
Doporučené denní dávky ARB u chronického srdečního selhání

Generický název	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
candesartan	1 × 4	8–16
losartan	1 × 25	50–100
valsartan	2 × 40	2 × 80–2 × 160

Podobně jako u inhibitorů ACE zahajujeme u hypo- tenzí nemocných léčbu dávkou rovnající se asi 1/4 cílové dávky a v týdenních až 14denních intervalech titrujeme dávky k cílovým hodnotám.^(52,54–57)

Betablokátory (BB)

Betablokátory jsou doporučeny všem symptomatic- kým nemocným se srdečním selháním (NYHA II–IV) ve stabilizovaném stavu jak ischemické tak neischemic- ké etiologie a sníženou EF, pokud nemají kontraindi- kace (KI) podávání. Jejich příznivý vliv na mortalitu, funkční zlepšení a oddálení progresu srdečního selhá- ní byl pozorován bez rozdílu pohlaví, věku, funkční klasifikaci, hodnotu ejekční frakce, v mnoha mortalit- ních studiích.

Po infarktu myokardu jsou BB indikovány vždy (vyjma KI) i u nemocných s asymptomatickou dys- funkcí levé komory (NYHA I) v kombinaci s ACEI/ sartany.

Vzhledem k různým klinickým účinkům betablo- kátorů u srdečního selhání jsou pro léčbu doporu- čeny pouze ty BB, které mají jednoznačná data pro snížení úmrtnosti z dvojité slepých, multicentrických studií: bisoprolol, carvedilol, metoprolol sukcinát ZOK a nebivolol.

Ovlivnění mortality betablokátory je aditivní k účinkům inhibitorů ACE. Nejde tedy o konkurenční skupiny léků, optimální je jejich kombinace. Nej- vhodnější u lehčích forem selhání se známými sym- patikotonie je začít betablokátory a po skončení titra- ce přidat inhibitory ACE či sartany, u těžších forem stabilizovat nemocného ACEI/ARB, popř. s diuretiky a poté zahájit titraci betablokátory. Důležité je podá- vat vždy obě lékové skupiny (ACEI/ARB a BB), pokud nejsou přítomny kontraindikace.

Léčba betablokátory by měla být u srdečního sel- hání zahájena a vedena pod dohledem zkušeného lékaře s kardiologickým zaměřením. Pouze nemocní s těžkými formami CHSS (NYHA III–IV), relativními kontraindikacemi (sklon k bradykardií, nízký krevní tlak), s podezřením na chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN) pod vedením kvalifikovaného kardio- loga. Zhruba asi u 25 % nemocných totiž dochází v prvních týdnech k přechodnému hemodynamické- mu a symptomatickému zhoršení. Může se zhoršit dušnost, otoky, výkonnost nemocného apod. Na to je třeba reagovat úpravou medikace, např. zintenzivně- ním diuretické léčby, příp. přidáním digoxinu. Léčba se musí zahajovat u klinicky stabilizovaného nemoc- ného bez inotropní podpory, velmi nízkými dávkami a dávka se pak zvolna a opatrně titruje; obvykle tak, že se zdvojnásobuje každé dva týdny až do dosaže- ní cílové udržovací dávky. Doporučené postupy při zahájení a zhoršení při léčbě jsou uvedeny v *tabulce V*, doporučené dávky v *tabulce VI*.

Tabulka V
Doporučené postupy při zahájení léčby BB a postup při zhoršení při léčbě

Praktická doporučení pro léčbu betablokátory u CHSS

1. Pacient musí být klinicky stabilizován na zavedené konvenční medikaci srdečního selhání (inhibitory ACE/sartany, popř. diuretika). Pacienti ve funkční třídě NYHA IV musí být hemodynamicky stabilizováni (tzn. na perorální diuretické léčbě).
2. Zahájit postupnou titrací úvodní malé dávky – viz *tabulka VI*.
3. Dávku postupně zvyšovat po 2–4 týdnech za předpokladu, že je nemocným dobře tolerována a za těchto podmínek se snažit o cílovou dávku. Při každé kontrole sledovat TK a TF, klinický stav nemocného a případné změny hmotnosti (zvýšení může znamenat retenci tekutin).
4. Při podávání betablokátorů si musíme uvědomit, že ke klinickému zlepšení pacientů dojde až po 3–6 měsících nepřerušené léčby.

Postup při objevení se nežádoucích účinků

1. Při hypotenzii upravit dávku ACEI/ARB či diuretik a zpomalit titraci BB.
2. Při přechodném zhoršení srdečního selhání na počátku léčby betablokátory zvýšit dávku ACEI nebo diuretik a zpomalit titraci až do odeznění nežádoucího jevu nebo přidat do léčby digoxin.
3. BB náhle nevysazovat, ale ponechat nižší dávku – je prospěšnější než žádná.
4. Dávku betablokátorů zvyšovat pomaleji do dosažení maximální dávky nebo maximální tolerované dávky. Vedlejší účinky, které mohou limitovat dávku, jsou bradykardie, slabost, únava a gastrointestinální symptomy.

Tabulka VI
Úvodní a cílové dávky betablokátorů

Generický název	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
bisoprolol	1 × 1,25	1 × 10
carvedilol	2 × 3,125	2 × 25
metoprolol ZOK	1 × 12,5–25	1 × 200
nebivolol	1 × 1,25	1 × 10

Musíme respektovat absolutní kontraindikace betablokátorů: astma bronchiale, těžké formy CHOPN, symptomatické bradykardie a hypotenze. U relativních kontraindikací vždy zvažujeme riziko vs. prospěch: diabetes mellitus s možnými hypoglykemickými stavy, nemocné s ischemickou chorobou dolních končetin, lehčí formy CHOPN (zde je nutné provést před nasazením spirometrické vyšetření s následným otestováním BB).^(4,13,15,21,25,27,31,38,40,44,46,48,50)

Diuretika

Diuretika představují symptomatický základ léčby nemocného s městnáním v plicním nebo systémovém oběhu, ovšem v kombinaci s inhibitory ACE a betablokátorů. Diuretika nepodáváme u nemocných asymptomatických, bez otoků a bez dušnosti. Při mírném stupni selhání jsou lékem volby thiazidová diuretika, při těžším stupni diuretika kličková (u nás nejčastěji furosemid). U těžkých forem srdečního selhání je výhodná kombinace kličkových a thiazidových diuretik. Dávkování diuretik je uvedeno v tabulce VII.

Tabulka VII
Dávkování diuretik u srdečního selhání v ambulantní praxi

Generický název	Úvodní dávka (mg)	Maximální dávka (mg)
furosemid	20–40	250–500
hydrochlorothiazid	12,5–25	50–75
chlorthalidon	12,5–25	50 ob den

Základní zásadou pro dávkování diuretik je snaha, aby nemocný neměl příznaky městnavé slabosti a na druhé straně aby nebyl dehydratován. Nemocný, se kterým je dobrá spolupráce, může měnit dávku diuretik podle svého aktuálního stavu, např. podle denní hmotnosti. Léčbu zahajujeme nižšími dávkami spolu s ACEI/sartany, při poklesu glomerulární filtrace (GF) pod 0,5 ml/s nedáváme thiazidová diuretika (jsou neúčinná) pouze je můžeme přidat do kombinace s kličkovými.

Je nutno aktivně sledovat nežádoucí účinky diuretik – hypovolemii, zhoršení renálních funkcí, hypokalemii, hypomagnezémii, hyponatremii, hyperurikémii, poruchu glukózové tolerance, poruchy acidobazické rovnováhy, u alioridu naopak hyperkalemii.

Při nedostatečné diuretické odpovědi zvýšíme dávku i dvakrát denně, kombinujeme kličková a thiazidová diuretika; pátáme, zda-li nemocný neužívá nesteroidní antiflogistika, thiazolidinediony či jiné léky snižující diurézu či retinující tekutiny.^(2,9,16,35,45,51)

Blokátory aldosteronu (BRA /blocker receptor for aldosterone/)

Zvýšená plazmatická koncentrace aldosteronu, která jako součást neuroendokrinní aktivity provází srdeční selhání, způsobuje depleci draslíku a hořčiku, v myokardu způsobuje fibrózu a blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu. Zhoršuje tak funkci myokardu a zvyšuje sklon k arytmiím. V cévním řečišti zhoršuje funkci endotelu, zhoršuje poddajnost tepen zvýšením obsahu kolagenu a poškozuje mikrocirkulaci (změny až charakteru vaskulitidy). Zvýšená koncentrace aldosteronu je jen omezeně a dočasně ovlivněna podáním inhibitorů ACE nebo sartanů („aldosterone escape“).

Základní dávkování spironolaktonu je 25 mg denně. V případě tendence k hyperkalemii při této dávce má být dávka snížena na polovinu, případně upravena ostatní medikace, vysazení spironolaktonu je až poslední volbou. V případě refrakterního srdečního selhání bez hyperkalemie při základní dávce lze případně zvýšit dávku na 50 mg denně za pečlivého monitorování kalemie.

Léčba antagonistou aldosteronu nemá být zahájena při sérovém kreatininu > 177 μmol/l nebo draslíku v séru > 5,0 mmol/l. Je nutno dodržovat výše uvedené dávkování a vyhnout se současnému podávání jiných draslík šetřících diuretik. Preparáty draslíku nemají být současně podávány, pokud není hypokalemie < 3,5 mmol/l. Plazmatická koncentrace draslíku by měla být kontrolována v odstupu jednoho týdne po zahájení léčby (nebo změně dávky), dále v intervalech 4 týdnů první tři měsíce, pak každé tři měsíce do jednoho roku a dále každých 6 měsíců.

Nový antagonist aldosteronu eplerenon, který nemá nežádoucí účinky z ovlivnění dalších steroidních receptorů, je doporučován k léčbě nemocných po srdečním infarktu se systolickou dysfunkcí levé komory (EF < 40 %), kteří mají srdeční selhání nebo diabetes.^(10,29,30,47) Strategie jejich podávání a dávkování ukazují tabulky VIII a IX.

Tabulka VIII

Dávkování diuretik u srdečního selhání v ambulantní praxi

Strategie podání antagonistů aldosteronu (BRA)

Nemocný NYHA III–IV nebo po IM s dysfunkcí LK.

Kontrola plazmatické koncentrace draslíku (< 5 mmol/l) a kreatininu (< 250 μmol/l).

Zahájit nízkou dávkou spironolaktonu 12,5–25 mg, eplerenonu 25 mg.

Kontrola plazmatické koncentrace draslíku a kreatininu po týdnu léčby.

Jestliže se zvýší plazmatická koncentrace draslíku nad 5,0 mmol/l snížit dávku BRA na 50 %, při draslíku nad 5,5 mmol/l přerušit léčbu BRA.

Jestliže po měsíci přetrvávají symptomy CHSS a trvá normokalemie, zvýšit dávku BRA na 50 mg denně.

Tabulka IX

Strategie podávání blokátorů receptorů pro aldosteron

Generický název	Úvodní dávka (mg)	Max. dávka (mg)
spironolakton	12,5–25	50
eplerenon	25	50

Digoxin

Srdeční glykosidy patří mezi nejstarší léky v kardiologii. William Withering před více než 200 lety poprvé popsal jejich účinek u nemocných s otoky a nepravdělnou rychlou srdeční akcí. Mají pozitivně inotropní účinek (zvyšují stažlivost myokardu) a aktivují parasympatický tonus s potlačením sympatiku a zlepšením baroreceptorové aktivity. Tyto účinky mají svůj klinický dopad i když více na morbiditu než na mortalitu. V současné klinické praxi se užívá v léčbě pouze digoxin. Na základě studie DIG a její subanalýzy víme, že dostatečná a bezpečná terapeutická plazmatická koncentrace se pohybuje mezi 0,6–0,9 nmol/l (0,7–1,1 µg/l), což při normálních renálních funkcích odpovídá dávkování 0,125–0,25 mg p. o. denně či ob den. Dodatečné analýzy ukázaly, že u žen je větší riziko předigitalizace a proto je nutné zvážit ještě nižší dávky.

Jednoznačnou indikací k chronickému podávání digoxinu je symptomatické chronické srdeční selhání při systolické dysfunkci levé komory se současnou fibrilací síní s rychlou odpovědí komor. Při asymptomatické systolické dysfunkci levé komory spojené s fibrilací síní může být digoxin použit ke kontrole srdeční frekvence. Kombinace digoxinu s betablokátozem je ale v této indikaci výhodnější než monoterapie kterýmkoliv z těchto léků.

Digoxin není vhodný u srdečního selhání při akutním infarktu myokardu a sinusovém rytmu, kdy je jeho účinek nevypočitatelný a může vyvolat závažné arytmie. Absolutně je digoxin kontraindikován při výrazné bradykardii, síňo-komorových blokádách II.–III. stupně, sick sinus syndromu, syndromu karotického sinu, WPW syndromu, obstrukční formě hypertrofické kardiomyopatie, hypokalemii a hyperkalcemií. Neúčinná je digitalizace při chronickém cor pulmonale, při mitrální stenóze se zachovaným sinusovým rytmem, perikardiální tamponádě a konstriktivní perikarditidě. U srdečního selhání na podkladě diastolické dysfunkce levé komory je indikován pouze ke kontrole srdeční frekvence při současné tachy-fibrilaci síní.

Digoxin má malou terapeutickou šíři, může snadno dojít k toxickým projevům buď při předávkování nebo v situacích, které zvyšují citlivost myokardu na digoxin (ischemie, hypokalemie, hyperkalcemie, hypothyreóza, vyšší věk, lékové interakce). Předávkování digoxinem se projevuje únavou, závratěmi, anorexií, nauzeou a zvracením. Je významně vyšší riziko vzniku arytmií. Typické jsou síňové tachykardie se síňo-komorovým blokem 2 : 1, sino-atriální nebo síňo-komorové blokády, bigeminicky vázané komorové extrasystoly. Mohou se objevit i život ohrožující komorové tachykardie typu „torsades de pointes“.^(17,18,32,33,39,42,47,49)

Antitrombotická, antikoagulační

Tromboembolické příhody jsou třetí nejčastější příčinou úmrtí u nemocných se srdečním selháním. Příčinou je kromě velmi časté fibrilace síní také aktivace koagulace v důsledku porušené funkce destiček, endoteliální dysfunkce a prozánětlivé aktivace nejen u nemocných s fibrilací síní, ale i u nemocných se sinusovým rytmem a tyto poruchy jsou úměrné stupni levokomorové dysfunkce a závažnosti příznaků.

Dnes doporučujeme léčbu kyselinou acetylsalicylovou všem nemocným, kde příčinou srdečního

selhání je ischemická choroba srdeční, a to v dávce mezi 75 mg až 100 mg/den, opatrnosti je třeba u osob s refrakterním srdečním selháním s častým opakováním dekompenzací.

U srdečního selhání neischemické etiologie se sinusovým rytmem bychom neměli antiagregační léčbu používat, pokud není jiný důvod s nebezpečím tromboembolismu a zde potom upřednostnit antikoagulační léčbu.^(14,23,24,37,39,49)

DOPORUČENÍ PRO FARMAKOLOGICKOU LÉČBU SYSTOLICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Asymptomatická dysfunkce LK

Při průkazu poruchy funkce levé komory (EF < 35 %) je indikováno podávání inhibitorů ACE nebo sartanů. Tento přístup prokazatelně snižuje úmrtnost, zvláště u nemocných po prodělaném srdečním infarktu. U komorové dysfunkce po srdečním infarktu jsou navíc indikovány betablokátozem. Při fibrilaci síní je třeba se pokusit obnovit sinusový rytmus.

Symptomatická systolická dysfunkce LK (NYHA II–III)

U nemocných bez retence tekutin je indikováno podání inhibitorů ACE nebo sartanů v kombinaci s betablokátozem, u nemocných se známky retence tekutin je vhodná kombinace inhibitorů ACE, betablokátozem a diuretik. Po ústupu známek městnatosti se pokračuje léčbou inhibitorem ACE/sartanem a betablokátozem, případně s podáváním malé dávky diuretika. Pokud je přítomna hypokalemie, lze přidat antagonisty aldosteronu. U nemocných s fibrilací síní, výraznou dilatací levé komory a/nebo s přítomností protodiastolického cvalu je indikováno podání digoxinu.

Zhoršující se srdeční insuficience (NYHA III–IV)

Progrese srdeční insuficience může být způsobena nepatřičnou změnou léčby, špatnou spoluprací nemocného nebo jinými zhoršujícími faktory (ischemie myokardu, arytmie, infekce, plicní embolie, hypertenze). Pokud všechny tyto faktory vyloučíme, zvyšují se dávky diuretik a diuretika se kombinují (kličková diuretika s thiazidy) a přidá se blokátor aldosteronu. Přidává se digoxin nebo vazodilatační látky podle pravidel uvedených výše. Důležitá je titrace dávky inhibitoru ACE až do nejvyšší, která je tolerována. Zvažují se nefarmakologické postupy – resynchronizační léčba, aneurysmatektomie, revaskularizace, operace chlopní, popř. transplantace srdce.^(5,17, 37,39)

Terminální srdeční insuficience

U indikovaného nemocného v tomto stadiu se zvažuje transplantace srdce. Přechodné zhoršení lze zvládnout pomocí farmakologické podpory (diuretika i. v., nitráty, pozitivně inotropní látky), zavedením mechanické podpory nebo ultrafiltrace či dialýzy. Tyto postupy mají obvykle dočasný účinek a pouze nám dovolují překlenout dobu do provedení srdeční transplantace. Paliativní léčba zahrnuje podání opiátů na odstranění symptomů.^(17,36,58,59)

DOPORUČENÍ PRO FARMAKOLOGICKOU LÉČBU DIASTOLICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Na rozdíl od systolického srdečního selhání máme pro léčbu diastolického srdečního selhání stále nedostatek důkazů z klinických studií. Situace je dále komplikována tím, že dosud neexistují spolehlivá diagnostická kritéria diastolické dysfunkce levé komory. Proto se také stále používají dva termíny – diastolické srdeční selhání a srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí (systolickou funkcí). Nejčastějšími příčinami jsou ischemie myokardu, hypertenze a hypertrofie myokardu. Tyto vyvolávající příčiny by vždy měly být správně identifikovány a adekvátně léčeny. To jsou nepochybně ta nejdůležitější a neúčinnější preventivní i léčebná opatření. Také stavy, které zhoršují diastolickou dysfunkci, by měly být co nejdříve rozpoznány a odstraněny. Jedná se především o tachyarytmie a z nich nejčastěji o fibrilaci síní. Kdykoliv to je možné, měl by být obnoven a udržen sinusový rytmus. Důležitá je také kontrola srdeční frekvence, protože při tachykardii se diastolická funkce obou komor zhoršuje.

Neexistují žádné léky, které by specificky zlepšovaly relaxaci myokardu (měly pozitivně lusitotropní účinek) nebo přímo zlepšovaly diastolickou funkci komor.^(3,6,18,37,39,60)

Prozatím lze pro praxi formulovat pouze obecné cíle a zásady léčby diastolického srdečního selhání:

1. Důsledně kontrolovat hypertenzi – všechna antihypertenziva, zejména pak inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB), které mohou zlepšit relaxaci a navodit regresi hypertrofie a fibrózy myokardu.
2. Předcházet a léčit ischemii myokardu – co nejúplnější revaskularizace, z antiischemických léků jsou nejvhodnější betablokátory, které zlepšují diastolickou funkci také svým bradykardizujícím účinkem s prodloužením diastoly.
3. Obnovit a udržet sinusový rytmus, resp. koordinovanou kontrakci síní a komor – antiarytmika, elektrická kardioverze, dvoudutinová kardiostimulace.
4. Zabránit tachykardii a navodit bradykardii – betablokátory, bradykardizujícími blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem), v budoucnosti možná inhibitor draslíkového kanálu SA uzlu ivabradin, příp. jejich opatrné kombinace s digoxinem.
5. Diuretika mohou být nezbytná při retenci tekutin. Je nutné je opatrně dávkovat, aby nevznikla hypovolemie, která by zhoršila plnění levé komory a tím i diastolickou dysfunkci.

Resynchronizační terapie (cardiac resynchronization therapy /CRT/)

Přibližně 20 % nemocných s těžkými formami CHSS mají široký komplex QRS nad 120 ms a vykazují poruchy komorové synchronie s významnou mitrální regurgitací. Resynchronizační léčba těchto nemocných zlepšuje symptomy dušnosti a únavy, toleranci zátěže, snižuje mitrální regurgitaci a snižuje nutnost hospitalizací. Studie COMPANION

a CARE-HF jasně demonstrovaly i snížení úmrtnosti při implantaci biventrikulárního stimulátoru (stimulace pravé síně, pravé komory a cestou sinus coronarius laterální stěny levé komory). Někteří nemocní i při úzkém komplexu QRS pod 120 ms mohou vykazovat známky poruchy komorové synchronie s mitrální insuficiencí.

Resynchronizační léčba je indikována u nemocných s pokročilým srdečním selháním (NYHA II–III po dobu 6 měsíců, resp. NYHA stadia IV) s ischemickou i neischemickou etiologií selhání a těžkou dysfunkcí LK ($EF < 35 \%$, $QRS \geq 150$ ms nebo $QRS 120$ – 150 ms a echokardiograficky prokázanou dyssynchronií po vyčerpání možností standardní terapie. Jsou-li splněny indikace k ICD, je indikována implantace ICD s možností biventrikulární stimulace.

Srdeční resynchronizační léčba je realizována ve specializovaných centrech s akreditací pro tuto léčbu na základě spolupráce odborníků pro srdeční selhání, poruchy srdečního rytmu a echokardiografii.

Resynchronizační léčba není indikována u nemocných ve funkční třídě NYHA IV, kde není evidentní šance na zlepšení prognózy či kvality života, ale samozřejmě vždy postupujeme podle klinického stavu nemocného.^(11,19,22,26,39,61)

Vnitřní kardiovertery-defibrilátory (ICD)

Indikace a implantace ICD je prováděna ve specializovaných centrech s akreditací pro tuto léčbu.

Implantabilní kardiovertery-defibrilátory jsou na základě výsledků 25letých zkušeností s primární a sekundární prevencí náhlé smrti (NSS) u rizikových nemocných po splnění níže uvedených podmínek léčbou první volby.

Studie analyzující sekundární prevenci náhlé srdeční smrti („post event trials“) prokazují konzistentně a přesvědčivě vyšší účinnost léčby ICD ve srovnání s antiarytmiky na snížení výskytu náhlé srdeční smrti i celkové mortality. Léčba ICD významně ovlivňuje nejen mortalitu, ale i kvalitu života. Indikace ICD představují dynamický proces s perspektivou upřesnění další rizikové stratifikace v rámci prevence NSS a doplnění výsledků u neischemické kardiomyopatie bez známek srdečního selhání.

Hlavní indikace jsou:

- Oběhová zástava na podkladě dokumentované fibrilace síní nebo setrvalé komorové tachykardie (KT trvající déle než 30 sekund nebo vedoucí k oběhové zástavě v čase kratším) po vyloučení reverzibilních příčin – bez ohledu na základní onemocnění.
- Oběhová zástava nebo závažné symptomy (např. synkopa), u nichž jsou předpokládány příčinou komorové arytmie u nemocných zařazených do programu srdeční transplantace (přemostění k OTS).
- Spontánní dokumentovaná udržující se komorová tachykardie u nemocných se strukturálním postižením myokardu ($EF \leq 35 \%$) s vyloučením přechodných příčin tohoto stavu, kde není indikace k provedení katetrizační ablace, popř. chirurgické cílené léčby.
- Synkopa nejasné etiologie u nemocného s hemodynamicky závažnou komorovou

tachykardií, resp. fibrilací komor, indukovanou při PSK nebo dokumentovanou během Holterova monitorování či ergometrického vyšetření. Podmínkou je vyloučení jiných příčin. Součástí je provedení elektrofyziologického vyšetření.

- Dokumentované epizody nesetrválé komorové tachykardie u nemocného s ischemickou chorobou srdeční, po infarktu myokardu s dysfunkcí levé komory ($EF \leq 35\%$) s indukci setrválé komorové tachykardie nebo fibrilace komor při PSK, za standardní farmakologické léčby po IM (betablokátory).
- Ischemická choroba srdeční, významná poinfarktová dysfunkce levé komory ($EF \leq 30\%$, $QRS > 120$ ms, NYHA II, minimálně 6 měsíců po infarktu myokardu, za standardní farmakologické léčby po IM (betablokátory).
- Familiární či vrozené stavy s vysokým rizikem život ohrožujících komorových arytmií se synkopou nebo epizodami hemodynamicky závažné komorové tachykardie, resp. fibrilace komor (idiopatická fibrilace komor a rizikové formy těchto onemocnění: hypertrofická kardiomyopatie, syndrom dlouhého, resp. krátkého QT, Brugadaův syndrom, arytmogenní dysplazie pravé komory).
- Jedna nebo více dokumentovaných epizod komorových tachykardií u nemocných, kde prokazatelně selhaly jiné léčebné postupy (antiarytmika, ablace či cílená chirurgická léčba) – bez ohledu na základní onemocnění a míru dysfunkce levé komory.^(1,8,12,26,39,63)

Eliminační metody

Hemodialyzační metody se používají u závažného selhání ledvin a tam, kde je potřeba odstranit nadbytečnou tekutinu. Jejich základním principem je difuze a filtrace. Difuze je výměna látek na základě koncentračního spádu na semipermeabilní membráně (SM) a při ultrafiltraci na základě tlakového gradientu přechází přes SM voda a látky v ní rozpuštěné.

Pro nemocné, kde potřebujeme hlavně odstranit pouze tekutinu bez nutnosti hemodialýzy, máme k dispozici kontinuální očišťovací metody, kde hlavně využíváme ultrafiltraci.

Indikací je akutní plicní edém a městnavé srdeční selhání provázené nedostatečností ledvin v důsledku hypoperfuze, s neschopností vyloučit zadržanou tekutinu (subakutní až chronický edém plic, anasarka rezistentní na farmakologickou léčbu). Spolupodílet se může preexistující chronická nefropatie (ischemická choroba ledvin, diabetická nefropatie, chronická tubulointersticiální nefritida), lékové poškození (antibiotika, nesteroidní antirevmatika).^(39,61,62)

Problematika transplantace a levostranných srdečních podpor je v jiných článcích na téma „Srdeční selhání“ v Cor Vasa.

ZÁVĚR

V léčbě chronického srdečního selhání se v posledních 30 letech staly zásadní změny, zpočátku byla k dispozici pouze léčba diuretiky a srdečními glykosidy, teprve v 80. letech začal rozvoj moderní farmako-

terapie, od blokády systému renin-angiotenzin-aldosteron, přes betablokádu sympatického systému až po zatím probíhající studie blokády dalších vazokonstrikčních receptorů. Zpočátku slibné blokátory endotelinových receptorů, blokátory reninu, tzv. duální inhibitory, blokátory vazopresinu a další spíše zklamaly, ale další lékové skupiny jsou ve stadiu klinického zkoušení.

Začátek 21. století je spíše ovlivněn razantním nástupem nefarmakologické léčby chronického srdečního selhání. Resynchronizační léčba biventrikulární stimulací má již jasné důkazy na prodloužení a zkvalitnění života nemocných ve funkční třídě NYHA III a IV a implantace kardiovertorů-defibrilátorů významně oddálí náhlou smrt, což má obrovský význam především pro nemocné ve stadiu NYHA II či s asymptomatickou dysfunkcí levé komory po infarktu myokardu a v neposlední řadě levokomorové podpory a srdeční transplantace.

Hlavní důraz musíme však klást na prevenci všech stavů, které k srdečními selhání vedou.

LITERATURA

1. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997;350:1417–24.
2. Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure – benefits and hazards. *Eur Heart J* 2001;3 (Suppl G): G8–G18.
3. Aschermann M a spol. Kardiologie. Praha: Galen, 2004: 1481.
4. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 1997;349:375–80.
5. Baker DW, Jones R, Hodges J, et al. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994;272:1528–34.
6. Baker DW. Prevention of heart failure. *J Card Fail* 2002;8:333–46.
7. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160:685–93.
8. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–37.
9. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2043–6.
10. Berry C, McMurray JJ. Serious adverse events experienced by patients with chronic heart failure taking spironolactone. *Heart* 2001;85:E8.
11. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. for COMPANION Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140–50.
12. Bytešník J. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu komorových arytmií. *Cor Vasa* 2005;47 (Suppl):41–57.
13. CIBIS-II Investigators and Committees. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.

14. Cleland JGF, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157–64.
15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.
16. Haller Ch. Diuretics in congestive heart failure: new evidence for old problems. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1358–60.
17. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care Processes and Clinical Outcomes of Continuous Outpatient Support with Inotropes (COSI) in Patients with Refractory Endstage Heart Failure. *J Card Fail* 2003;9:180–7.
18. Hradec J. Farmakoterapie v kardiologii. V: Marek J a kol. Farmakoterapie vnitřních nemocí. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, 2005:25–62.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guidelines update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: summary article: a report from the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evolution and Management of Heart Failure). *Circulation* 2005;112:1825–52.
20. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial). *Am J Cardiol* 1992;70:479–87.
21. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–62.
22. Lukl J, Heinc P, a kol. Moderní léčba arytmií. Praha: Grada Publishing, 2001:173–7.
23. Masoudi FA, Wolfe P, Havranek EP, et al. Aspirin use in older patients with heart failure and coronary artery disease: national prescription patterns and relationship with outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:955–62.
24. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, et al. The warfarin and antiplatelet therapy in heart failure trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail* 2004;10:101–12.
25. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–7.
26. Morgan JM. The MADIT II and COMPANION studies: will they affect uptake of device treatment? *Heart* 2004;90:243–5.
27. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
28. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312–8.
29. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–21.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
31. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, 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.
32. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871–8.
33. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403–11.
34. Remme WJ. Should ACE inhibitors Always be First – Line Therapy in Heart Failure? Lessons from the CARMEN Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003;17:107–9.
35. Reyes AJ, Taylor SH. Diuretics in Cardiovascular Therapy: The new Clinicopharmacological Bases That Matter. *Cardiovasc Drug Ther* 1999;13:371–98.
36. Shlipak MG. Pharmacotherapy for Heart Failure in Patients with Renal Insufficiency. *Ann Int Med* 2003;138:917–24.
37. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
38. Špinar J, Vítovec J. Betablokátory a závažné chronické srdeční selhání. *Cor Vasa* 2000;42:491–2.
39. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, a spol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49:K5–K34.
40. The Capricorn Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–90.
41. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
42. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–33.
43. The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
44. Vítovec J, Špinar J. Betablokátory v léčbě chronického srdečního selhání. *Vnitř Lék* 2000;46:161–5.
45. Vítovec J, Špinar J. Diuretika u srdečního selhání. *Kapit Kardiolog* 2002;4:90–2.
46. Vítovec J, Špinar J. Který betablokátor u srdečního selhání? Studie COMET – dala jasnou odpověď? *Cor Vasa* 2003;45:527–8.
47. Vítovec J, Špinar J, a spol. Kardiovaskulární farmakoterapie. 2. vydání. Praha: Grada, 2004.
48. Widimský J. Betablokátory v léčbě srdečního selhání. *JAMA-CS* 1999;7:375–7.
49. Widimský J, a kol. Srdeční selhání. 2. vydání. Praha: Triton, 2003.
50. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. on behalf of the CIBIS III Investigators. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005;112:2426–35.
51. Wilson Tang WH, Francis GS, Hoogwerf BJ, Young JB. Fluid Retention After Initiation of Thiazolidinedione Therapy in Diabetic Patients With Established Chronic Heart Failure. *JACC* 2003;41:1394–8.
52. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with CHF and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.
53. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardio-

- vascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *New Engl J Med* 2000;342:145–53.
54. Vítovec J, Špinar J. Mohou blokátory receptorů pro angiotenzin II (AIIA) nahradit v léčbě srdečního selhání inhibitory ACE? *Cor Vasa* 2003;45:169–70.
55. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–7.
56. Valsartan Heart Failure Trial Investigators, Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–75.
57. Špinar J. Blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II v léčbě chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2000;42:117–8.
58. Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R, et al. Consensus statement: palliative and supportive care in advanced heart failure. *J Card Fail* 2004;10:200–9.
59. Stevenson LW. The Cul-de-Sac at the End of the Road. *J Card Fail* 2003;9:188–91.
60. Hradec J. Diastolické srdeční selhání. V: Habilitační a inaugurační přednášky na 1. LF UK v Praze 2004. Praha: Galén, 2005:148–54.
61. Lachmanová J. Očistovací metody krve. Praha: Grada Publishing, 1999:132.
62. Štefka M. a spol. Kardiologie. 3. vydání. Praha: Grada, 2007:722.
63. Tábořský M, Kautzner J, Bytešník J, a spol. Zásady pro implantace kardiostimulátorů, implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčbu (2005). *Supplementum Cor Vasa* 2005;47(9):59–68.

Došlo do redakce 18. 1. 2008

Přijato k otištění 4. 3. 2008