

Preskripce základní farmakoterapie a její dávkování v ambulantní péči po propuštění u pacientů hospitalizovaných pro kardiální dekompenzaci

(Prescription of basic pharmacotherapy and its dosage in outpatient care after discharge in patients hospitalized for cardiac decompensation)

Jan Orct^a, Otto Mayer Jr.^{a,b}, Simona Bílková^{a,b}, Tomáš Krynský^a, Josef Jiráček^c

^a II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

^b Biomedicínské centrum, Univerzita Karlova/Lékařská fakulta a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

^c Správa informačního systému, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 9. 4. 2024

Přijat: 1. 5. 2024

Dostupný online: 9. 8. 2024

Klíčová slova:

Ambulantní péče

Chronické srdeční selhávání

Léčba dle doporučení

SOUHRN

Cíl: Analyzovali jsme preskripci a dávkování základní farmakoterapie v ambulantní péči ke konci roku 2022 u pacientů hospitalizovaných mezi lety 2010–2020 pro kardiální dekompenzaci.

Metodika: Úvodní soubor zahrnoval 4 097 pacientů hospitalizovaných pro kardiální dekompenzaci. Z této iniciální kohorty jsme u 975 přeživších pacientů (průměrný věk 71,9 roku [$\pm$ směrodatná odchylka – SD – 10,8], 62,8 % mužů) analyzovali farmakoterapii uvedenou v jejich centrálním lékovém záznamu.

Výsledky: Preskripce betablokátorů (BB) činila v ambulantní péči 79,6 % a významněji se nezměnila oproti doporučené preskripci při propuštění z hospitalizace (77,5 %). Pokud ovšem budeme počítat výhradně BB s důkazem u chronického srdečního selhání, k signifikantnímu vzestupu jejich preskripce došlo (z 61,1 % na 73,6 %). K poklesu preskripce (ze 79 % na 74,8 %) došlo v ambulantní péči u blokátorů systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), markantní vzestup jsme zaznamenali u inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2) (z 0,7 % na 20,1 %). K signifikantnímu vzestupu došlo u statinů u pacientů s ischemickou etiologií srdečního selhání (z 57,2 % na 63 %) a velmi markantně u preskripce sacubitril-valsartanu u pacientů s ejekční frakcí ≤ 40 % (z 1,8 % na 23,1 %). Preskripce antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA) se změnila minimálně (45,3 % vs. 43,9 %). Z hlediska dávkování k marginálnímu zvýšení došlo u blokátorů RAAS, zatímco pokles dávkování jsme pozorovali u MRA a statinů.

Závěry: Jakkoliv farmakoterapie chronického srdečního selhání (CHSS) vykazovala v ambulantní péči určité dílčí úspěchy (oproti doporučení při propuštění z hospitalizace), stále jsou zde velké rezervy ke zlepšení. Toto platí ještě víc pro použité dávkování, kdy maximální doporučené dávky užívalo jen velmi málo pacientů. Nevyužitý potenciál farmakoterapie CHSS se pak zřejmě přinejmenším spolupodílí i na relativně špatné prognóze těchto pacientů.

© 2024, ČKS.

ABSTRACT

Aims: We analyzed the prescription and dosage of essential pharmacotherapy in outpatient care at the end of 2022 in patients hospitalized between 2010–2020 for cardiac decompensation.

Methods: The initial sample included 4097 patients hospitalized for cardiac decompensation. From this cohort, we analyzed 975 surviving patients (mean age 71.9 [$\pm$ SD 10.8], 62.8% male) regarding pharmacotherapy in their central medication record.

Results: The prescription of beta-blockers (BB) was 79.6% in outpatient care and did not significantly change after discharge from hospitalization (77.5%). Taking BB with evidence in chronic heart failure (HF) only, there was a significant increase in their prescription (from 61.1% to 73.6%). A decrease in prescriptions (from 79% to 74.8%) occurred in outpatient care in renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, while an increase in SGLT-2 inhibitors (from 0.7% to 20.1%). There was a significant increase in statins in patients with ischemic etiology of HF (from 57.2% to 63%), and markedly in the prescription of sacubitril/valsartan in patients with an ejection fraction ≤ 40 % (from 1.8% to 23.1%). Mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) changed minimally (45.3% vs. 43.9%). Regarding the recommended dosage, a marginal increase occurred in RAAS blockers, while we observed a decrease in the dosage of MRA and statins.

Keywords:

Guideline-directed medical therapy

Chronic heart failure

Outpatient care

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Otto Mayer Jr., CSc., II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, E. Beneše 13, 301 00 Plzeň, Česká republika, e-mail: mayero@fnplzen.cz

DOI: 10.33678/cor.2024.036

Conclusions: Although pharmacotherapy of chronic HF has shown partial improvements in outpatient care (compared to the recommendations at hospital discharge), there is still tremendous room for improvement. Very few patients took the maximum recommended doses. The untapped potential of HF pharmacotherapy seems to contribute at least to the relatively poor prognosis of these patients.

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) představuje asi nejzávažnější dlouhodobou komplikaci většiny kardiovaskulárních chorob a jeho prevalence je spolu s mortalitou z kardiovaskulárních příčin asi nejpřesnějším ukazatelem kardiovaskulárního zdraví v dané populaci.¹ V české populaci jsme za poslední tři dekády zaznamenali do té doby nevídaný pokles mortality z kardiovaskulárních příčin, který se také zároveň nejvíce propсал do prodloužení naší očekávatelné doby života. Na druhé straně tento příznivý trend vedl pochopitelně jednak ke stárnutí populace a dále pak i ke zhoršení nemocnosti v seniornější části populace. Paradoxně díky zlepšené léčbě akutních manifestací ischemické choroby srdeční (ICHS) nezanedbatelnou část této nemocnosti počíná vyplňovat CHSS. Podobně a neméně paradoxně se ale na stoupající prevalenci CHSS podepisuje zlepšené přežívání i v rámci této choroby dané dokonalějšími léčebnými možnostmi (pacienti s CHSS žijí déle, je jich tudíž více a jsou zároveň „více nemocní“). Podstatnou proměnnou celkového kardiovaskulárního zdraví je ale také, v jakém skutečném funkčním stavu tito pacienti přežívají, což je rovněž zásadně determinováno úrovní jejich chronické léčby.

Poslední desetiletí nám přineslo nadstandardní množství nových farmakologických skupin i jiných léčebných technologií v oblasti CHSS. Velké množství substancí je také ve výzkumu a lze předpokládat, že řada z nich úspěšně vstoupí i do klinické praxe. Je celkem pochopitelné, že tato léčba bude v budoucnosti vyžadovat zcela enormní náklady. Na druhé straně inovace v medicíně je jediným racionálním způsobem, jak naopak náklady v budoucnosti ušetřit. Kupříkladu zdánlivě ušetřené náklady na farmakoterapii se pak obvykle v mnohem větší míře generují v sociální oblasti, zejména v péči o invalidizovanou část populace.

Základní pravidla pro péči o pacienty s CHSS nám podobně jako u jiných kardiovaskulárních onemocnění sumarizují pravidelně aktualizované guidelines, ta poslední pocházejí z roku 2021.² Z hlediska doporučené farmakoterapie byla konstituována skupina léčebných substancí, u kterých máme důkaz jejich přínosu z hlediska prognózy léčených pacientů (tj. redukce mortality, rehospitalizací pro srdeční selhání, eventuálně i dalších ukazatelů). Příslušné guidelines pro tuto léčbu zavedla pojem GDMT (guideline-directed medical therapy, vhodný český ekvivalent nemáme). Základním principem preskripce GDMT je určitá schematičnost přístupu, kdy příslušnou medikaci pacientům podáváme dosti paušálně, a nikoliv na základě aktuální symptomatologie CHSS (tj. i pacient, který se prakticky kompletně stabilizoval a je třeba v daném čase opět asymptomatický, by měl být léčen v plném rozsahu), prakticky jedinou limitací by měla být individuální tolerance této léčby. Nezbytnou podmínkou úspěšnosti jakékoliv léčebné strategie však je, nakolik byla imple-

mentována do reálné klinické praxe. Zjednodušeně řečeno, nestačí jen formulovat, jak má farmakoterapie CHSS vypadat, ale musejí ji také někdo příslušným pacientům předepsat a také náležitým způsobem nadávkat. V neposlední řadě musejí být tyto okolnosti nějakým způsobem dále sledovány a hodnoceny i dlouhodobé dopady v podobě mortality a morbidit, aby bylo možno zpětně určit, zdali byla příslušná strategie účinná (a eventuálně ji přizpůsobit). V naší předchozí analýze jsme se pokusili zjistit, jak vypadala doporučená základní farmakoterapie v době propuštění z hospitalizace pro kardiální dekompenzaci a jaký to mělo potenciální dopad na prognózu těchto pacientů. Souhrnně bylo možno konstatovat, že tato doporučená farmakoterapie měla dosti daleko k dokonalosti, což zřejmě souvisí i s poměrně nepříznivou mortalitou ve sledovaném souboru.³ V této navazující analýze jsme zase hodnotili, jak bylo s touto farmakoterapií dále dlouhodobě nakládáno po propuštění z hospitalizace v ambulantní sféře.

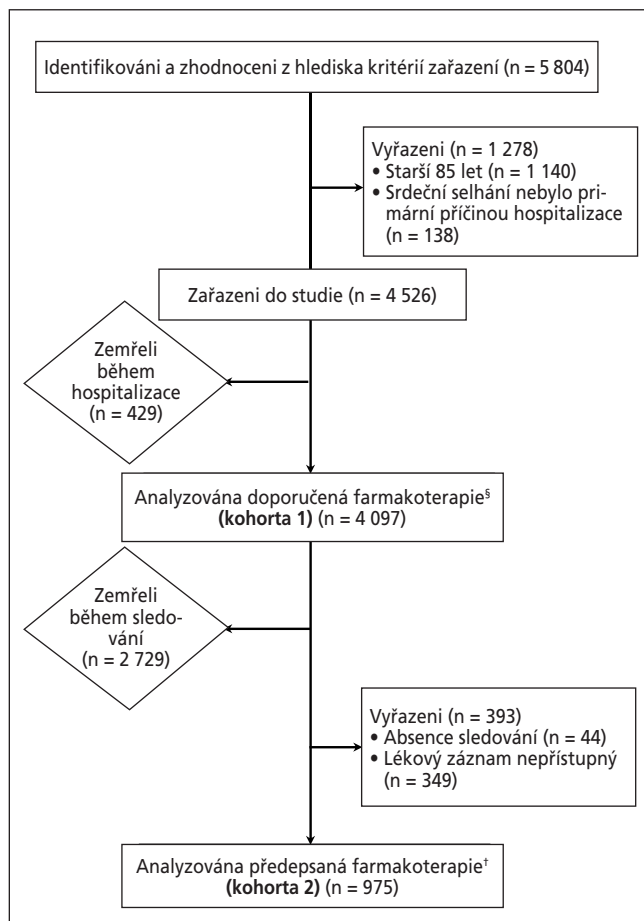
Materiál a metodika

Uspořádání a studovaný soubor

Analýza představuje deskriptivní survey pacientů s CHSS, kde kvalifikujícím kritériem byla hospitalizace pro kardiální dekompenzaci (jako první taková příhoda během minimálně desetiletého období). Formální stanovení kardiální dekompenzace jako hlavní diagnózy vedoucí k hospitalizaci bylo založeno na klinickém dojmu ošetřujícího lékaře, formálně deklarovaném v propouštěcí zprávě. Všichni zařazení pacienti byli hospitalizováni ve Fakultní nemocnici Plzeň, na jedné z pěti tamních klinik poskytujících internistickou péči, a to v období od 1. 1. 2010 do 29. 9. 2020. Celkem jsme na základě informačního systému takto identifikovali 9 354 hospitalizací, což nám dalo iniciální soubor 5 804 individuálních pacientů (3 550 hospitalizací proběhlo u stejných osob jako rekurence srdečního selhání), u nichž nedošlo v předcházejících deseti letech k hospitalizaci pro srdeční selhání.

Princip selekce obou definitivních studovaných souborů shrnuje **obrázek 1**. Z iniciálního souboru 5 804 osob bylo 1 140 pacientů vyřazeno pro věk vyšší než 85 let a 138 po zhodnocení jejich dokumentace (pokud bylo známo, že srdeční selhání pravděpodobně nebylo hlavní příčinou hospitalizace). Další 429 pacientů zemřelo během hospitalizace. První hodnocený soubor tedy představovalo 4 097 pacientů propuštěných z hospitalizace a je označen jako kohorta 1.

K referenčnímu datu 31. 12. 2022 byl dále proveden průzkum vitálního statusu pacientů z kohorty 1 a na základě údajů v jejich lékovém záznamu zhodnocena jejich chronická farmakoterapie (v úvahu byly brány léky vydané lékárnou po 29. 9. 2022). Celkem k referenčnímu datu zemřelo 2 729 pacientů, u 44 se nepodařilo zjistit jejich vi-



Obr. 1 – Schéma výběru vzorku pacientů v obou kohortách (diagram STROBE).

[§] Při propuštění z hospitalizace, tj. mezi lety 2010–2020; [†] ke konci roku 2022.

tální status (vesměs se jednalo o cizí státní příslušníky, nepodchycené v registru obyvatel) a u dalších 349 osob nebylo možno vstoupit do lékového záznamu s ohledem na chybějící souhlas z jejich strany. Finální soubor, kde mohl být proveden screening ambulantní farmakoterapie, tedy činí 975 pacientů a je označen jako kohorta 2 (viz obr. 1).

Sběr a zpracování dat

Vitální status pacientů byl ověřen v režii Ústavu zdravotnických informací a statistiky v centrálním registru obyvatel ČR. Pokud pacient zemřel v období od propuštění z hospitalizace do 31. 12. 2022, zajímalo nás především datum úmrtí a dále pak i deklarovaná primární příčina úmrtí (jakkoliv tyto údaje nakonec nebyly pro potřeby aktuální analýzy použity). Údaje ohledně doporučené farmakoterapie byly získány jednak z propouštěcích zpráv z kvalifikující hospitalizace pro kardiální dekompenzaci (kohorta 1). Údaj ohledně skutečně předepisované farmakoterapie v ambulantní péči (kohorta 2) byl derivován z lékového záznamu pacienta (ke konci roku 2022). Zajímala nás především léčba doporučená dle guidelines pro CHSS,² zjišťovány byly ale i údaje ohledně všech antihipertenziv, hypolipidemické, antidiabetické, antiagregační či antikoagulační léčby, dále pak i suplementace kalia. U furosemidu, betablokátorů, blokátorů systému renin-

-angiotenzin-aldosteron (RAAS, tj. inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu či receptoru AT₁ pro angiotenzin II), antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA, tj. verospiron či eplerenon) a statinů bylo dále zjišťováno i doporučené/předepsané dávkování. Následně byly tyto třídy léčiv rozděleny do tří skupin podle zhruba ekvivalentního dávkování (do skupiny se standardním, sníženým nebo zvýšeným dávkováním); detaily, jak byla jednotlivá léčiva přiřazena do těchto skupin, lze najít v naší předchozí publikaci.³

Všechna další data byla čerpána výhradně z údajů obsažených v nemocničním informačním systému FN Plzeň (především z propouštěcí zprávy, ale i dalších záznamů), přičemž detaily tohoto managementu dat jsou v detailu uvedeny jinde.⁴ Stručně primární etiologie CHSS byla posouzena na základě dostupných informací i názoru ošetřujícího lékaře, vyjádřeného v propouštěcí zprávě. Za primárně ischemickou etiologii CHSS jsme považovali ty případy, kde byl v anamnéze infarkt myokardu, koronární revaskularizace či angiografický průkaz alespoň 50% stenózy koronárního řečiště; dále pak hypertenze a/nebo diabetes, pokud zde nebyla explicitně zmíněna jiná etiologie (typu dilatační, post-tachykardické či pozánětlivé kardiomyopatie, valvulární choroby, poškození myokardu onkologickou léčbou či alkoholem či eventuálně jiná očividná neischemická etiologie). Hodnota ejekční frakce (EF) byla derivována z popisu echokardiografie realizovaného během hospitalizace (což byla většina případů) či z vyšetření co možná časově nejbližší hospitalizaci a pro potřeby analýzy podle podskupin byla použita hodnota EF ≤ 40 % (a tato podskupina byla označena jako srdeční selhání s redukovanou EF, HFrEF). Přítomnost fibrilace síní či flutteru byla buď určena z EKG realizovaného za hospitalizace, či pokud byla kdekoli uvedena jako anamnestická okolnost. Diabetes mellitus byl určen buď opět jako deklarovaná anamnestická okolnost, či příslušná medikace, eventuálně zvýšené hodnoty glykemie nebo glykovaného hemoglobinu během hospitalizace. Ekvivalentním způsobem byla určena i přítomnost hypertenze. Nejvyšší zaznamenaná hodnota kreatininu během hospitalizace byla použita pro kalkulaci glomerulární filtrace (eGFR) na základě rovnice Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) a za renální insuficienci byly považovány hodnoty < 30 ml/min/1,73 m². Přítomnost implantovaného kardioverteru-defibrilátoru (ICD) byla zjišťována rovněž na základě údajů v nemocničním informačním systému, na rozdíl od výše uvedených parametrů však není vztažena pouze k době hospitalizace, ale i k období před či po ní.

Pro analýzu dat byla použita převážně jen deskriptivní statistika pomocí STATISTICA 8 (StatSoft Inc, Tulsa, OK, USA).

Výsledky

V první části analýzy bylo hodnoceno 4 097 pacientů (průměrný věk 70,7 roku [± SD 10,3], 60,2 % mužů) iniciálně hospitalizovaných pro dekompenzované srdeční selhání (kohorta 1); základní charakteristiky tohoto souboru jsou uvedeny v tabulce 1 (první sloupec). Na základě individuálního lékového záznamu byla dále znovu zjištěna jejich farmakoterapie v ambulantní péči (kohorta 2), při-

čemž tuto analýzu jsme byli schopni realizovat u 73,6 % žijících pacientů, s trvalým bydlištěm na území ČR, iniciálně zahrnutých do kohorty 1.

Základní údaje kohorty 2 v době kvalifikující hospitalizace po srdeční selhání udává rovněž **tabulka 1** (druhý sloupec). Pacienti hodnocení posléze v kohortě 2 byli v době hospitalizace významně mladší, vykazovali ale zhruba stejné složení z hlediska pohlaví a kontroly cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL cholesterolu). Opět pokud použijeme profil souboru v době kvalifikující hospitalizace, kohorta 2 zahrnuje mírně více pacientů s ischemickou etiologií CHSS, zatím proporcionálně méně pacientů s HFrEF, hypertenzí, diabetem, fibrilací síní a renální insuficiencí. Naopak ale zase zahrnovala významně vyšší zastoupení pacientů, jimž byl někdy v průběhu doby implantován ICD.

Medián doby mezi propuštěním z hospitalizace a kontrolním zjištěním farmakoterapie činil 5,87 roku (mezi-kvartilové rozpětí [IQR] 3,92–9,01), přičemž minimální doba ambulantní péče, kdy mohlo dojít k úpravě medi-

kace, činila dva roky. Průměrný věk v kohortě 2 v době kontrolního zjištění farmakoterapie činil 71,9 ($\pm$ SD 10,8) roku a v tu chvíli se již významně nelišil od kohorty 1 ($p = 0,54$) (*není uvedeno v tabulce*). Proporce ostatních základních charakteristik nemohla být v době kontrolního zjištění farmakoterapie (tj. ke konci roku 2022) hodnocena, neboť pacienti nebyly fyzicky vyšetřováni.

Úpravy farmakoterapie v ambulantní péči (tj. mezi propuštěním z hospitalizace a kontrolním zjištěním ke konci roku 2022) ukazuje prostřední panel **tabulky 1**. Především během tohoto období opravdu výrazně klesla proporce pacientů léčených furosemidem a naopak vzrostla proporce těch léčených inhibitory SGLT2 či inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu (ARNI). Významně se rovněž zlepšilo zastoupení pacientů léčených betablokátozem s důkazem u CHSS a statinem, mírně narostla preskripce antikoagulancií a ivabradinu. Naopak k poklesu došlo v celkové preskripci blokátorů RAAS (do toho počtu jsou zahrnuty i ARNI), antiagregancií a mírně (statisticky nevýznamně) i v případě MRA či digoxinu.

Tabulka 1 – Základní charakteristiky souboru v době hospitalizace pro srdeční selhání, předepsaná farmakoterapie a její úpravy v ambulantní péči

	Kohorta 1	Kohorta 2	$p^{\S}$
Základní charakteristiky v době hospitalizace			
n	4 097	975	–
Věk v době hospitalizace (roky)	70,7 (10,3)	65,4 (19,7)	< 0,0001
Pohlaví (% mužů)	60,2	62,8	0,12
Ischemická choroba srdeční [§] (%)	50,2	51,4	0,0002
Ejekční frakce ≤ 40 % (%)	67,5	62,3	< 0,0001
Hypertenze (%)	89,2	83,1	< 0,0001
LDL cholesterol $\geq 1,8$ mmol/l (%)	62,9	63,0	0,95
Diabetes mellitus (%)	67,8	60,2	< 0,0001
Renální insuficience [†] (%)	22,0	10,6	< 0,0001
Fibrilace síní nebo flutter (%)	48,8	41,8	< 0,0001
ICD [*] (%)	14,3	25,5	< 0,0001
Základní terapie při dimisi (kohorta 1) a v ambulantní péči (kohorta 2)			
Furosemid	86,7	58,7	< 0,0001
Betablokátory (všechny)	77,5	79,6	0,15
Betablokátory (s důkazem [‡])	61,1	73,6	< 0,0001
Blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron	79,0	74,8	0,005
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů	45,3	43,9	0,44
Inhibitory SGLT2	0,7	20,1	< 0,0001
ARNI	0,9	15,4	< 0,0001
Antiagregancia	40,0	30,1	< 0,0001
Antikoagulancia	39,5	46,1	0,0002
Statiny	47,0	63,0	< 0,0001
Ivabradin	3,3	5,0	0,013
Digoxin	12,6	10,6	0,07
Terapie v podskupinách při dimisi (kohorta 1) a v ambulantní péči (kohorta 2)			
Antiagregancia či antikoagulancia (jen u ICHS)	77,6	73,4	0,027
Antikoagulancia (jen při FS/flutteru)	68,0	74,0	0,018
Statiny (jen u ICHS)	57,2	63,0	< 0,0001
ARNI (jen při ejekční frakci ≤ 40 %)	1,8	23,1	< 0,0001
ICD [*] (jen při ejekční frakci ≤ 40 %)	27,3	39,6	< 0,0001

Proporce faktoru (%) či průměr (směrodatná odchylka) pro věk.

ARNI – inhibitory angiotenzinových receptorů a neprilysinu; FS – fibrilace síní; ICD – implantovaný kardioverter-defibrilátor; ICHS – ischemická choroba srdeční; LDL – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; SGLT2 – sodíko-glukózový kotransportér 2.

[§] Jako předpokládaná hlavní etiologická příčina srdečního selhání (viz metodika); [†] nejnižší zaznamenaná eGFR (dle CKD-EPI) během hospitalizace ≤ 30 ml/min/1,73 m²; ^{*} implantace realizována před hospitalizací, v rámci hospitalizace pro srdeční selhání či kdykoliv jindy;

[‡] bisoprolol, carvedilol, metoprolol-sukcinát nebo nebivolol; [§] χ^2 test (resp. Mannův-Whitneyho U test pro věk).

Tabulka 2 – Dávkování základní farmakoterapie při propuštění z hospitalizace pro srdeční selhání a v následné ambulantní péči (%) (analýza realizována pouze u kohorty 2)

	Bez léčby	Snížená dávka	Standardní dávka	Zvýšená dávka	p [#]
Furosemid					
Doporučeno při propuštění [§]	18,0	13,6	59,8	8,5	< 0,0001
Ambulantně předepisováno [†]	38,9	12,8	38,5	9,8	
Betablokátory (všechny)					
Doporučeno při propuštění [§]	16,2	16,8	51,4	15,6	0,025
Ambulantně předepisováno [†]	20,6	12,2	50,0	17,2	
Betablokátory (s důkazem)					
Doporučeno při propuštění [§]	29,8	15,1	42,6	12,5	0,138
Ambulantně předepisováno [†]	27,1	11,9	47,2	12,5	
Blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron					
Doporučeno při propuštění [§]	18,5	25,7	29,0	26,8	0,0004
Ambulantně předepisováno [†]	22,6	16,6	32,2	28,6	
Antagonisté mineralokortikoidních receptorů					
Doporučeno při propuštění [§]	48,8	4,1	37,4	10,5	0,016
Ambulantně předepisováno [†]	54,4	2,4	35,9	7,2	
Statiny					
Doporučeno při propuštění [§]	43,9	8,2	24,3	23,6	< 0,0001
Ambulantně předepisováno [†]	37,2	8,9	37,4	16,5	

[§] Při propuštění z hospitalizace, tj. mezi lety 2010–2020; [†] ke konci roku 2022; [#] χ^2 test.

Spodní panel **tabulky 1** udává podíl některé základní farmakoterapie, pokud jsou zde určita specifika z hlediska jejich indikace. Preskripce antikoagulační léčby je pochopitelně významně vyšší u pacientů s fibrilací či flutterem síní a v průběhu sledovaného období též i mírně narostla. Podobný trend lze pozorovat i v případě ARNI a ICD u pacientů s HFrEF nebo statinů u pacientů s ischemickou etiologií CHSS.

Tabulka 2 udává úpravy dávkování základní farmakoterapie v ambulantní péči, na rozdíl od výše uvedených analýz však již byla realizována pouze u kohorty 2. Ke statisticky významné redukci dávkování došlo především u léčby furosemidem, a to zejména na vrub obecně nižší preskripce i výrazně méně častěji používané standardní dávky (40–80 mg). K signifikantnímu poklesu však došlo i v případě MRA, a to opět jak z hlediska obecně preskripce, tak i jejího proporcionálního snížení ve všech třech dávkovacích strategech. Podobně došlo k redukci dávkování i u statinů, kde (již tak dosti malá) preskripce nejvyšší dávky (80 mg atorvastatinu či jeho ekvivalent) klesla ve prospěch jen základní standardní dávky. K určitému a statisticky významnému nárůstu došlo u blokátorů RAAS.

Diskuse

Hlavním a očividným výsledkem naší analýzy je poznání, že k úpravě dávkování základní farmakoterapie CHSS (či sekundární prevence ICHS v případě pacientů s ischemickou etiologií CHSS) v ambulantní sféře po propuštění z hospitalizace v praxi příliš nedochází (viz **tabulku 2**). Můžeme samozřejmě pouze spekulovat, co je toho příčinou, zejména jestli použití nejvyššího dávkování léčiv s prokázaným přínosem pro pacienty brání v oněch indivi-

duálních případech nějaká objektivní okolnost (například v podobě intolerance léčiva ve vyšší dávce), zda se jedná spíše jen o nedůslednost ze strany lékaře či nonadherenci ze strany pacienta. V úvahu je nutno vzít i ekonomické aspekty, kde zejména existence jakéhosi (vlastně dosti neoficiálního) individuálního budgetu ambulantního lékaře z hlediska jím učiněné preskripce hraje bezpochyby mimořádně nešťastnou roli (ambulantní lékař je tak vlastně finančně trestán za to, že svou práci činí v souladu s aktuálními doporučeními). A nelze samozřejmě zcela vyloučit ani vliv určitého „mentálního nastavení“ našeho systému zdravotnictví, kde se poměrně nepřiměřeně respektuje doporučení tzv. vyššího pracoviště a není zde zásadnější snaha jednou doporučenou farmakoterapii již dále rozvíjet (což ale není pouze specifikum CHSS, podobný problém jsme pozorovali například i v sekundární prevenci po infarktu myokardu).⁵

Nedůslednost v preskripci základní farmakologie CHSS s prokázaným benefitem (GDMT) a její poddávkování však může mít dosti fatální dopad na osud těchto pacientů, což navíc kontrastuje s jejich očividně nepříznivou prognózou. Celkově z našeho úvodního souboru (kohorta 1) během sledování zemřelo více než 66 % pacientů, což odpovídalo $\approx 20\%$ mortalitě v prvním roce po propuštění (či více než 55% mortalitě po pěti letech). V jiné naší analýze téhož souboru jsme rovněž zjistili, že prognóza pacientů byla signifikantně horší, pokud jim nebyl již při propuštění z hospitalizace doporučen blokátor RAAS, BB či statin;⁴ určitý vztah k mortalitě pacientů jsme našli i z hlediska doporučeného dávkování GDMT.³

Jak již bylo řečeno, příčinou nedůsledně vedené farmakoterapie je z největší části kombinace dvou jevů. Na straně jedné je to obvykle fakt, že ošetřující (či propouštějící) lékař příslušnou farmakoterapii pacientovi vůbec

nepředepíše či již nedojde k jejímu vytitrování na nejvyšší tolerovanou dávku. Na straně druhé je to nonadherence pacienta, který často léčbu buď zcela přestane brát, neužívá ji důsledně každý den či se brání navýšení dávky (protože se tzv. již cítí dobře, a k léčbě tudíž nevidí žádný důvod). Samozřejmě nelze pominout ani objektivní příčiny, kdy příslušnou farmakoterapii nelze použít z důvodů její intolerance. U pacientů s CHSS je asi nejčastějším tímto důvodem relativní hypotenze, která toto onemocnění mnohdy provází, a brání tak nasazení/vytitrování příslušné medikace, která má mnohdy významný hypotenzní efekt (v praxi se tento jev markantně projevuje například v případě sacubitril-valsartanu). Druhou velmi obvyklou příčinou nezahájení/poddávkování příslušné medikace bývají snížené renální funkce daného pacienta (což bývá velmi obvyklý problém u MRA). V našem souboru samozřejmě nemůžeme plně identifikovat, který z výše popsaných jevů stojí za suboptimální farmakoterapií u konkrétního pacienta, mnohé však lze přinejmenším odhadnout a identifikovat, jak by se situace mohla zlepšit.

Prvním a zcela očividným příkladem zatím nevyužitého potenciálu ke zlepšení prognózy pacientů s CHSS je preskripce inhibitorů SGLT2. Tato léková skupina představuje zřejmě největší „překvapení“ posledního desetiletí a v léčbě CHSS nyní máme důkazy jejího zásadního přínosu napříč celým spektrem této choroby (tj. u pacientů s redukcí i zachovanou EF), a recentně dokonce i z hlediska srdečního selhání prakticky asymptomatických pacientů po infarktu myokardu).^{6,7} Konsenzus z roku 2023⁸ dokonce umístil preskripci inhibitorů SGLT2 jako úplně první krok v léčbě CHSS se zachovanou ejekční frakcí (HFpEF), neboť je fakt, že tato farmakologická třída má vlastně jako jediná jednoznačný důkaz svého přínosu v této skupině pacientů (u všech ostatních léčiv, byť se třeba běžně používají, mají důkazy nějaké výhody). V naší analýze jsme zjistili, že preskripce této lékové skupiny narostla u sledovaných pacientů ze zcela zanedbatelných 0,7 % při propuštění na asi 20 % v ambulantní péči. To je jistě příznivý vývoj a bezpochyby ho lze připsat na vrub faktu, že indikační kritéria této medikace jsou nyní u CHSS velmi benevolentní (na rozdíl od období před rokem 2021, kdy byly pacienti hospitalizováni). Určité otázky však může vyvolat fakt, že prakticky všichni pacienti, kteří užívali v ambulantní péči (kohortě 2) inhibitor SGLT2, měli zároveň diabetes; je tedy sporné, kdo (kardiolog nebo diabetolog?) jim tedy vlastně onu medikaci předepsal a s jakým primárním záměrem (CHSS nebo diabetes?). Co je však daleko důležitější, že preskripce pouze u 20 % pacientů je naprosto nedostatečná. Prakticky jedinou současnou indikační limitací je již poměrně těžká renální insuficience (eGFR méně než 25 ml/min/1,73 m²) a takovýchto pacientů jsme v našem souboru našli (při použití nejnižší hodnoty eGFR v době hospitalizace) jen méně než 6 %. Je tedy zcela realistické, že preskripce inhibitorů SGLT2 by mohla (ideálně měla) vzrůst až někde k 90–95 %. To by teoreticky mělo vést k asi 15% poklesu rizika úmrtí z kardiovaskulární příčiny či takřka 30% redukci rizika rehospitalizace pro srdeční selhání.⁶ Takováto optimalizace léčby je velmi jednoduchá (dávkování je jednotné a tolerance léčby pacienty obvykle bezproblémová) a již není ani neakceptovatelně ekonomicky náročná (měsíční cena léčby inhibitorem SGLT2 je aktuálně již méně než 1 000 Kč).

U ostatních GDMT lze identifikovat nevyužitý potenciál z hlediska optimalizace léčby poněkud méně jednoznačně, a navíc efekt léčby je zde pravděpodobně vázán i na dávku. Jak již bylo řečeno, hlavní limitací u blokátorů RAAS (a sacubitril-valsartanu zvláště) bývají za často relativně nízké hodnoty krevního tlaku pacientů s CHSS. Léčba blokátory RAAS byla v našem souboru při dimisi z hospitalizace doporučena u necelých 80 % a v ambulantní péči preskribována asi u 75 % pacientů (což není tak úplně špatný výsledek). Jen 2,2 % pacientů užívalo v ambulantní péči jiná antihypertenziva a zároveň nemělo předepsaný blokátor RAAS, tudíž lze soudit, že potenciál k obecnému navýšení preskripce této lékové skupiny zde již není vysoký a pravděpodobně naráží na problémy s tolerancí z hlediska krevního tlaku těchto pacientů. Poněkud jiná situace byla co do dávkování. Z našich výsledků je vidno, že určitá snaha o navýšení dávky v ambulantní péči probíhala, přesto vyšší (uptitrovanou) dávku blokátoru RAAS mělo jen ≈29 % pacientů. Zároveň jsme však našli dalších asi 8 % pacientů, kteří sice neužívali nejvyšší dávku blokátoru RAAS, ale zároveň užívali jiné antihypertenzivum (tudíž prostor ke zlepšení zde jistě ještě zůstává). Podobné zdánlivě drobné optimalizace medikace mohou působit z hlediska významu pro konkrétního pacienta jako marginální, nicméně na větších souborech (tudíž i z pohledu globálního kardiovaskulárního zdraví) lze přínos již prokázat. Například metaanalýza z roku 2017 s více než 9 100 zahrnutými subjekty prokázala, že léčba vysokou dávkou blokátorů RAAS byla provázána asi o 6 % nižší celkovou mortalitou než léčba dávkou nízkou.⁹ Zvláštní pozornost jsme věnovali skupině ARNI. Její preskripce v celém souboru byla při propuštění z hospitalizace pochopitelně velmi nízká, neboť tato léková skupina se objevila až v poslední třetině sledovaného období a byla zde dlouho i preskripční omezení. Přesto i na konci roku 2022, kdy by již měl být příslušný přípravek (sacubitril-valsartan) široce znám a prakticky plně dostupný podobnému typu pacientů, činila jeho preskripce v podskupině HFREF jen 23 %. Ve studii PARADIGM-HF u pacientů se sníženou EF snižovala léčba ARNI oproti konvenční terapii RAAS riziko úmrtí asi o 16 %; pozorována byla i významná redukce hospitalizací pro kardiální dekompenzaci (o 21 %).¹⁰ Samozřejmě nelze předpokládat, že by každý pacient s HFREF mohl v souladu s touto studií užívat sacubitril-valsartan, neboť zde opět u řady z nich narazíme na limity dané jejich krevním tlakem. Přesto jsme však v našem souboru (kohortě 2) identifikovali asi 43 % nemocných, kteří brali buď standardní/vysokou dávku blokátoru RAAS, či jiné antihypertenzivum. Lze tedy důvodně předpokládat, že dosti velká část těchto pacientů by pravděpodobně léčbu ARNI tolerovala alespoň v základní dávce, pokud by jim byla předepsána; teoretický potenciál preskripce ARNI u HFREF se tedy pohybuje někde mezi 50–65 % pacientů (tj. takřka třikrát výše, než je tomu nyní).

Léčba BB má u nás tradičně silné postavení i v obou analyzovaných souborech pacientů (kohorta 1 a 2) byla jejich preskripce poměrně příznivá (≈78 %, resp. 80 %). Preskripce BB tak zdánlivě byla v obou našich souborech dokonce o něco lepší než v poměrně rozsáhlém registru Evropské kardiologické společnosti (ESC) asi 12 400 pacientů s CHSS z 211 evropských center, kde činila asi 72 %.¹¹

Přetrvávajícím problémem je však občasná volba konkrétního BB, který nemá důkaz (a tudíž ani registrovanou indikaci) u CHSS. To může mít negativní dopad pro pacienty, neboť bylo prokázáno, že řada typů BB není pro léčbu CHSS vhodná (zejména ty s nízkou kardioselektivitou a tzv. vnitřní sympatomimetickou aktivitou v léčbě CHSS vysloveně selhaly).^{12,13} Je třeba konstatovat, že zatímco při propuštění z hospitalizace bylo BB „bez důkazu“ předepsáno asi 16 %, při ambulantní kontrole to bylo již jen 6 % (tudíž je zde jednoznačný ústup tohoto jevu). Nadále trvá, že zdaleka nejčastějším předepisovaným BB „bez důkazu“ je metoprolol-tartarát. Ten nejen, že postrádá indikaci u CHSS, ale dokonce ve studii COMET prokázal asi o 17 % vyšší riziko mortality než carvedilol.¹⁴ V praxi není jakýkoliv důvod předepisovat metoprolol-tartarát, když máme k dispozici metoprolol-sukcinát (tj. BB s důkazem), a jedná se tedy o velmi jednoduchou úpravu farmakoterapie CHSS s potenciálním prognostickým přínosem. Co se týče dávkování, tak nejvyšší užití dávky BB obdrželo jen poměrně málo pacientů (necelých 13 %) a při srovnání s léčbou doporučenou při dimisi k žádnému statisticky významnému posunu v dávkování nedošlo. Nemáme bohužel k dispozici žádnou informaci o tom, v jakém rozmezí se pohybovaly tepové frekvence (TF) pacientů v jednotlivých skupinách dávkování BB, tudíž nemůžeme ani posoudit, nakolik je tedy zvolená individuální dávka adekvátní. To může být poměrně klíčová otázka z hlediska prognózy léčených pacientů s CHSS, neboť bylo prokázáno, že je nutná titrace dávky BB tak, aby se TF pohybovala ideálně kolem 60/min. Jinak řečeno, maximálního potenciálu léčby BB dosáhneme až při náležité kontrole TF.¹⁵ Pro úplnost nutno zmínit absenci nesporného důkazu přínosu BB u HFpEF, což ale v praxi není příliš bráno v potaz (více než třetina ambulantních pacientů s HFpEF měla BB předepsané). Je fakt, že jednoznačně designovanou studii s BB u HFpEF k dispozici nemáme (což bude dáno především asi tím, že v době, kdy obecně studie s BB u CHSS vznikaly, nebyl ještě konsenzus v tom, jak diagnostiku HFpEF definovat), četné a dosti rozsáhlé metaanalýzy u pacientů s HFpEF signifikantní redukci celkové mortality spojenou s léčbou BB prokázaly.¹⁶

Komplikovaně lze posoudit eventuální nevyužitý potenciál MRA. V zásadě je tato skupina stále spíše preferována u pacientů s HFpEF (kde ji užívalo 50,2 %, oproti 33,8 % u HFpEF), jakkoliv důkazy naznačují její přínos přinejmenším i u pacientů s EF ve středním pásmu.¹⁷ Její preskripci však bezpochyby limitují důvodné bezpečnostní obavy, především z hlediska možné hyperkalemie. Ta se sice v intervenčních studiích s MRA^{18,19} u CHSS vyskytla jen poměrně málo (2,5–5,5%), v praxi se ale jeví daleko větším problémem. Takto byl například záhy po publikaci výše zmíněných studií s MRA u CHSS pozorován takřka pětinašobný vzestup případů hyperkalemii²⁰ (a i klinická zkušenost autorů je v tomto směru dosti podobná). Asi 43 % pacientů neužívajících MRA vykazovalo v našem souboru přinejmenším mírnou až středně těžkou renální insuficienci (grade 3, tj. eGFR 30–60 ml/min/1,73 m²), kde je opatrnost s touto léčbou jistě namístě, zatímco 15 % bylo dokonce v pásmu eGFR < 30 ml/min/1,73 m², kde jsou MRA již vysloveně rizikové. Naproti tomu zase asi 4 % pacientů neužívajících MRA mělo naopak paradoxně předepsanou substituci kalia (tudíž MRA by u nich bylo jistě

na zvážení). I z hlediska dávkování je z našich výsledků vidno, že ochota předepisovat vyšší dávky této léčby je minimální a v průběhu sledování ještě naopak významně klesala. Jako řešení tohoto problému bylo například navrhováno spolupodávání vazačů kalia (např. patiromer,²¹ který k nám zrovna ale prakticky nepronikl). V zásadnějším přelomu lze ale doufat především s nástupem novější generace MRA s nízkým rizikem hyperkalemie (finerenon nebo balcirenon).²² V letošním roce (2024) by například měly snad být k dispozici výsledky studie FINEARTS s finerenonem u HFpEF, které by mohly teoreticky přinést průlom tohoto bezpečnostního problému.

Značně opomíjenou léčbu u pacientů s CHSS představují statiny. Ty sice nemají být v této situaci podávány paušálně (např. studie CORONA and GISSI-HF žádný signifikantní přínos této léčby u CHSS neprokázaly),^{23,24} nicméně v případě konkomitantní ICHS (stav po infarktu či koronární revaskularizaci) zůstávají naopak mandatorní, a navíc v té nejvyšší tolerované dávce; takových pacientů bylo v našem ambulantním souboru (kohorta 2) více než 51 %. V této podskupině ale celých 37 % pacientů léčbu vůbec neužívalo a jen asi 17 % bylo užitrováno na nejvyšší dávku. Paradoxně užívané dávkování se v ambulantní péči po propuštění z hospitalizace dokonce ještě i zhoršilo. Přitom z rozsáhlé evidence v podobě intervenčních studií vyplývá, že u pacientů s chronickou ICHS (tudíž i u CHSS postischemické etiologie) byla léčba statinem spojena nejen s významně nižším rizikem úmrtí, ale zároveň i incidence srdečního selhání.^{25,26} I přímo na tomto našem souboru (kohortě 1) byla léčba statinem, doporučená v době propuštění, spojena s asi 17% redukcí rizika pětileté celkové mortality (a to po plné adjustaci).⁴ Náležitá optimalizace léčby statinem u pacientů s postischemickým CHSS představuje tedy další velmi jednoduché a přitom zřejmě účinné opatření, jak celkovou prognózu těchto pacientů zlepšit. Poměrně klíčovou proměnnou efektivitu léčby GDMT je také důslednost, s jakou pacienti předepsanou medicací užívají (tj. adherence k léčbě). Například retrospektivní analýza u více než 15 000 pacientů po infarktu myokardu prokázala, že pokles adherence k léčbě blokátorem RAAS (definovaný jako méně než 80 % užitých dávek)²⁷ vedl ke zvýšení rizika úmrtí asi o 74 %, zatímco u BB to činilo asi 50 %. Ekvivalentní důkazy máme i pro pacienty s CHSS.²⁸ Z našich dat samozřejmě nejsme schopni skutečnou adherenci pacientů k předepsané medicaci ani odhadnout. Lze ale takto ilustrovat, že i zdánlivě marginální okolnost průběhu farmakoterapie (pacient „jen“ zapomene užít v průměru každý pátý den své léky) může mít poměrně závažné důsledky na celkovou prognózu těchto pacientů, a že se tedy i důslednost v preskripci GDMT jistě vyplácí. Zatím ani žádný z hodnocených pacientů s HFpEF nebyl léčen vericiguatem, což dobře dokumentuje zpoždění, které nastává mezi vydáním formálního doporučení nějaké léčby a jeho implementací (tento příravek je k dispozici jistě už druhým rokem).

Pro úplnost je třeba konstatovat i některá příznivá fakta. Například asi 74 % pacientů s anamnézou fibrilace síní nebo flutteru (permanentní či paroxysmální) v našem souboru v době ambulantního screeningu farmakoterapie užívalo antikoagulační léčbu, což by bylo nemyslitelné v dobách před nástupem přímých perorálních antikoagulantů (která mimochodem tvořila více než 70 % této pre-

skripce). Více než 88 % pacientů s identifikovanou postischemickou etiologií mělo provedenou koronarografii, tudíž u nich byla přinejmenším zvažena možnost revaskularizačního výkonu. Rovněž podíl implantovaných ICD je u pacientů s HFrEF také poměrně příznivý (když vezmeme v úvahu ekonomickou náročnost této léčby i její kapacitní možnosti) a až překvapivě dobře z toho hlediska obstáváme i při mezinárodním srovnání.²⁹ V naší předchozí analýze kohorty 1 se rovněž přítomnost ICD ukázala jako zdaleka nejsilnější nezávislý protektivní faktor z hlediska přežívání.⁴ V kohortě 2 rovněž klesla preskripce furosemidu (především na vrub snížení proporce standardní dávky), což asi odráží relativní stabilizaci pacientů po propuštění z hospitalizace.

Limitace studie

Analýzovaný soubor představuje skupinu pacientů s natolik závažným (pokročilým) CHSS, že si jejich stav vyžádal hospitalizaci pro kardiální dekompenzaci. Je tedy jasné, že se jedná o velmi rizikovou skupinu, což nakonec ilustruje již sám fakt, kolik pacientů zemřelo mezi propuštěním a screeningem ambulantní medikace na konci roku 2022. Relativní „křehkost“ takto definované kohorty pacientů však může vést k tomu, že mnohá léčba u nich již nepřípadá v úvahu z důvodu její špatné tolerance. Lze tedy spekulovat, že v souboru pacientů s CHSS vybraných čistě z ambulantní sféry by úroveň jejich farmakoterapie mohla být příznivější (jakkoliv si v tomto směru nelze asi zase činit příliš velké iluze). Screening ambulantní medikace pacientů na konci roku 2022 (kohorta 2) také nezahrnoval žádnou formu fyzické kontroly pacientů či zjišťování dalších ukazatelů. Některé zdravotní okolnosti, které jsme brali pro tuto analýzu v úvahu (tj. například zařazení do kategorie EF, přítomnost ICHS nebo fibrilace síní, hypertenze nebo diabetu...), tedy vesměs pocházejí z doby hospitalizace, a mohly se tudíž v průběhu období do screeningu na konci roku 2022 dále vyvinout.

Závěry

Celkem s jistotou lze asi konstatovat, že současná úroveň preskripce základní farmakoterapie u pacientů CHSS v sobě ještě ukrývá mnohý nevyužitý potenciál. Velmi nasnadě jsou jednoduchá a prakticky paušální opatření typu preskripce inhibitorů SGLT2, statinů v případě ischemické etiologie CHSS, eventuálně ARNI u HFrEF (pokud to stav pacientů umožní). S léčbou není obecně příliš pracováno ani po propuštění, a to jak z pohledu doplnění preskripce o skutečně všechna doporučená GDMT, tak i z hlediska optimalizace jejich dávkování. Určitá cesta k řešení je jednak v co možná nejvyšší míře příslušnou léčbu zahájit již během hospitalizace a ve stejnou dobu co možná nejlépe i vytitrovat její dávkování. Zlepšení by jistě přinesla i vyšší centralizace podobného typu pacientů v ambulancích pro srdeční selhání. Především je si ale třeba uvědomit, že náležitě vedená chronická farmakoterapie představuje nejlepší (a vlastně takřka jedinou) šanci na prodloužení života těchto extrémně rizikových pacientů a jejich udržení v alespoň přijatelné kvalitě života. Naopak jakákoliv

nedůslednost (a to jak ze strany ošetřujícího lékaře, tak i vlastního pacienta) může mít pro jejich individuální prognózu potenciálně fatální následky. Velkou nadějí rovněž představuje další inovativní farmakoterapie, která do praxe teprve vstupuje či je zatím ještě ve vývoji.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Auťori prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

Financování

Předkládaná analýza byla realizována za grantové podpory fondu Specifického výzkumu Univerzity Karlovy (grant SVV 2020-2022, č. 260 537) a výzkumného fondu Univerzity Karlovy COOPERATIO.

Kromě toho bychom chtěli poděkovat příslušným pracovníkům Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS) a jmenovitě paní Janě Hlaváčové za laskavé stanovení vitálního statusu našich pacientů, bez čehož by tato analýza nebyla možná.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Všechny studijní procedury byly prováděny v souladu s principy správné klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1984 a pozdějších dodatků. Studijní protokol byl schválen Etickou komisí Fakultní nemocnice Plzeň. Se všemi získanými daty bylo nakládáno v souladu se zákonem na ochranu osobních údajů a směrnicí GDPR Evropské komise a zpracována byla v anonymizované podobě, neumožňující identifikaci jednotlivce. Všichni pacienti podepsali v úvodu hospitalizace informovaný souhlas.

Literatura

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352–380.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726.
3. Krynský T, Mayer O Jr., Bruthans J, et al. Dosing of basic pharmacotherapy and its effect on the prognosis of patients hospitalized for heart failure. *Vnitř Lék* 2023;69:109–118.
4. Mayer O, Bruthans J, Bilková S, et al. The prognosis and therapeutic management of patients hospitalized for heart failure in 2010–2020. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2022;166:312–321.
5. Vorlickova P, Mayer O, Bruthans J, et al. The changes in achievement of target LDL-cholesterol levels between 2006 and 2017 in Czech patients with chronic coronary heart disease. *Cor Vasa* 2019;61:20–27.
6. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022;28:1956–1964.
7. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid* 2024;3:EVIDo2300286.
8. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1835–1878.

9. Khan MS, Fonarow GC, Ahmed A, et al. Dose of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and Outcomes in Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003956.
10. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
11. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, et al. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–1184.
12. Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2015;20:193–201.
13. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f55.
14. 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.
15. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24:552–559.
16. Zheng SL, Chan FT, Nabeebaccus AA, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2018;104:407–415.
17. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;131:34–42.
18. 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;341:709–717.
19. 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;348:1309–1321.
20. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351:543–551.
21. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:1540–1550.
22. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–484.
23. Rogers JK, Jhund PS, Perez AC, et al. Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail* 2014;2:289–297.
24. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231–1239.
25. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914–921.
26. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
27. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008;155:772–779.
28. Chen X, Kang Y, Dahlström U, Fu M. Impact of adherence to guideline-directed therapy on risk of death in HF patients across an ejection fraction spectrum. *ESC Heart Fail* 2023;10:3656–3666.
29. Stella BM, Alessandro Z. ICD Implantation Practice Within Europe: How To Explain The Differences Beyond Economy? *J Atr Fibrillation* 2015;8:1262.



YLPPIO®

telmisartanum 80 mg / indapamidum 2,5 mg