

# Preskripce a dávkování diuretik u pacientů s chronickým srdečním selháním v registru FAR NHL

M. Špinarová<sup>1</sup>, J. Špinar<sup>1</sup>, J. Pařenica<sup>2</sup>, O. Ludka<sup>3</sup>, K. Lábr<sup>1</sup>, J. Krejčí<sup>1</sup>, F. Málek<sup>4</sup>, P. Ošťádal<sup>4</sup>, J. Tomandl<sup>5</sup>, K. Benešová<sup>6</sup>, J. Jarkovský<sup>6</sup>, L. Špinarová<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup> Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

<sup>3</sup> Fakultní nemocnice Brno

<sup>4</sup> Kardiocentrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

<sup>5</sup> Biochemický ústav, LF MU Brno

<sup>6</sup> Institut biostatistiky a analýz, LF a PŘF MU, Brno

## Souhrn

**Úvod:** Chronické srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory (EF LK) je časté onemocnění se závažnou prognózou. Léčba se zaměřuje především na zlepšení symptomů a prevenci progresu choroby. Diuretika představují symptomatický základ léčby nemocného s městnáním v plicním nebo systémovém oběhu v kombinaci s blokátory RAAS (renin angiotenzin aldosteron system) a betablokátory. **Metodika:** Tato práce vychází z dat z rozsáhlého registru FAR-NHL (FARmacology and NeuroHumoraL activation). Jedná se o multicentrickou databázi pacientů se stabilním srdečním selháním se sníženou EF LK < 50 % zařazených v období listopad 2014 až listopad 2015. **Výsledky:** Celkem bylo do databáze zařazeno 1 100 pacientů, průměrný věk byl 65 let, 80,8 % z nich byli muži. Etiologie srdečního selhání byla nejčastěji ischemická choroba srdeční (49,7 %), dilatační kardiomyopatie (41,7 %) a 8,6 % bylo označeno jako ostatní. Diuretika byla třetí nejčastěji předepisovaná léková skupina. Nejvíce podávaným diuretikem byl furosemid samostatně nebo v kombinaci (80,6 %). Celkem 746 (67,8 %) pacientům byl též podáván verospiron nebo eplerenon. Předpis diuretik se statisticky významně zvyšoval se závažností onemocnění hodnoceno pomocí NYHA (vše 87,3 %; NYHA I 65,8 %, NYHA II 88,2 %, NYHA III–IV 95,9 %;  $p < 0,001$ ). Vysoká dávka furosemidu byla podávána pacientům s vyšší klasifikací NYHA, nižší EF (25 vs. 30 %;  $p < 0,001$ ), vyšší hodnotou NT-proBNP (1 176 vs. 378 pg/ml;  $p < 0,001$ ) a vyšší hodnotou kreatininu (102 vs. 93  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ). **Závěr:** Tato data ukazují, že tendence v preskripci a dávkování diuretik odráží především závažnost srdečního selhání a renální funkce a zdůrazňují potřebu velmi individuálního přístupu k nastavení správné dávky pro každého pacienta.

## Klíčová slova

diuretika – furosemid – srdeční selhání – FAR NHL – registr – farmakoterapie – cílová dávka

## Prescription and dosing of diuretics in patients with chronic heart failure in the FAR NHL register

### Abstract

**Background:** Congestive heart failure with reduced ejection fraction is a common clinical condition with a serious prognosis. The treatment focuses on improving the symptoms and preventing the progression of the disease. Diuretics, together with RAAS blockers and beta-blockers provide the basic therapy in most patients with pulmonary or systemic congestion. **Methods:** These data come from the FAR NHL register (FARmacology and NeuroHumoraL activation). This is a multicentre database of patients with stable systolic heart failure (EF < 50%) included between November 2014 and November 2015. **Results:** A population of 1,100 patients was evaluated, the mean age was 65 years, 80.8% were male. The aetiology of heart failure was ischaemic heart disease (49.7%), dilated cardiomyopathy (41.7%) and other (8.6%). Diuretics were the third most frequently prescribed therapy. Furosemide alone or in combination was the most commonly administered diuretic (80.6%). 746 (67.8%) patients also received verospirone or eplerenone. The prescription of diuretics increased with the severity of the disease according to the NYHA classification (all 87.3%, NYHA I 65.8%, NYHA II 88.2%, NYHA III-IV 95.5%,  $p < 0.001$ ). High doses of furosemide were administered to patients with a higher NYHA classification, lower EF (25 vs. 30%,  $p < 0.001$ ), higher level of NT-proBNP (1,176 vs 378 pg / ml,  $p < 0.001$ ) and higher level of creatinine (102 vs. 93  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0.001$ ). **Conclusions:** These data show the tendency of pharmacological prescription of diuretics, which reflects especially the severity of heart failure and renal functions, and show the importance of an individual attitude to correct dosing for every patient.

### Key words

diuretics – furosemide – heart failure – FAR NHL register – pharmacotherapy – target dose

## Úvod

Srdeční selhání (SS) je časté onemocnění se závažnou prognózou. Postihuje širokou škálu pacientů. Prevalence i incidence ve všech rozvinutých zemích neustále roste. Výskyt v dospělé populaci se udává přibližně 1–2 %; u osob ve věku > 70 let se zvyšuje na hodnotu  $\geq 10$  % [1,2].

Cílem léčby pacientů se SS je zlepšit jejich klinický stav, funkční kapacitu i kvalitu života, zabránit jejich hospitalizaci a snížit mortalitu. Evropská doporučení z roku 2016 poprvé staví kvalitu života na rovnocennou úroveň mortalitě, a tedy léky, které zlepšují kvalitu života, resp. snižují počet hospitalizací, jsou stejně důležité jako léky s prokázaným efektem na mortalitu [3].

Léčba diuretiky se zaměřuje právě především na zlepšení symptomů a zvýšení zátěžové kapacity pacientů se známky a/nebo symptomy městnání. Kličková diuretika vyvolávají intenzivnější a kratší diurézu než thiazidová diuretika. Obě skupiny působí synergicky a jejich kombinaci lze použít k léčbě rezistentních otoků. Dávku diuretik je nutno v průběhu času upravovat podle individuálních potřeb.

Úvodní obvyklá dávka furosemidu pro pacienta s chronickým SS (CHSS) a s klinickými známkami kongesce je 20–40 mg denně. U některých nemocných může být i dávkou udržovací. U vybraných asymptomatických euvolemických/hypovolemických pacientů lze podávání diuretik (dočasně) přerušit. Naopak u pacientů s horší diuretickou odpovědí i na zvyšující se dávky furosemidu je doporučováno použít thiazidové diuretikum v kombinaci s furosemidem a přidat i blokátory mineralkortikoidních receptorů – spironolakton nebo eplerenon. Úvodní dávka je obvykle 12,5 mg spironolaktonu a 25 mg eplerenonu a obvyklá denní dávka je 50 mg spironolaktonu i eplerenonu [1,2].

## Cíl

Cílem této práce je zhodnocení tendence v preskripci a dávkování diuretik u pacientům se stabilním systolickým SS v české populaci a její srovnání s doporučenými postupy.

## Metodika

Tato práce vychází z dat z registru FARNHL (FARmacology and NeuroHumoral activation). Jedná se o rozsáhlou databázi pacientů sledovaných ve třech specializovaných kardiologických pracovištích, a to na I. interní kar-

dioangiologické klinice FN u sv. Anny v Brně, na Interní kardiologické klinice FN Brno a na Kardiologickém oddělení Nemocnice Na Homolce. Data byla shromažďována od 1. října 2014 do 30. listopadu 2015, a to jak u hospitalizovaných, tak u ambulantně sledovaných pacientů. Zařazování byli pacienti se systolickým SS s ejekční frakcí levé komory (EF LK) < 50 %, zavedenou léčbou, stabilní minimálně po dobu jednoho měsíce. U všech pacientů byly zjištěny anamnestické údaje, rok diagnózy SS, provedeno základní kardiologické vyšetření, EKG a odběr krve k provedení biochemického vyšetření, stanovení krevního obrazu a dále její uskladnění k možnému vyhodnocení dalších působků. V následujících letech až dosud potom probíhal systematický follow-up pacientů. Všichni pacienti podepsali informovaný souhlas.

V analýze byly použity standardní statistické metody – medián doplněný o rozsah 5–95. percentilu pro spojité proměnné. K porovnávání nezávislých parametrů byl použit Kruskal-Wallisův test a porovnávali jsme parametry ve skupinách pacientů s nízkou, střední a vysokou dávkou diuretik. Tento byl použit i u systolického a diastolického krevního tlaku, tepové frekvence, EF LK, NT-proBNP (N-terminální prohormon natriuretického peptidu B) a kreatininové clearance, ale i další charakteristiky, jako je hmotnost pacienta a BNP. K porovnání NYHA a kategorie dávky diuretik jsme použili Fisherův exaktní test [4].

## Soubor pacientů

Celkem bylo do databáze zařazeno 1 100 pacientů s CHSS. Průměrný věk byl 65 let, 80,8 % z nich byli muži. Etiologie CHSS byla nejčastěji ischemická choroba srdeční (ICHS, 49,7 %), dilatační kardiomyopatie (DKMP, 41,7 %) a 8,6 % bylo označeno jako ostatní. Dle funkční klasifikace NYHA bylo 13,3 % pacientů hodnoceno jako NYHA I, 60,3 % jako NYHA II, 25,9 % NYHA III a 0,5 % NYHA IV. Střední hodnota krevního tlaku byla 128/80 mm Hg a střední tepová frekvence 72/min. Střední hodnota EF LK = 30 %. Základní charakteristika souboru je uvedena v tab. 1.

## Výsledky

Diuretika byla v našem registru třetí nejpodávanější lékovou skupinou po betablokáto-rech a blokátorech RAAS. Celková preskripce diuretik v našem souboru byla 87,3 %. Nejčastěji předepisovaným diuretikem byl furosemid, který dostávalo celkem 80,6 % pacientů samo-

statně nebo v kombinaci, následovaly spironolakton nebo eplerenon, který dostávalo 67,8 % pacientů, hydrochlorthiazide 9,5 % pacientů a indapamid 2,8 % pacientů.

Předpis diuretik, zejména furosemidu, se se závažností onemocnění statisticky významně zvyšoval. Z pacientů zařazených do třídy NYHA I

Tab. 1. Základní charakteristika.

Celkový počet (n = 1 100)	
muži	889 (80,8 %)
ženy	211 (19,2 %)
věk (roky)	65,0 (39,5; 82,0)
otoky DKK	219 (19,9 %)
TKs (mm Hg)	128,0 (85,0; 200,0)
TKd (mm Hg)	80,0 (47,0; 130,0)
tepová frekvence	72,0 (41,0; 140,0)
výška (cm)	175,0 (148,0; 200,0)
váha (kg)	87,0 (45,0; 160,0)
BMI	28,4 (17,1; 47,3)
EF LK (%)	30,0 (17,0; 45,0)
ICHS	619 (56,3 %)
IM	474 (43,1 %)
PCI	378 (34,4 %)
CABG	158 (14,4 %)
hypertenze	719 (65,4 %)
dyslipoproteinemie	659 (59,9 %)
diabetes mellitus I. typu	75 (6,8 %)
diabetes mellitus II. typu	348 (31,6 %)
CMP	108 (9,8 %)
ICHDKK	122 (11,1 %)
CHOPN	147 (13,4 %)
nekuřák	563 (51,2 %)
kuřák	114 (10,4 %)
stopkuřák	423 (38,5 %)

BMI – body mass index, CABG – aortokoronární bypass, CMP – cévní mozková příhoda, EF LK – ejekční frakce levé komory, CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc, ICHDKK – ischemická choroba dolních končetin, ICHS – ischemická choroba srdeční, IM – infarkt myokardu, PCI – perkutánní koronární intervence, SS – srdeční selhání, TKd – diastolický tlak krve, TKs – systolický tlak krve

Data představují median hodnot (5–95 percentil) nebo absolutní či relativní frekvence.

dostávalo furosemid pouze 51,4 %, když ve skupině NYHA III–IV bylo furosemidem léčeno 93,8 % pacientů (graf 1 a 2).

Pacienty jsme rozdělili podle dávky diuretika do dvou skupin. Za nízkou dávkou jsme považovali iniciační dávku dle ESC Guidelines (tab. 2). Podrobněji jsme provedli analýzu rozložení dávky furosemidu, jak je uvedeno v grafu 3. Nízkou dávkou furosemidu do 40 mg/den bylo léčeno celkem 49,1 % pacientů. Furosemid nedostávalo vůbec 19,4 %. Dávka furosemidu se také statisticky významně zvyšovala s vyšší třídou NYHA, kdy pacienti ve skupině NYHA I dostávali vysokou dávku furosemidu pouze v 4,8 %, pacienti hodnocení jako NYHA III–IV dostávali vysokou dávku v 59,1 % případů ( $p < 0,001$ ).

Podobné výsledky jsme dostali i při vztahování podávání furosemidu na hodnotu EF LK. Pacienti s nižší EF LK dostávali statisticky významně častěji vysokou dávku furosemidu (vysoká dávka – medián EF LK 25 %, nízká dávka – medián EF LK 30 %;  $p < 0,001$ ). Stejně tak pacienti s vyšší hladinou natriuretických peptidů byli častěji léčeni vysokými dávkami (vysoká dávka – medián hladiny NT-proBNP 1 177 pg/ml, nízká dávka – medián hladiny NT-proBNP 378 pg/ml;  $p < 0,001$ ). Co se týče závislosti hodnoty TK na podávané dávce furosemidu, byl rozdíl mezi skupinami pouze v hodnotě systolického TK, rozdíl v diastolickém TK mezi skupinami nebyl (vysoká dávka – medián TK 130/80 mm Hg, nízká dávka – medián TK 125/80 mm Hg).

Při vztahování dávky furosemidu na renální funkce hodnoceno pomocí hladiny kreatininu jsme zjistili, že pacienti léčení vysokou dávkou furosemidu měli statisticky významně horší ledvinové funkce než pacienti léčení nízkou dávkou (vysoká dávka – medián hladiny kreatininu 102  $\mu\text{mol/l}$ , nízká dávka – medián hladiny kreatininu 93  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ).

Souhrn všech údajů ukazuje přehledně tab. 3.

### Diskuze

Na rozdíl od inhibitorů ACE, betablokátorů a blokátorů mineralokortikoidních receptorů (a jiných léčebných postupů) nebyly účinky diuretik na mortalitu a morbiditu u nemocných se SS studovány. Přesto diuretika patří k základním lékovým skupinám v terapii SS a měla by být podávána každému symptomatickému nemocnému se SS [1,2,5].

Celkově lze vyhodnotit, že pacienti v registru FAR NHL byli léčeni dobře ve vztahu

Tab. 2. Rozdělení diuretik dle dávky.

dávka (mg)/název	nízká	vysoká
furosemid	≤ 40 mg	> 40 mg
spironolacton	≤ 25 mg	> 25 mg
hydrochlorothiazid	≤ 12,5 mg	> 12,5 mg

Tab. 3. Přehled stanovených parametrů vzhledem k dávce furosemidu.

Furosemid		Nízká dávka ≤ 40 mg n = 512	Vysoká dávka > 40 mg n = 328	P
pohlaví	muži	409 (79,9 %)	264 (80,5 %)	0,676
	ženy	103 (20,1 %)	64 (19,5 %)	
věk (roky)		65 (39; 83) 64,2 ± 12,4	65 (40; 81) 63,6 ± 11,8	0,587
NYHA	I	66 (12,9 %)	7 (2,1 %)	< 0,001
	II	350 (68,4 %)	160 (48,8 %)	
	III–IV	96 (18,8 %)	161 (49,1 %)	
váha (kg)		86 (62; 120) 87,4 ± 17,9	88 (65; 125) 90,0 ± 18,3	0,115
výška (cm)		174 (158; 187) 174,1 ± 8,6	174 (158; 187) 173,5 ± 8,7	0,498
BMI		28 (21; 38) 28,7 ± 5,0	29 (22; 40) 29,8 ± 5,4	0,007
TKs (mm Hg)		130 (102; 161) 129,7 ± 17,2	125 (100; 156) 125,6 ± 17,0	0,001
TKd (mm Hg)		80 (60; 98) 79,8 ± 10,6	80 (60; 97) 79,0 ± 10,5	0,112
TF (/min)		71 (54; 97) 73,0 ± 13,5	75 (59; 98) 76,5 ± 12,6	< 0,001
LV EF (%)		30 (18; 45) 30,8 ± 8,0	25 (15; 40) 26,1 ± 7,9	< 0,001
NT-proBNP (pg/ml)		378 (21; 4 067) 1 031,7 ± 1 768,3	1 177 (110; 7 989) 2 314,2 ± 3 864,4	< 0,001
kreatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )		94 (66; 156) 101,2 ± 33,3	102 (65; 215) 118,0 ± 67,7	< 0,001
kreatininová clearance (Cockcroft-Gault) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		70 (33; 117) 71,8 ± 26,8	65 (27; 116) 67,7 ± 27,9	0,001
kreatininová clearance (MDRD) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		72 (36; 111) 71,9 ± 23,3	65 (25; 106) 65,5 ± 25,0	< 0,001

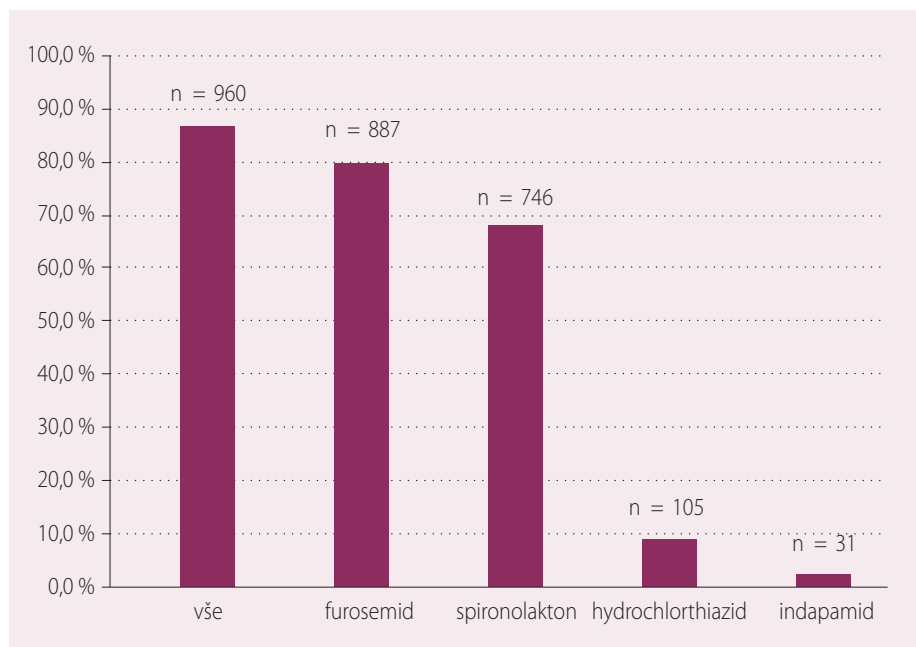
BMI – body mass index, EF LK – ejekční frakce levé komory, NT-proBNP – N-terminální fragment pro mozkový natriuretický peptid, TF – tepová frekvence, TKd – diastolický tlak krve, TKs – systolický tlak krve

Data představují medián hodnot (5–95 percentil) nebo absolutní či relativní frekvence.

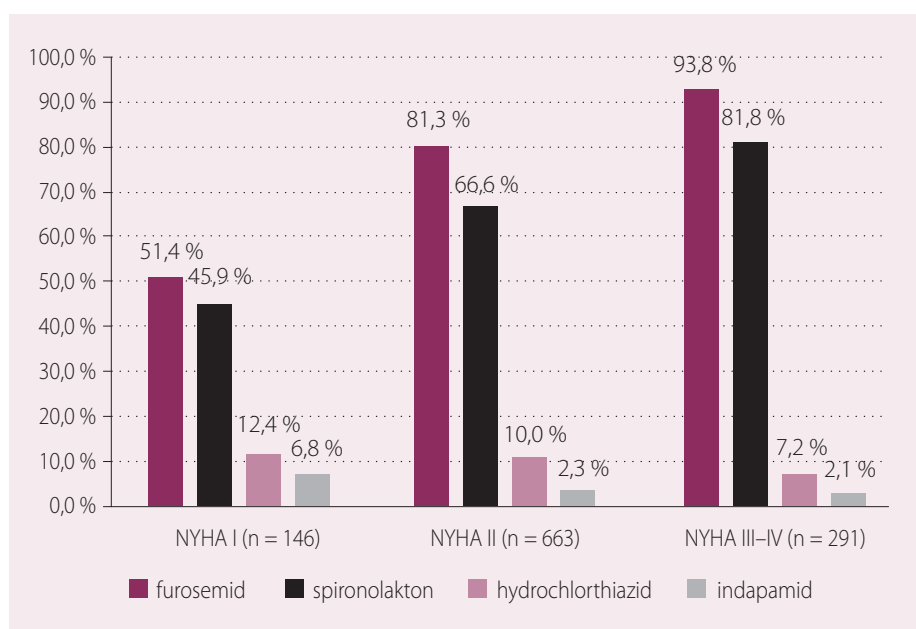
k ESC Guidelines, jelikož diuretika byla třetí nejpodávanější lékovou skupinou po blokáto-rech systému RAAS, jejichž celková preskripce byla 88,4 %, a betablokáto-rech, které dostávalo dokonce téměř 94 % pacientů [4,6]. Obecně

tato data svědčí o velmi dobré adherenci českých lékařů k dodržování evropských doporučených postupů.

Základní snahou terapie diuretiky je odstranění známek kongesce, na druhé straně



Graf 1. Celková preskripce diuretik.



Graf 2. Preskripce diuretik vzhledem k NYHA klasifikaci.

je třeba zabránit dehydrataci. Ta se projevuje hypotenzí a může vést ke zvýšení hladiny kreatininu.

Nastavení vhodné dávky diuretik může být často nesnadné a je třeba ke každému pacientovi přistupovat velmi individuálně. Diuretická léčba u pacientů v pokročilejším stadiu SS musí být vždy provázena restrikcí příjmu tekutin. Dávka diuretik je ovlivněna nejenom stupněm kongesce, ale také renálními funkcemi a dalšími komorbiditami pacienta [7].

Nejefektivnější jsou kličková diuretika, u pokročilých stadií SS je výhodná kombinace

s thiazidovými diuretiky. Antagonisté mineralokortikoidních receptorů mají slabý diuretický efekt, jejich hlavní účinek spočívá v blokádě aldosteronu. Tyto léky však mají důkazy pro snížení morbidity a mortality v kombinaci se standardní léčbou SS, a tím jednoznačně modifikují průběh onemocnění [8]. Nejvíce důkazů máme pro spironolakton pro pacienty s pokročilým CHSS NYHA III a IV [9] a pro eplerenon pro pacienty s CHSS a s méně pokročilými symptomy, ale s těžkou dysfunkcí levé komory s EF LK  $\leq 30\%$  (studie EMPHASIS) [10], a dále pro pacienty se SS a dysfunkcí LK

(EF LK  $< 40\%$ ) po infarktu myokardu (studie EPHEBUS) [11].

Při dosažení euvolumického stavu by měla být tendence ve snižování dávky diuretik [1,2]. Významnou pomocí je v tomto sledování bilance tekutin nebo váhy pacienta [7,12]. Tendence v dávkování diuretik hodnotila práce autorů Kapelios et al. Do studie zde bylo zahrženo 8 130 pacientů s CHSS v rámci ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry léčebných diuretiky v ambulantním sledování. Doba sledování byla 5 let. Průměrný věk byl  $66 \pm 13$  let, 71 % tvořili muži, průměrná EF LK byla  $37 \pm 14\%$ , medián podávané dávky furosemidu byl 40 mg. Práce ukázala, že dávka furosemidu zůstala stabilní u 76 % pacientů, k navýšení dávky došlo u 16 % a k redukcí dávky u 8 %. Pacienti s nutností navýšení dávky byly častěji vyšší NYHA klasifikace, měli více příznaků a vyšší hladinu natriuretických peptidů. Zvýšení dávky furosemidu bylo spojeno s vyšším rizikem úmrtí a zhoršením onemocnění, naopak pacienti, u kterých mohla být dávka snížena, měli významně lepší prognózu. Tato data potvrzují přímou závislost dávky diuretik na závažnost onemocnění. Vyšší systolický TK nezávisle předpovídal úspěšné snížení dávky diuretik. Naproti tomu periferní (ale nikoli plicní) kongesce, stejně jako spánková apnoe a mitrální regurgitace, nezávisle předpovídaly neúspěšné snížení dávky furosemidu. Celkově tato zjištění naznačují, že ke snížení dávky by se mělo pokoušet u stabilních euvolumických pacientů, zatímco u pacientů s periferním přetížením by dávka furosemidu neměla být snížena a možná zvýšena [13].

Data z registru FAR NHL v rámci 2letého follow-up již prokázala jednoznačný prognostický význam pro hladinu NT-proBNP, kdy velmi nízké hladiny natriuretických peptidů jsou spojeny s vynikající prognózou ve střednědobém horizontu, naopak vysoké hladiny jsou spojeny s prognózou špatnou [14]. Prognostický význam mají i některé další nové působky jako je coceptin a mid-regional pro-adrenomedullin [15]. Jako negativní prognostický faktor se jeví i vyšší úroveň NYHA klasifikace a přítomnost komorbidit jako je anémie, hyponatremie a hyperurikemie [14]. Trend ve vývoji dávky furosemidu vzhledem k prognóze je námětem pro další zpracování.

### Limitace

Určitou limitací této práce je, že se nejedná o zcela typický vzorek pacientů se SS, kteří navštěvují kardiologické ambulance, ale jde

o vzorek pacientů ze specializovaných kardio-center. Tomu by měla odpovídat i jejich léčba. Zařazení I. Interní kardioangiologické kliniky, která se mimo jiné specializuje na transplantace srdce, vedlo k zařazení obecně mladších pacientů, mužů, častější byla etiologie DKMP a celkově se jednalo o pacienty v těžším stadiu onemocnění.

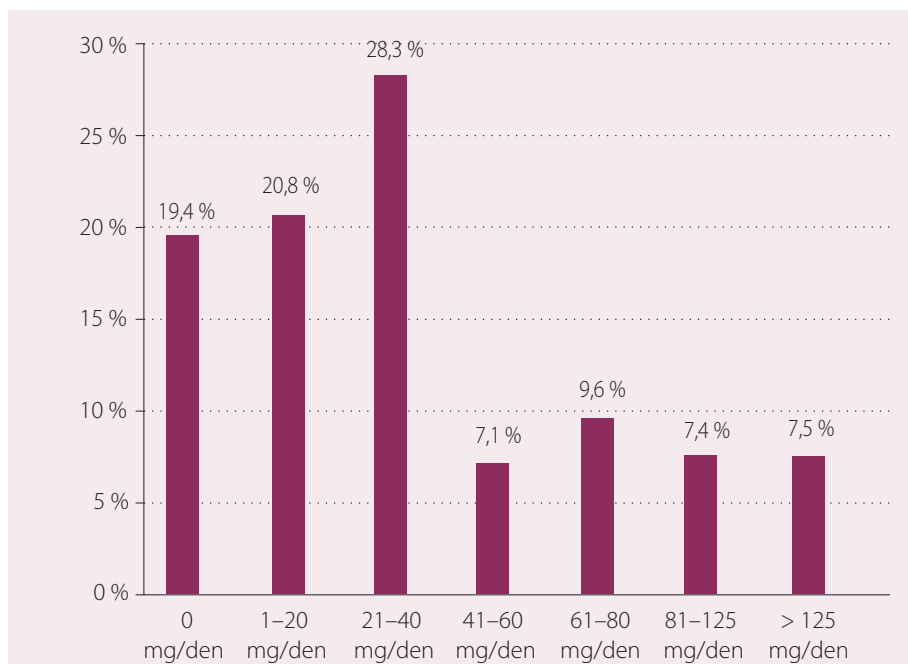
## Závěr

Data z registru FAR NHL odrážejí velmi dobrou adherenci českých lékařů k dodržování doporučených postupů v terapii diuretiky. Je jasně patrné, že tendence v preskripci a dávkování diuretik odráží především závažnost SS, kdy pacienti s pokročilejším SS byli léčeni vyššími dávkami. Dávka se významně zvyšuje s vyšší třídou NYHA, nižší EF, vyšší hladinou NT-proBNP a je ovlivněna též renálními funkcemi.

Důležité je především zvažovat každého pacienta individuálně a jeho léčbu optimalizovat v závislosti na jeho celkovém stavu a tíži onemocnění.

## Literatura

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa* 2016; 58(5): 597–636.
3. Vítovec J, Špinar J, Špinarová L. Novinky ve farmakologické léčbě srdečního selhání. *Vnitřní lékařství* 2019; 65(10): 611–619.
4. Špinarová M, Špinar J, Pařenica J et al. Preskripce a dávkování inhibitorů RAAS u pacientů s chronickým srdečním selháním v registru FAR NHL. *Vnitřní lékařství* 2019; 65(1): 13–14.
5. Hradec J. Farmakoterapie u chronického srdečního selhání. *Remedia* 2015; 25(2): 89–94.



Graf 3. Dávkování furosemidu.

6. Lábr K, Špinar J, Pařenica J et al. Betablokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. *Kardiologický časopis* 2017; 19(1): 68–72.
7. Pudil R. Farmakoterapie chronického srdečního selhání. *Interní lékařství* 2010; 12(3): 126–130.
8. Maigani G, Málek F. Diuretika a antagonisté mineralokortikoidních receptorů v terapii chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory. *Kardiologický časopis* 2017; 19(1): 51–54.
9. 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; 41(10): 709–717. doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
10. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364(1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1009492.
11. 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(14): 1309–1321. doi: 10.1056/NEJMoa030207.
12. Islam MS. The art and science of using diuretics in the treatment of heart failure in diverse clinical settings. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1067: 47–65. doi: 10.1007/5584\_2018\_182.

13. Kapelios CJ, Laroche C, Crespo-Leiro MG et al. Association between loop diuretic dose changes and outcomes in chronic heart failure: observations from the ESC-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020. Ahead of print. doi: 10.1002/ejhf.1796.
14. Špinar J, Špinarova L, Malek F et al. Prognostic value of NT-proBNP added to clinical parameters to predict two-year prognosis of chronic heart failure patients with mid-range and reduced ejection fraction – a report from FAR NHL prospective registry. *PLoS One* 2019; 14(3): e0214363. doi: 10.1371/journal.pone.0214363.
15. Špinarova L, Špinarova M, Pavkova M et al. Prognostic impact of copeptin and mid-regional pro-adrenomedullin in chronic heart failure with regard to comorbidities. *J Cardiovasc Dis Diagn* 2018; 6: 4. doi: 10.4172/2329-9517.1000326.

Doručeno do redakce: 11. 5. 2020

Přijato po recenzi: 25. 5. 2020

**MUDr. Monika Špinarová, MSc., Ph.D.**

[www.fnusa.cz](http://www.fnusa.cz)

[monika.spinarova@fnusa.cz](mailto:monika.spinarova@fnusa.cz)

## Věnování

Tento článek věnuji svému tátovi k jeho letošním 60. narozeninám jako poděkování a vyjádření velkého obdivu a respektu k jeho celoživotní práci. Je málo lékařů, kteří dosáhli takového národního i mezinárodního úspěchu a uznání jako on. Výčet jeho odborných publikací, učebnic, prezentací a projektů je zcela výjimečný a jeho přínos nejen pro českou kardiologii naprosto mimořádný a nezpochybnitelný. Je pro mne obrovským vzorem a celoživotním učitelem, a to nejen v profesní oblasti. Je to především skvělý člověk a úžasný táta, který mne vedl od prvních kroků až po současnost. Nesmím také zapomenout, že je skvělým dědečkem naší dcerky. Je tak pro mne velkou ctí, že mu zde mohu vyjádřit svůj velký vděk a obdiv, poděkovat mu za vše, co pro mne udělal a popřát ještě mnoho sil a entuziazmu do dalších let, a to jak v profesním, tak soukromém životě.