

# COSYREL – lék pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční a srdečním selháním

J. Špinar<sup>1</sup>, J. Vítovec<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, Brno

<sup>2</sup> I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

## Souhrn

Fixní kombinace dvou léků zlepšuje adherenci/compliance pacientů k léčbě, a vede tak i ke zlepšení kontroly základního onemocnění. V léčbě hypertenze je doporučena jakákoli kombinace pěti základních tříd, kdy základem by měly být blokátory RAAS, především ACE inhibitory. Tyto se nejčastěji kombinují s dihydropyridiny, především u nemocných s metabolickým syndromem a/nebo s diuretiky, optimálně taktéž metabolicky neutrálními jako indapamid. V případě ischemické choroby srdeční, případně srdečního selhání, je doporučena kombinace s betablokátory. Cosyrel je první fixní kombinací betablokátoru (bisoprolol fumarát) a ACE inhibitoru (perindopril arginin) dostupnou na českém trhu. Preparát je indikován u nemocných s ischemickou chorobou srdeční, hypertenzí a u stabilního srdečního selhání (v dávkách 5 mg bisoprolol/5 mg perindopril, 10 mg bisoprolol/5 mg perindopril). V podskupině pacientů ze studie EUROPA vedla kombinace perindoprilu a betablokátoru oproti kombinaci placebo a betablokátoru k 24% snížení primárního cíle (kardiovaskulární mortalita, nefatální infarkt myokardu a resuscitovaná srdeční zástava), 28% snížení fatálního a nefatálního infarktu myokardu, 45% snížení hospitalizací z důvodu srdečního selhání a k 13% snížení celkové mortality.

## Klíčová slova

hypertenze – srdeční selhání – perindopril – bisoprolol

## COSYREL – a drug for patients with coronary artery disease and heart failure

### Abstract

Fixed combinations increase the adherence/compliance of patients to treatment and so increase the disease control. 5 basic drug groups are recommended for the treatment of hypertension and the main role plays the RAAS blockade, especially ACE inhibitors. These are combined with calcium channel blockade dihydropyridines or metabolically neutral indapamid especially in patients with metabolic syndrome. The combination with betablockers is recommended in patients with ischemic heart disease. Cosyrel is the first fixed combination of betablockers (bisoprolol fumarate) and ACE inhibitor (perindopril arginin) available on Czech market. The drug is indicated in patients with ischemic heart disease, hypertension and/or heart failure (doses 5 mg bisoprolol/5 mg perindopril, 10 mg bisoprolol/5 mg perindopril). The combination of perindopril + betablockers decreases the primary endpoint (cardiovascular mortality, nonfatal MI a resuscitation) by 24%, fatal and nonfatal MI by 28%, hospitalisation for heart failure by 45% and all-cause mortality by 13% in the EUROPA trial.

### Keywords

hypertension – heart failure – perindopril – bisoprolol

Blokátory renin-angiotenzinového systému (RAAS), především inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI), jsou základem léčby mnoha kardiovaskulárních (KV) onemocnění především hypertenze, ischemické choroby srdeční (IČS) a srdečního selhání (SS). Betablokátory (BB) patří mezi pět základních skupin antihypertenziv a jsou doporučovány všem nemocným v sekundární prevenci po koronární příhodě a všem nemocným s dysfunkcí levé komory, resp. SS.

Hlavní farmakologický účinek perindoprilu jako ACEI je snížení systémové cévní rezistence bez poklesu tepové frekvence nebo jen s velmi mírným poklesem tepové frek-

vence [1–3]. ACEI patří k pěti základním lékovým skupinám, které byly Evropskou kardiologickou společností a Evropskou hypertenzní společností označeny jako léky první volby u hypertenze [4–7]. ACEI mají antihypertenzní účinek srovnatelný s jinými antihypertenzivy, korelace antihypertenzního účinku s plazmatickou hladinou reninu není přímá, ale volná. Doposud provedené studie ukázaly srovnatelný vliv na snížení úmrtnosti ACEI a ostatních antihypertenziv (diuretik, BB, blokátorů kalciového kanálu) a jejich výhody v kombináčnické léčbě [8,9].

Většina léčebných účinků BB je dána blokadou beta 1 receptorů („kardioselektivita“),

naopak větší počet specifických vedlejších účinků je dán blokadou beta 2 receptorů. Beta 1 receptory se vyskytují postsynapticky především v srdci, dále v gastrointestinálním traktu, v ledvinách a v tukových buňkách. Beta 2 receptory jsou umístěny postsynapticky především v bronchiálním traktu, cévách, děloze, pankreatu, játrech a také ve žlázách s vnitřní sekrecí. BB se také dělí na lipofilní (betaxolol, carvedilol, metoprolol, propranolol) a hydrofilní (acetabutool, atenolol, sotalol). Ostatní BB mají víceméně stejnou eliminační cestu jak játry, tak ledvinami, což platí pro bisoprolol, celiprolol, nebivolol.

Tab. 1. Fixní kombinace bisoprololu.

| <b>Bisoprolol + diuretika</b>                   |                         |  |                           |
|---|-------------------------|--|---------------------------|
| <b>Kombinace</b>                                | <b>Firemní název</b>    | <b>Obsah</b>                                   | <b>Držitel registrace</b> |
| bisoprolol +<br>+ hydrochlorothiazid            | COMBISO 2,5 mg/6,25 mg  | bisoprolol 2,5 mg + HCHT 6,25 mg               | Pro.Med.Cs                |
|   | COMBISO 5 mg/6,25 mg    | bisoprolol 5 mg + HCHT 6,25 mg                 | Pro.Med.Cs                |
|   | COMBISO 10 mg/6,25 mg   | bisoprolol 10 mg + HCHT 6,25 mg                | Pro.Med.Cs                |
|   | LODOZ 2,5 mg            | bisoprolol 2,5 mg + HCHT 6,25 mg               | Merck                     |
|   | LODOZ 5 mg              | bisoprolol 5 mg + HCHT 6,25 mg                 | Merck                     |
|   | LODOZ 10 mg             | bisoprolol 10 mg + HCHT 6,25 mg                | Merck                     |
| <b>Bisoprolol + blokátory kalciových kanálů</b> |                         |  |                           |
| bisoprolol + amlodipin                          | BIGITAL 5 mg/5 mg       | bisoprolol 5 mg + amlodipin 5 mg               | Egis                      |
|   | BIGITAL 5 mg/10 mg      | bisoprolol 5 mg + amlodipin 10 mg              | Egis                      |
|   | BIGITAL 10 mg/5 mg      | bisoprolol 10 mg + amlodipin 5 mg              | Egis                      |
|   | BIGITAL 10 mg/10 mg     | bisoprolol 10 mg + amlodipine 10 mg            | Egis                      |
| bisoprolol + amlodipin                          | CONCOR COMBI 5 mg/5 mg  | bisoprolol 5 mg + amlodipin 5 mg               | Merck                     |
|   | CONCOR COMBI 5 mg/10 mg | bisoprolol 5 mg + amlodipin 10 mg              | Merck                     |
|   | CONCOR COMBI 10 mg/5 mg | bisoprolol 10 mg + amlodipin 5 mg              | Merck                     |
| <b>Bisoprolol + antiagregancia</b>              |                         |  |                           |
| bisoprolol + acetyl-<br>salicylová kyselina     | BETAPRES 10 mg/75 mg    | bisoprolol 10 mg + acetylsalicylová kys. 75 mg | PWP                       |
| <b>Bisoprolol + inhibitory ACE</b>              |                         |  |                           |
| bisoprolol + perindopril                        | COSYREL 5 mg/5 mg       | bisoprolol 5 mg + perindopril 5 mg             | Servier                   |
|   | COSYREL 5 mg/10 mg      | bisoprolol 5 mg + perindopril 10 mg            | Servier                   |
|   | COSYREL 10 mg/5 mg      | bisoprolol 10 mg + perindopril 5 mg            | Servier                   |
|   | COSYREL 10 mg/10 mg     | bisoprolol 10 mg + perindopril 10 mg           | Servier                   |

BB mají řadu výhod v léčbě hypertenze s komplikacemi či komorbiditami [6], ale v posledních letech jsou zpochybňovány jako léky první volby u hypertenze [10]. Pokles krevního tlaku (TK) vyvolaný BB je prakticky stejný vleže i vstojе a také při tělesné námaze je TK nižší než před léčbou. BB nevedou k ortostatické hypotenzi. Navíc vedou také ke snížení zátěže srdce při stresu a jsou schopny bránit emočně indukovanému zvýšení tepové frekvence i TK [11,12].

Antianginozní účinek BB je především v potlačení sympatoadrenergní aktivity, čímž dojde ke snížení tepové frekvence i srdeční stažlivosti. K jejich účinku přispívá i současné snížení TK. Při antianginozní terapii BB je využíván i jejich antiarytmický efekt. Mezi tepovou frekvencí a antianginozním efektem je úzká korelace, nejlépe hodnotitelná vzestupem tepové frekvence při zátěži [13,14].

BB v sekundární prevenci po infarktu myokardu (IM) jsou zkoumány již několik desítek let. Norská studie s timololem prokázala snížení celkové úmrtnosti o 39 %, počet reinfarktů byl nižší o 28 %, ve studii BHAT (Beta Blocker Heart Attack Trial), která sledovala téměř 4 000 nemocných, byla celková úmrtnost snížena o 26 %. Při podrobnějším rozboru preventivních studií po IM zjistíme, že největší užitek budou mít z léčby BB nemocní starší 60 let trpící komorovými extrasystolami a arytmiemi. Není zatím známo, jakou účinnost mají BB u nemocných po perkutánní koronární intervenci (PCI) s normální funkcí levé komory a v této indikaci jsou opakovaně zpochybňovány [12].

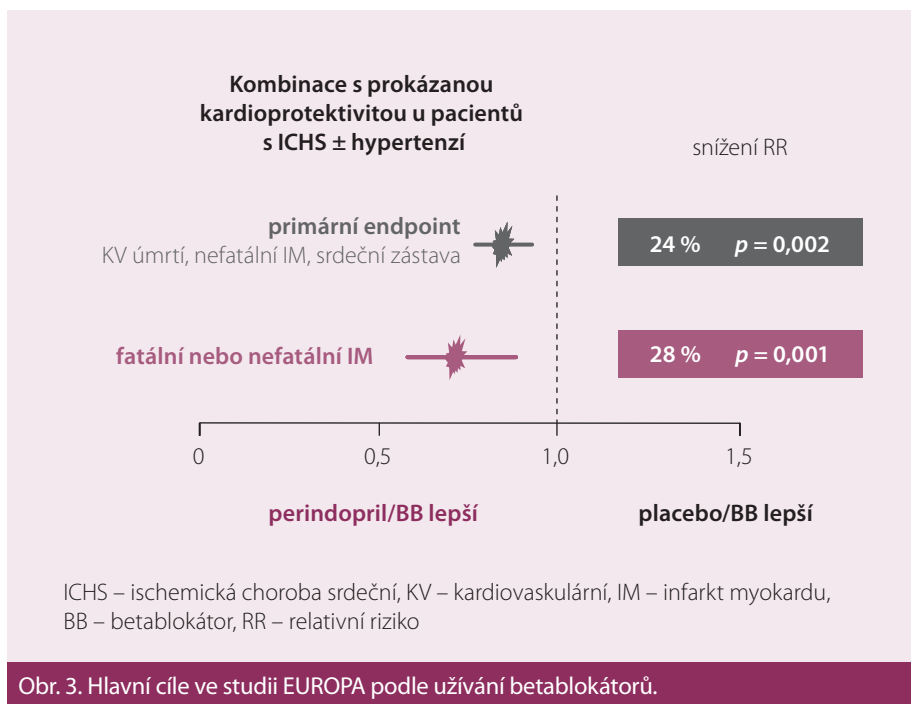
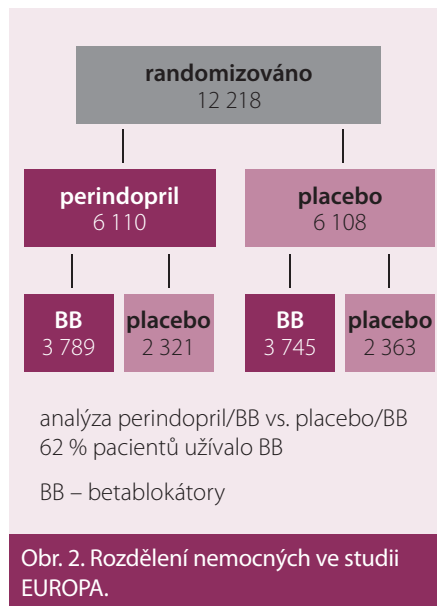
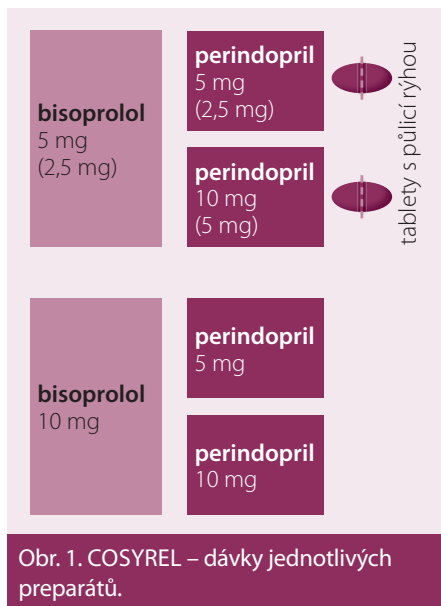
Počáteční rozpaky při užití BB u pacientů se sníženou funkcí levé komory byly vyvolány negativně inotropním účinkem u akutního podání. Je proto třeba rozlišit

účinky BB po akutním podání a u chronické léčby [14].

U akutního podání BB dochází ke snížení tepové frekvence, TK, srdečního indexu, ejekční frakce a u klasických blokátorů bez vazodilatačního efektu rovněž ke zvýšení systémové cévní rezistence.

Naopak u chronického podávání se projevuje dlouhodobý příznivý biologický efekt BB, který má ve svém závěru pozitivní účinky. Snížená tepová frekvence zlepšuje plnění levé komory v diastole, dochází ke snížení plicních tlaků levé komory, zvýšení tepového výdeje a ejekční frakce a rovněž ke snížení objemu levé komory a k příznivému ovlivnění remodelace [14].

Mnoholeté zkušenosti s perindopriem jej zařadily mezi antihypertenziva první volby. Studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial) [6,10] hodnotila vliv léčby



amlodipinu +/- perindoprilu v porovnání s léčbou atenolem +/- bendroflumethiazidem na snížení KV příhod. Studie zahrnuje více než 19 000 pacientů s hypertenzí a dalšími nejméně třemi KV rizikovými faktory, avšak bez zjevné ICHS. Kombinace amlodipin/perindopril byla přítomna u 85,7 % pacientů této větve, kombinace atenolol/bendroflumethiazid dokonce u 91,4 %. Z výsledků vyplývá, že léčba amlodipin/perindopril významně snížila celkovou (14 %) a KV (24 %) mortalitu, fatální a nefatální cévní mozkovou příhodu (CMP) (23 %) a vznik nového diabetes mellitus (32 %) v porovnání s léčbou atenolol/bendroflumethiazid.

Velkých studií zabývajících se podáváním inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu po IM bylo dokončeno již mnoho a zahrnují v současné době informace o více než 100 000 sledovaných v dvojité slepých studiích v Evropě, Americe, Austrálii i Číně a jejich výsledky významně pomohly širokému používání ACEI u nemocných s akutním IM.

Indikace k podání ACEI u akutního IM dnes jsou:

- Pokud pacient s akutním IM nemá kontraindikace podávání ACEI (hypotenze, šokový stav, hemodynamická nestabilita, známá přecitlivělost na ACEI atd.), je podání ACEI

bezpečné již od prvního dne a klinický efekt je nejvýraznější právě v prvních dnech po IM.

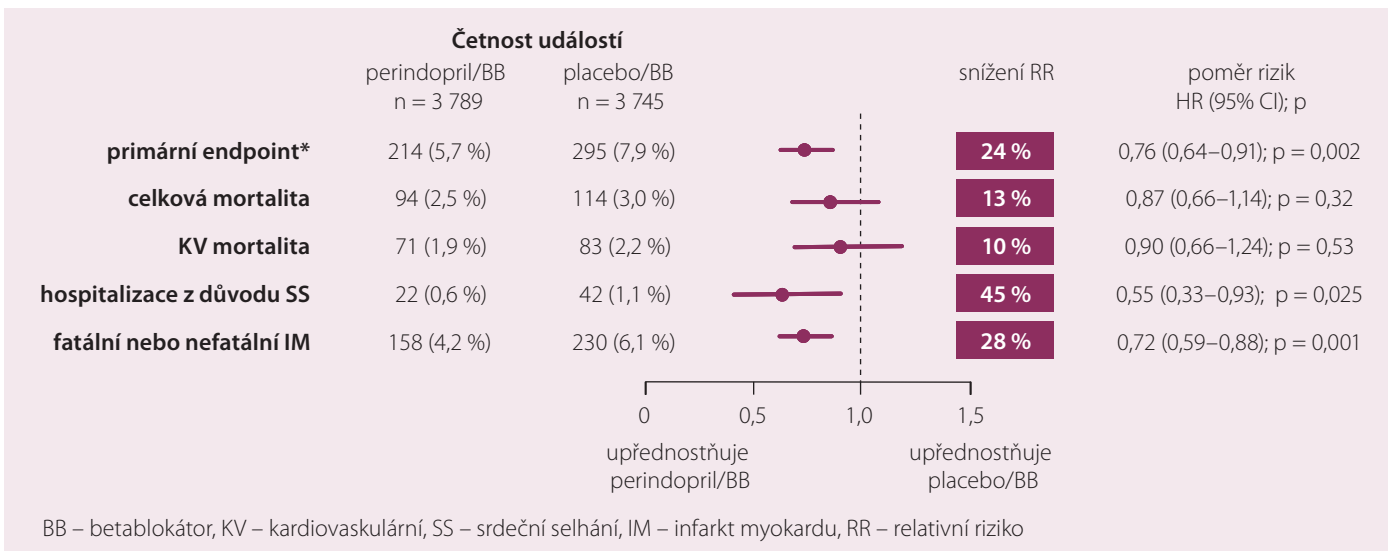
- Klinický efekt je několikanásobně větší u nemocných s nízkou ejekční frakcí a/nebo klinickými známkami SS. Dlouhodobě budeme v léčbě pokračovat u všech nemocných, kteří nemají kontraindikace a léčbu tolerují.
- Efekt ACEI u pacientů s akutním IM je pravděpodobně skupinový a částečně rozdílné výsledky provedených studií nebyly způsobeny výběrem preparátů, ale výběrem nemocných. Léčbu po akutním IM zahajujeme malou dávkou (např. 2,0–2,5 mg perindoprilu), kterou postupně titrujeme do dávek pacientem nejlépe tolerovaných (např. 4–10 mg perindoprilu).

Preventivním užitím ACEI po IM se zabývala již preventivní větev studie SOLVD a následně studie HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation Study) [12]. Na studii HOPE navazuje studie EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), která sledovala snížení výskytu KV příhod podáváním perindoprilu pacientům se stabilizovanou ICHS [13,14].

Studie EUROPA prokázala jasný prospěch z léčby perindoprilem u všech nemocných s ICHS a bez známek SS, kdy významně byly sníženy ty nejdůležitější cíle, jako je KV mortalita, IM či SS.

Dokončením studie EUROPA máme důkaz stupně A – tedy prokázano dvěma velkými klinickými studiemi – pro prospěch z léčby ACEI v sekundární prevenci.

Výsledky podstudie studie EUROPA nazvané PERFECT (PERindopril Function of the Endothelium in Coronary artery disease Trial), která hodnotila účinky perindoprilu a placeba na dysfunkci endotelu brachiální arterie po dobu 36 měsíců, ukázaly signifikantní zlepšení reakce endotelu na vazodilataci indikovanou ischemií (FMD, CPT) ve skupině s perindoprilem jako dokladu zlepšení endoteliální funkce. Podstudie studie EUROPA nazvaná PERTINENT (PERindopril Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) hodnotila účinek perindoprilu na ukazatele trombózy, zánětlivého procesu, endoteliální dysfunkce a neurohumorální aktivity a prokázala vysokou prospěšnost. Léčba perindoprilem příznivě ovlivnila biologické ukazatele zánětu a trombózy v koronárních tepnách a upravila endoteliální dysfunkci mechanismem závislým zejména na hladině bradykininu. Perindopril

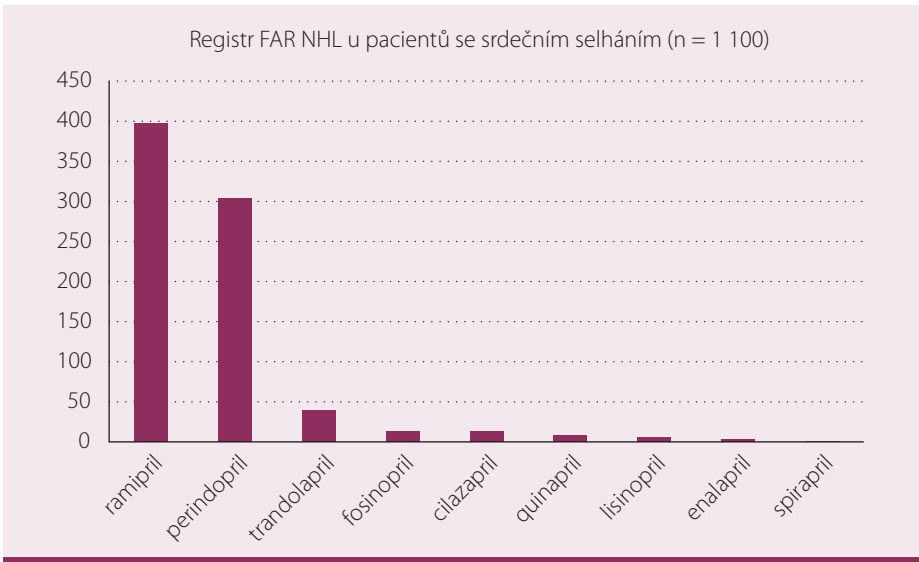


Obr. 4. Vedlejší cíle ve studii EUROPA podle užívání betablokátorů.

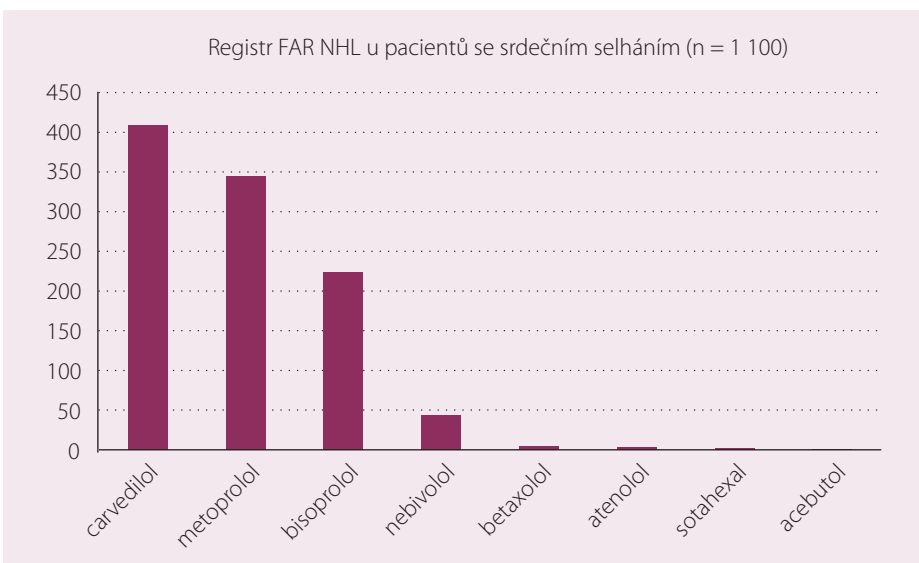
obnovil rovnováhu mezi angiotenzinem II a bradykininem, prostřednictvím zvýšené aktivity eNOS ovlivnil hladinu NO v krvi a obnovil příznivější rovnováhu systému RAAS. Nižší hladiny TNF- $\alpha$  současně svědčí pro zmírnění zánětlivé reakce v endotelu. Signifikantní je rovněž pokles plazmatické hladiny prokoagulačního von Willebrandova faktoru, který je prediktorem lepší KV prognózy. Také hladina bradykininu pozitivně korelovala se zvýšením hladiny eNOS a nižším podílem apoptózy endoteliálních buněk.

Pacienti s vysokým TK mají často i další onemocnění typu dyslipidemie, diabetes mellitus apod., a nezdíra tak užívají velké množství léků současně. V posledních letech byla vyvinuta řada fixních kombinací antihypertenziv, které prokazatelně zlepšují adheenci/compliance, a mohou tak zlepšovat kontrolu hypertenze. V ČR byla asi před 8 lety uvedena na trh fixní kombinace ACEI perindoprilu a blokátoru kalciových kanálů amlodipinu, po které v roce 2014 následovala první trojkombinace perindopril, amlodipin a indapamid. V roce 2016 přichází poprvé fixní trojkombinace na léčbu hypertenze i dyslipidemie, a to osvědčená dvojkombinace perindopril + amlodipin v kombinaci s atorvastatinem, tedy kombinace ověřená velkými klinickými studiemi (ASCOT, EUROPA) i dlouhodobou klinickou praxí. Fixních kombinací perindoprilu je na českém trhu několik, především s amlodipinem a indapamidem, a již zmíněné dvě trojkombinace – Triplixam a Lipertance.

V oblasti BB je prozatím fixních kombinací méně, především jsou to kombinace s diuretiky, s blokátory kalciových kanálů a s kyselinou



Graf 1. Nejčastěji užívané ACE inhibitory u srdečního selhání.



Graf 2. Nejčastěji užívané betablokátorů u srdečního selhání.

acetylsalicylovou. Fixní kombinace bisoprololu ukazuje tab. 1. [11,15,16].

Od ledna 2017 je na český trh uváděna nová fixní kombinace bisoprololu a perindoprilu pod názvem COSYREL, prozatím v silách 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg a 5 mg/10 mg a 5 mg/5 mg, kdy prvá hodnota je dávka bisoprololu, druhá perindoprilu (obr. 1). Do budoucna se očekávají i další možné kombinace.

Post hoc analýza studie EUROPA u pacientů se stabilní ICHS zkoumala, zda přidání perindoprilu k BB přináší další benefity ve srovnání se standardní léčbou zahrnující BB. Design studie ukazuje obr. 2. Randomizovaní pacienti, kteří byli do post-hoc analýzy zařazeni, užívali BB při vstupu do studie (62 %; n = 7 534, z toho 3 789 na perindoprilu a 3 745 na placebo). U těchto pacientů byl sledován (analyzován) vliv na KV parametry při přidání perindoprilu nebo placebo. Sledované parametry byly stejné jako ve studii EUROPA. Přibližně pouze 32 % pacientů mělo hypertenzi (TK  $\geq$  160/95 mm Hg nebo užívalo antihypertenzní léčbu).

Výsledkem analýzy byl závěr, že léčba perindoprilem/BB vs placebo/BB vede k (obr. 3 a 4):

- ↓ 24 % primárního cíle (KV mortalita, nefatální IM a resuscitovaná srdeční zástava) ( $p = 0,002$ ),
- ↓ 28 % fatálních a nefatálních IM ( $p = 0,001$ ),
- ↓ 45 % hospitalizací z důvodu SS ( $p = 0,025$ ),
- ↓ 13 % celkové mortality ( $p = 0,32$ ),
- ↓ 10 % KV mortality ( $p = 0,53$ ).

Závažné nežádoucí účinky léčiv byly v obou skupinách vzácné, KV úmrtí a hospitalizace byly méně časté ve skupině perindopril/BB.

Přidání perindoprilu k BB u pacientů se stabilní ICHS je bezpečné a vedlo k významné redukci rizika KV příhod i úmrtí ve srovnání se standardní léčbou ICHS zahrnující pouze BB.

Tyto výsledky podporují využití fixní kombinace COSYREL u pacientů s ICHS ( $\pm$  hypertenzí), kteří užívají BB, kde přidání perindoprilu zajišťuje další významnou kardioprotekci.

V roce 2016 byla publikována nová evropská doporučení pro diagnostiku a léčbu SS a jejich český překlad vyšel v časopise Cor et vasa a v časopise Kardiologická revue – Interní medicína na konci roku 2016 [14,17,18]. Tato doporučení jasně říkají, že cílem léčby SS je snížení mortality i snížení morbidit, ale také zlepšení kvality života a snížení hospitalizací. Základem léčby jsou ACEI, ke kterým přidáváme blokátory mineralokortikoidních receptorů. V případě intolerance ACE jsou in-

dikovány All antagonisté. K blokátorům RAAS přidáváme BB opět v maximálně tolerované dávce. K odstranění symptomů – otoků či dušnosti – jsou doporučena diuretika.

Je prokázáno, že ACEI snižují mortalitu a morbiditu pacientů se SS se sníženou ejekční frakcí (heart failure with reduced ejection fraction – HFrEF) a jejich užívání se doporučuje – pokud nejsou kontraindikovány nebo netolerovány – u všech symptomatických pacientů. Tyto důkazy byly nejdříve popsány ve studii CONSENSUS u nemocných s těžkým symptomatickým SS, později i u nemocných s lehčím SS, např. ve studiích SAVE a SOLVD. ACEI je nutno postupně titrovat až na maximální snášenou dávku, kdy ve studii ATLAS bylo prokázáno, že vysoká dávka ACEI snižuje mortalitu a hospitalizace více než malá dávka. Existují důkazy, že v klinické praxi užívá většina pacientů suboptimální dávky ACEI. ACEI jsou rovněž doporučovány u pacientů s asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory. Nejčastěji užívané ACEI podle studie FAR NHL ukazuje graf 1, z čehož je patrné, že perindopril je druhý nejčastěji předepisovaný ACEI u SS v ČR.

BB snižují mortalitu a morbiditu většiny symptomatických pacientů s HFrEF i přes užívání ACEI, jejich použití u nemocných s městnáním nebo u dekompenzovaných pacientů však dosud nebylo ověřováno. Existuje shoda, že BB a ACEI se navzájem doplňují a že je lze začít podávat okamžitě po stanovení diagnózy HFrEF. Toto bylo prokázáno např. ve studiích MERIT, COPERNICUS či CONSENSUS. Zatím nejsou k dispozici žádné důkazy podporující zahájení léčby BB před zahájením podávání ACEI. BB je nutno začít podávat klinicky stabilizovaným pacientům v nízkých dávkách a dávku pozvolna titrovat až do maximální snášené dávky. U pacientů přijatých do nemocnice pro akutní SS je nutno BB začít podávat s opatrností ihned poté, co bylo dosaženo stabilizace pacienta. Nejčastěji užívané BB podle studie FAR NHL ukazuje graf 2, z čehož je patrné, že bisoprolol je třetí nejčastěji používaný BB v ČR [19].

Na základě dat z registru FAR NHL je zřejmé, že v ČR je již v současnosti léčeno velké množství nemocných se SS a/nebo v sekundární prevenci po IM volnou kombinací bisoprolol + perindopril. Ve všech indikacích je perindopril nejčastějším ACEI a bisoprolol druhým nejčastějším BB. Podle rozsáhlých registrů bohužel až 64 % pacientů po 2 letech od prodělaného IM nedodržuje doporu-

čenou terapii [20]. Špatná adherence vede u těchto nemocných ke zvýšení celkové mortality o 74 %, ale zvyšuje také potřebu opakovaných revaskularizací [21]. Adherence pacientů se SS je ještě nižší [20]. S přípravkem COSYREL přichází vstřícný krok k našim nemocným, kteří musejí často užívat velké množství léků. Dva léky v jedné tabletce povedou ke zlepšení pohodlí a především compliance nemocného.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno).

## Literatura

1. Bussien JP, d'Amore TF, Perret L et al. Single and repeated dosing of the converting enzyme inhibitor perindopril to normal subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39(5): 554–558.
2. Hui Y, Dai Z, Chen X et al. Effect of perindopril and metoprolol on left ventricular hypertrophy and performance in essential hypertension. *Chin Med J Engl* 1995; 108(9): 678–681.
3. Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Finardi G et al. Perindopril versus captopril: efficacy and acceptability in an Italian multicenter trial. *Am J Med* 1992; 92(2): 795–835.
4. Grandi AM, Bignotti M, Gaudio G et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular changes during antihypertensive treatment: perindopril versus isradipine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(5): 737–741.
5. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31(7): 1281–1357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
6. Filipovský J, Widimský J jr, Ceral J et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2012. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. *Vnitř Lék* 2012; 58(10): 785–802.
7. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27(11): 2121–2158. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d.
8. Špinar J, Souček M. Přehodnocení doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze. *Vnitř Lék* 2010; 56(2): 157–161.
9. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Medicine* 2009; 122(3): 290–300. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
10. Kaplan NM. Beta-blockers in hypertension adding insult to injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1490–1491. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.008.
11. Vitovec J, Špinar J. Diuretika a betablokátory v léčbě hypertenze. *Int Med Praxi* 2012; 14(12): 458–460.
12. Špinar J, Vitovec J. Betablokátory. *Acta Medicae* 2016; 6: 10–17.
13. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice

(constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016; doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

14. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016; 37(29): 2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.

15. Vítovec J, Špinar J. Betapres – nová fixní kombinace pro preventivní kardiologii. Hypertenze a kardiovaskulární prevence 2014; 3(1): 30–32.

16. Vítovec J, Špinar J. Beta-blockers in the treatment of chronic heart failure. How should results of clinical

studies be introduced into clinical practice. Vnitřní Léčba 2000; 46: 161–165.

17. Špinar J, Hradec J, Špinarová L et al. Summary of the 2016 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor Vasa 2016; 58(5): 597–636. doi: 10.1016/j.crvasa.2016.09.004.

18. Špinar J. Komentář k doporučeným postupům ESC/ČKS Farmakoterapie srdečního selhání. Kardiolog Rev Int Med 2016; 18(4): 234–239.

19. Lábr K, Špinar J, Pařenica J et al. Betablokátory v registru chronického srdečního selhání FAR NHL. Kardiolog Rev Int Med 2017; 19(1): 68–72.

20. Koldaiveu K, Leiden BB, O'Gara PT et al. Non-adherence k užívání medikace pro léčbu kardiolo-

gických onemocnění Eur Heart J 2014; 35(46): 3267–3276. doi: 10.1093/eurheartj/ehu364.

21. 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(4): 772–779. doi: 10.1016/j.ahj.2007.12.011.

Doručeno do redakce: 6. 2. 2017

Přijato po recenzi: 13. 2. 2017

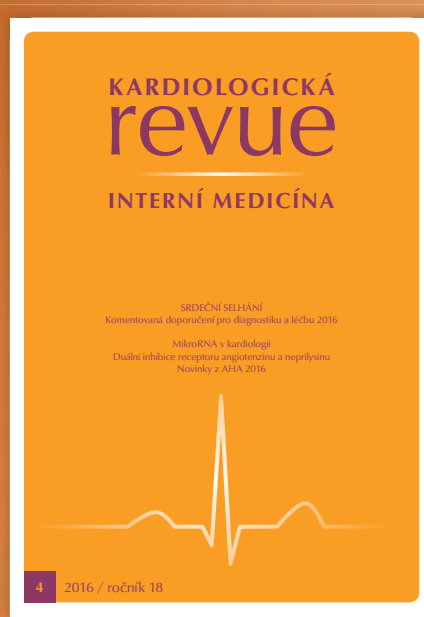
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

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

[spinar.jindrich@fnbrno.cz](mailto:spinar.jindrich@fnbrno.cz)

## Objednejte si roční předplatné Kardiologická revue Interní medicína

Jako  
dárek získáte  
roční předplatné  
AM Review  
**ZDARMA**



Cena předplatného  
**600 Kč**

Objednávejte na  
[předplatne@ambitmedia.cz](mailto:předplatne@ambitmedia.cz)

Nabídka platí do 27. 6. 2017