

### Obsah

Současná farmakoterapie chronického srdečního selhání - 1. část ..... 1

## SOUČASNÁ FARMAKOTERAPEIE CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

### 1. část

Chronické srdeční selhání (CHSS) je časté onemocnění, nemá jednotnou etiologii a navzdory pokrokům v diagnostice, farmakoterapii a nefarmakologické léčbě má stále špatnou prognózu. Nejčastější příčinou je ischemická choroba srdeční (ICHS), zejména stavy po infarktu myokardu (IM), u starších nemocných je to ICHS a hypertenze. Méně často je příčinou kardiomyopatie (hlavně dilatační) a chlopenní vady<sup>1,2/</sup>.

CHSS klasifikujeme podle současných epidemiologických poznatků do dvou skupin: do první skupiny patří srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory – EF LK (heart failure with reduced ejection fraction – HFREF). Druhou skupinu tvoří pacienti se srdečním selháním se zachovalou EF LK (HFPEF = heart failure with preserved ejection fraction), podíl těchto nemocných se odhaduje až na 50%. Prognóza nemocných s HFPEF je po hospitalizaci pro akutní srdeční selhání stejná jako u pacientů s HFREF<sup>3/</sup>.

Článek se věnuje pouze farmakoterapii srdečního selhání s prognostickým dopadem.

### 1. Farmakoterapie srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí

Cílem terapie nemocných se syndromem CHSS je snížení morbidity, mortality a zlepšení kvality života. Ve všech případech je nezbytná agresivní terapie kardiiovaskulárního onemocnění, které je podkladem srdeční dysfunkce: terapie ischemické choroby srdeční, léčba hypertenze nebo chlopenní vady. Terapie nemocných je komplexní a zahrnuje principy dietních a režimových opatření, farmakoterapii a chirurgickou a přístrojovou terapii.

Farmakologická léčba srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí (HFREF) vychází z patofyziologických poznatků. Dlouhodobě aktivace sympatoadrenálního systému a systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) vede

k nepříznivým následkům. Farmakologická blokáda těchto systémů je spojena s příznivým snížením rizika úmrtí a snížením rizika hospitalizace pro srdeční selhání. Poznatky vycházejí z randomizovaných, placebem kontrolovaných studií. Základem farmakologické léčby jsou inhibitory renin-angiotenzinového systému, betablokátory a antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA).

### Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu

Jsou používány v terapii CHSS více než 20 let. Zasahují do neurohumorální aktivity systému RAAS inhibicí přeměny neaktivního angiotenzinu I na biologicky velmi aktivní angiotenzin II. Dalším následkem inhibice angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE) je snížení degradace bradykininu, který má příznivé vazodilatační a natriuretické účinky. Inhibitory ACE (ACEI) jsou základem terapie nemocných s CHSS na podkladě systolické dysfunkce levé komory bez ohledu na její etiologii a stadium srdeční insuficience. Prokazatelně snižují celkovou mortalitu a morbiditu nemocných ve všech stadiích srdečního selhání, u pacientů se systolickou dysfunkcí po infarktu myokardu snižují riziko rozvoje srdeční insuficience, kardiiovaskulární mortality a riziko reinfarktu<sup>4-7/</sup>. Studie ATLAS prokázala, že použití vyšších dávek ACEI vede u pacientů se srdečním selháním ke snížení kombinovaného rizika úmrtí a hospitalizace a přitom je léčba dobře tolerována. U pacientů s těžkým srdečním selháním vedla vysoká dávka ACEI i ke snížení celkové a kardiiovaskulární mortality<sup>8/</sup>.

Pro farmakoterapii CHSS jsou schváleny enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril a perindopril<sup>1/</sup>.

*Přehled dávkování ACEI ukazuje tabulka 1.*

### Antagonisté receptoru AT1 angiotenzinu II

Chronická terapie ACEI není schopna dostatečně zabránit vzestupu koncentrací angiotenzinu II. Zvýšené koncentrace angiotenzinu II jsou známkou

Tab. 1. Počáteční a cílová dávka inhibitorů ACE v léčbě CHSS

	Počáteční dávka (mg)	Cílová dávka (mg)	Počet dávek denně
enalapril	2,5	20	2
lisinopril	2,5	20-35	1
ramipril	2,5	5	2
trandolapril	0,5	4	1
perindopril	2	8	1

Tab. 2. Počáteční a cílová dávka antagonistů AT<sup>1</sup> receptoru angiotenzinu v léčbě CHSS

	Počáteční dávka (mg)	Cílová dávka (mg)	Počet dávek denně
losartan	12,5	50-100	2
valsartan	40	160	2
kandesartan	4	32	1

Tab. 3. Dávkování betablokátorů při terapii CHSS

	karvedilol	metoprolol-sukcinát	bisoprolol	nebivolol
Úvodní dávka	2x denně 3,125 mg	1x denně 12,5 mg	1x denně 1,25 mg	1x denně 2,5 mg
Cílová dávka	2x denně 25-50 mg	1x denně 150-200 mg	1x denně 10 mg	1x denně 10 mg

vyšší neuroendokrinní aktivace a jsou spojeny s horší prognózou. Kromě toho je terapie ACEI zatížena výskytem nežádoucího účinku – dráždivého kašle, který je až u 10 % pacientů důvodem k přerušení terapie. Proto byly vkládány velké naděje do použití antagonistů AT1 receptoru angiotenzinu II (ARB).

ARB nejsou lepší v efektu na snížení mortality nemocných než ACEI. Proto užití ARB zůstává alternativou pouze pro nemocné, kteří netolerují terapii ACEI<sup>1</sup>. Pro léčbu CHSS jsou schváleny losartan, valsartan a kandesartan.

Přehled dávkování ARB ukazuje tabulka 2.

**Betablokátor**

Betablokátor (BB) zasahuje do zvýšené sympatoadrenální aktivace na úrovni receptorů beta. Byl prokázán jejich efekt na snížení celkové a kardiovaskulární mortality, snížení rizika náhlé srdeční smrti, snížení morbiditu hodnocené rizikem hospitalizace a snížení rizika úmrtí z progresu srdeční insuficience. Pro léčbu jsou schváleny metoprolol-sukcinát, bisoprolol, karvedilol a nebivolol. Při zahájení terapie BB je nutné u nemocných s CHSS dodržovat zásadu zahájení léčby co nejnižší dávkou léku s titrací do dávky co nejvyšší doporučené, ale tolerované<sup>9-13</sup>.

Dávkování betablokátorů ukazuje tabulka 3.

**Antagonisté mineralokortikoidních receptorů**

Aldosteron je odpovědný kromě retence sodíku a ztrát kalium a magnezia za rozvoj srdeční fibrózy a zvýšení rizika srdečních arytmií. U pacientů v pokročilých stadiích CHSS dochází po určité době navzdory terapii ACEI k opětovnému vzestupu koncentrací aldosteronu. Příčiny opětovného vzestupu koncentrací aldosteronu u pacientů s CHSS léčených ACEI jsou komplexní: zvýšená syntéza může být způsobena například nedostatečnou blokádou RAAS při použití nízkých dávek ACEI nebo stimulačním působením angiotenzinu II vytvořeného alternativními enzymatickými cestami za spoluúčasti zvýšené koncentrace ostatních faktorů, které syntézu aldosteronu v zóna glomerulosa nadledvin stimuluje. U nemocných s CHSS je i snížena degradace aldosteronu. Postupně se tak rozvíjí sekundární hyperaldosteronismus. Použití nízké dávky blokátoru receptoru aldosteronu spironolaktone u pacientů v pokročilém stadiu CHSS NYHA III-IV, kteří jsou léčeni kombinací ACEI a klíčkového diuretika, prokazatelně zlepšuje prognózu pacientů – snižuje celkovou mortalitu, riziko úmrtí na náhlou srdeční smrt, úmrtí z progresu srdeční insuficience a riziko hospitalizace<sup>14</sup>. Terapie spironolaktone je zatížena významným nežádoucím účinkem - gynekomastií a bolestmi prsou u mužů, které se vyskytují i při nízké dávce léku až u 10 % pacientů. Alternativou je selektivní blokátor receptoru aldosteronu eplerenon, který nemá nežádoucí antiandrogenní účinky.

V roce 2011 byly zveřejněny výsledky studie EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure). Tato studie prokázala, že přidání selektivního MRA eplerenonu ke standardní terapii CHSS je spojeno se snížením rizika úmrtí a hospitalizace pro srdeční selhání i u pacientů s méně pokročilou symptomatologií (NYHA II), ale s významnou systolickou dysfunkcí levé komory (přůmerná EF LK byla 26 %)<sup>15</sup>.

**Novinky ve farmakoterapii CHSS**

**Ivabradin**

Farmakoterapie HFREF přinesla v posledních letech řadu novinek. Do skupiny nových léků pro léčbu srdečního selhání můžeme stále řadit ivabradin. Ivabradin zpomaluje aktivitu sinusového uzlu a tím snižuje tepovou frekvenci

nezávisle na beta-blokádě. V roce 2010 byly publikovány výsledky studie SHIFT, která prokázala příznivý efekt ivabradinu na mortalitu a morbiditu pacientů s CHSS a systolickou dysfunkcí levé komory. Ivabradin je selektivní inhibitor If kanálu v sinusovém uzlu, zpomaluje srdeční frekvenci. Studie SHIFT byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie, která prokázala pozitivní vliv ivabradinu na přežívání a morbiditu pacientů s CHSS. Do studie bylo zahrženo 6 558 pacientů (3 268 na ivabradin, 3 290 na placebo) s ejekční frakcí levé komory ≤ 35 % se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí ≥ 70/minutu a alespoň jednou hospitalizací pro srdeční selhání v posledním roce. Léčba ivabradinem byla u pacientů se systolickým CHSS a sinusovým rytmem spojena s poklesem tepové frekvence a snížením rizika kombinovaného výsledku úmrtí z kardiovaskulárních příčin a rizika hospitalizace pro srdeční selhání. Největší dopad měl ivabradin na snížení rizika hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání (pokles relativního rizika první hospitalizace o 26 %, hazard ratio HR 0,74; p < 0,0001)<sup>16,17</sup>.

Ivabradin je schválen ve dvou indikacích: symptomatická léčba stabilní anginy pectoris a léčba chronického srdečního selhání. U chronického srdečního selhání je podávání ivabradinu indikováno pro pacienty se stabilním srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí levé komory, se sinusovým rytmem a tepovou frekvencí ≥ 75/min v kombinaci se standardní terapií včetně betablokátoru, nebo u nemocných, kde je léčba betablokátoru kontraindikována nebo není tolerována<sup>18</sup>. Úvodní dávka ivabradinu je 5 mg dvakrát denně a dávka může být po dvou týdnech zvýšena na 7,5 mg dvakrát denně, pokud je tepová frekvence vyšší než 60/min.

Dávka ivabradinu může být redukována podle dosažené tepové frekvence. V případě poklesu tepové frekvence pod 50/min se symptomy způsobené bradykardií je nutné léčbu ukončit.

U pacientů starších 75 let je vhodné léčbu začít dávkou dvakrát denně 2,5 mg s cílovou dávkou dvakrát denně 5 mg. Dávku ivabradinu není nutné redukovat při zhoršené funkci ledvin.

Kontraindikace pro podávání ivabradinu ukazuje tabulka 4.

Ivabradin zpomaluje rychlost tvorby vzruchu v sinusovém uzlu, účinkuje tedy pouze u nemocných se sinusovým rytmem. Není účinný v léčbě arytmií ani u pacientů s jiným než sinusovým rytmem.

Tab. 4. Kontraindikace pro podávání ivabradinu

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo pomocné látky
Tepová frekvence před léčbou pod 70/min
Kardiogenní šok, nestabilní nebo akutní srdeční selhání
Akutní infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris
Těžká hypotenze (< 90/50 mm Hg)
Těžká jaterní insuficience
Poruchy srdečního rytmu - sick sinus syndrom - sinoatriální blokáda - atrioventrikulární blokáda 3. stupně - kardiostimulace
Kombinace se silnými inhibitory cytochromu P450 3A4
Kombinace s verapamilem nebo diltiazemem
Těhotenství, kojení, fertilní ženy bez antikoncepce

## SOUČASNÁ FARMAKOTERAPIE CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Ivabradin má významné lékové interakce, se kterými je nutné se před použitím ivabradinu seznámit. Významné jsou farmakodynamické interakce s léky, které prodlužují QT interval na EKG. Jsou to zejména sotalol a amiodaron, dále například cisaprid.

Významné jsou farmakokinetické interakce ivabradinu s léky, které jsou metabolizovány prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4). Ivabradin je pouze slabým inhibítorem tohoto enzymu. Inhibitory CYP3A4 významně zvyšují koncentrace ivabradinu s rizikem vzniku závažných nežádoucích účinků, zejména souvisejících s bradykardií. Proto je kontraindikováno současné použití ivabradinu například s antimykotiky (ketokonazol), makrolidovými antibiotiky (klarithromycin, erythromycin), antivirotiky – inhibitory HIV proteáz (např. ritonavir). Zvýšení rizika bradykardie je při současném použití ivabradinu s verapamilem a diltiazemem, které snižují tepovou frekvenci a současně jsou středně silnými inhibitory CYP3A4. Z důvodu inhibice enzymu CYP3A4 není vhodná při léčbě ivabradinem konzumace grapefruitové šťávy. Naopak inductory tohoto enzymu snižují účinnost ivabradinu (např. rifampicin, fenofenol, Třezalka tečkovaná).

V klinických studiích byla léčba ivabradinem dobře tolerována. Mezi nejčastější nežádoucí účinky ivabradinu patří bradykardie a zrakové vjemy (tzv. fosfeny).

Ivabradin nenahrazuje léčbu betablokatory (BB). Kombinace BB s ivabradinem je u některých pacientů s výhodou, zejména u nemocných, u kterých nelze dosáhnout cílové dávky BB z důvodu nežádoucích účinků, například symptomatické hypotenze.

### Sakubitril-valsartan

V roce 2014 byly prezentovány a publikovány výsledky studie PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial), která prokázala příznivý efekt nové lékové skupiny představované sakubitrilem-valsartanem na přežívání pacientů s chronickým srdečním selháním a redukcí ejekční frakcí levé komory. Lék s původním kódovým označením LCZ696 je kombinovaný léčivý přípravek obsahující sakubitril (inhibitor neprilysinu) a valsartan (blokátor AT1 receptoru angiotenzinu II). Neprilysin je neutrální endopeptidáza, která degraduje několik vazoaktivních peptidů, zejména natriuretické peptidy v krvi. Inhibice neutrální endopeptidázy prodlužuje příznivý diuretický, natriuretický a vasodilatační účinek zejména B-natriuretického peptidu v krvi. Sakubitril-valsartan je představitelem nové lékové skupiny označované jako inhibitory neprilysinu a receptoru angiotenzinu (angiotenzin receptor/neprilysin inhibitor – ARNI).

Studie PARADIGM HF byla srovnávací, randomizovaná, dvojité slepá studie, která sledovala podávání LCZ696 oproti standardní dávce enalaprilu u pacientů se srdečním selháním NYHA II–IV, ejekční frakcí pod 40 %, kteří měli hladinu natriuretických peptidů BNP nad 150 pg/ml nebo NT proBNP nad 600 pg/ml. Studie byla předčasně ukončena pro pozitivní vliv LCZ696: výsledky byly statisticky významné ve prospěch LCZ696. Bylo prokázáno snížení rizika kardiiovaskulárního úmrtí a první hospitalizace pro srdeční selhání (hazard ratio HR 0,80;  $p < 0,001$ ), snížení kardiiovaskulární mortality (HR 0,80;  $p < 0,001$ ) a snížení rizika první hospitalizace pro srdeční selhání (HR 0,79;  $p < 0,001$ ). Byla významně snížena i celková mortalita (HR 0,74;  $p < 0,001$ ) ve srovnání s enalapilem<sup>19</sup>.

Tab 5. Kontraindikace pro podávání sakubitrilu-valsartanu

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na pomocné látky
Současné užívání s ACEI
Angioedém v souvislosti s léčbou ACEI nebo ARB v anamnéze
Současné podávání inhibitoru reninu aliskirenu u pacientů s diabetes mellitus nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin
Závažná porucha jaterní funkce, biliární cirhóza a cholestáza
Těhotenství (druhý a třetí trimestr)

Sakubitril-valsartan je indikován k léčbě chronického srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. Úvodní dávka je 49 mg/51 mg dvakrát denně s cílovou dávkou po dvou až čtyřech týdnech 97 mg/103 mg dvakrát denně. V případě hypotenze, hyperkalémie nebo renální dysfunkce v průběhu léčby by měla být dávka sakubitrilu-valsartanu snížena.

Léčbu se nedoporučuje zahajovat u pacientů s hodnotou systolického krevního tlaku  $< 100$  mmHg nebo u pacientů se sérovou koncentrací draslíku  $> 5,4$  mmol/l. Kontraindikací pro podání sakubitrilu-valsartanu je současná léčba inhibítorem ACE nebo inhibítorem receptoru angiotenzinu. Při léčbě ACEI může být léčba sakubitrilem-valsartanem zahájena až za 36 hodin od poslední dávky ACEI z důvodu rizika angioedému<sup>20</sup>.

Kontraindikace pro podání sakubitrilu-valsartanu ukazuje tabulka 5.

Dávku sakubitrilu-valsartanu není nutné upravovat u mírně snížené funkce ledvin (odhad glomerulární filtrace eGFR 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). U pacientů s eGFR 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se doporučuje zahajovací dávka 24 mg/26 mg dvakrát denně. U pacientů s eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> jsou omezené zkušenosti. Léčba je kontraindikována při těžké poruše funkce jater, dále u pacientů s cholestázou nebo biliární cirhózou.

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou hypotenze, hyperkalémie a zhoršení funkce ledvin.

Mezi lékové interakce, které vedou ke kontraindikaci, patří současné podání ACEI, podávání ARB (sakubitril-valsartan ARB obsahuje) a podávání přímého inhibitoru reninu aliskirenu.

Současné podání těchto léků je spojeno s významným rizikem hyperkalémie, angioedému, hypotenze a renální dysfunkce. Sakubitril je inhibítorem transportérů organických aniontů (organic anion transporting polypeptides, OATPs), proteinů OATP1B1 a OATP1B3, a proto může zvyšovat účinnost substrátů těchto proteinů, jako jsou statiny. Současné podávání sakubitrilu-valsartanu a inhibitorů fosfodiesterázy 5 včetně sildenafilu může být spojeno s rizikem hypotenze. Současné podávání nesteroidních antirevmatik může být spojeno s rizikem zhoršení ledvinných funkcí. Léky, které zvyšují koncentraci draslíku v krvi, musí být při léčbě sakubitrilem-valsartanem podávány s opatrností a častou monitorací koncentrace draslíku v krvi. Sakubitril-valsartan není metabolizován prostřednictvím CYP3A4, proto lékové interakce na této metabolické cestě nejsou významné.

### Další farmakoterapie CHSS

U většiny pacientů s CHSS a sníženou, ale i nemocných a s CHSS a zachovalou ejekční frakcí levé komory, je nutné v určité fázi onemocnění podávat diuretika. Diuretická terapie odstraňuje nebo kontroluje symptomy spojené s plicní nebo systémovou kongescí. Její místo je v terapii CHSS nenahraditelné<sup>21</sup>. Diuretika je nutné podávat u pacientů s HFREF prakticky trvale, dávka diuretika souvisí s tíží srdečního selhání. Vhodné jsou kombinace klíčového diuretika s kalium šetřícími a i thiazidovými diuretiky u pacientů s CHSS a přítomností otoků.

Obvyklé dávky diuretik podle současných doporučení pro léčbu srdečního selhání ukazuje tabulka č. 6<sup>1</sup>.

Tab. 6. Obvyklé dávky diuretik u srdečního selhání

Diuretikum	Úvodní dávka mg		Obvyklá denní dávka mg	
<b>Kličková diuretika</b>				
furosemid	20-40		40-250	
<b>Thiazidová diuretika</b>				
hydrochlorothiazid	25		12,5-100	
indapamid	2,5		2,5-5	
<b>Kalium šetřící diuretikum</b>	Běžná a při (-ACEI/ARB)		Běžná a při (-ACEI/ARB)	
spironolakton/eplerenon	12,5-25	50	50	100-200
amilorid	2,5	5	5-10	10-20

Legenda k tabulce:  
(-ACEI/ARB) – dávka kalium šetřícího diuretika v případě, že pacient netoleruje nebo má kontraindikaci k podávání inhibitoru ACE nebo antagonisty receptoru angiotenzinu

Dalším lékem pro léčbu CHSS je digoxin. Je indikován u pacientů se srdečním selháním a sníženou EF LK se sinusovým rytmem a pokračujícími symptomy při maximální farmakoterapii ke snížení rizika hospitalizace<sup>22/</sup>.

Další indikací je kontrola tepové frekvence u pacientů s CHSS a fibrilací síní, pokud samotná terapie betablokátořem nestačí k udržení tepové frekvence mezi 70-90/min.

**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). *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Hradec J, Vitovec J, Špinař J. Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání 2012. *Cor Vasa* 2013; 55:e25-e40.
3. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126:65–75.
4. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316:1429-35.
5. Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
6. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77.
7. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-8.
8. Packer M, Poole-Wilson P, Armstrong P, et al. On behalf of the ATLAS Study Group: Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme

- inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:2312-2318.
9. CIBIS Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II. (CIBIS II). *Lancet*, 1999, 353:9-13.
10. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in Chronic Heart Failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999, 353:2001-7.
11. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001, 344:1651-1658.
12. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001, 357:1385-90.
13. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005, 26:215–225.
14. 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(10):753-5.
15. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011, 364: 11–21.
16. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo- controlled trial. *Lancet* 2010, 376:875-85.
17. Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Effect of ivabradine on recurrent hospitalization for worsening heart failure in patients with chronic systolic heart failure: the SHIFT Study. *Eur Heart J* 2012, 33:2813-2820.
18. SmPC Procoralan. [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000597/WC500043590.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000597/WC500043590.pdf)
19. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004.
20. SmPC Entresto. [http://www.ema.europa.eu/docs/cs\\_CZ/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004062/WC500197536.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004062/WC500197536.pdf)
21. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
22. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hyneček, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomačka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

