

Súčasná možnosti terapie chronického srdcového zlyhania

PharmDr. Lucia Masaryková^{1,2}, doc. RNDr. Magdaléna Fulmeková, CSc.^{1,2}, PharmDr. Ľubica Lehocká, PhD.¹

¹ Katedra organizácie a riadenia farmácie FaF UK, Bratislava

² Univerzitná lekáreň FaF UK, Bratislava

Srdcové zlyhávanie je v rozvinutom svete jednou z vedúcich príčin morbidita a mortality a predstavuje rastúcu ekonomickú záťaž pre zdravotné systémy priemyselovo vyspelých krajín. V európskych krajinách a v USA náklady na liečbu srdcového zlyhania dosahujú 1 – 3 % celkových zdravotníckych nákladov. Výskyt chronického srdcového zlyhania celosvetovo neustále narastá a výsledky epidemiologických štúdií naznačujú, že v budúcnosti musíme ďalej očakávať vzostup prevalence a incidence srdcového zlyhania (1).

Kľúčové slová: klasifikácia, diagnostika, terapia, srdcové zlyhanie.

Current treatment options for chronic heart failure

Heart failure in the developed world is one of the leading causes of morbidity and mortality and poses a growing economic burden on health systems of industrialized countries. In European countries and the USA the cost of treatment reached 1 – 3 % of total health care costs. The incidence of congestive heart failure continues to grow worldwide and the results of epidemiological studies suggest that in the future we expect further increases in prevalence and incidence of heart failure (1).

Key words: classification, diagnosis, therapy, heart failure.

Prakt. lekár., 2011, 1 (4): 184–187

Úvod

Srdcové zlyhávanie (SZ) je zložitý syndróm s rôznorodou etiológiou, komplexnou a nedokonalou objasnenou patofyziológiou, variabilným klinickým obrazom a prognózou. Vzhľadom na tieto charakteristiky definovať SZ jednoducho a pritom vyčerpávajúco prakticky nie je možné. Dokumentujú to početné definície SZ autormi, ktorí sú najvýznamnejšími odborníkmi, alebo skupinami autorov, ktorí sa venujú týmto otázkam. Rozdiely v jednotlivých formuláciách sú predovšetkým v tom, či sa dôraz kladie na patofyziologickú podstatu, alebo skôr na klinickú manifestáciu syndrómu (2). Najčastejšie používanou definíciou srdcového zlyhania je definícia hemodynamická, doplnená o poznatky o neurohumorálnej aktivite. Chronické srdcové zlyhanie (srdcová nedostatočnosť) je stav poškodenia srdca, pri ktorom napriek adekvátnemu plneniu komôr klesá minútový srdcový výdaj, a srdce tak nie je schopné zaistiť metabolické potreby tkanív (napr. prívod kyslíka a živín do tkanív a odstraňovanie oxidu uhličitého a metabolických spodín z tkanív). K srdcovému zlyhaniu bez poklesu srdcového výdaja môže dôjsť pri neprimeranom vzostupe plniaceho tlaku komôr (1).

Zlyhanie srdca nie je chorobná jednotka, ale syndróm, do ktorého môžu vyústiť rozličné ochorenia srdca. Je to nielen najzávažnejší kardiologický problém súčasnosti, ale možno ho považovať za celospoločenský problém, ktorému sa v posledných dvoch desaťročiach venuje mimoriadna pozornosť. Spôsobujú to dve skutočnosti – jednak je to stav relatívne častý a má mimoriadne zlú prognózu:

u ľudí nad 80 rokov sa vyskytuje až v 10 % populácie, pričom 5-ročná mortalita je asi 50 % a pri ťažkom zlyhaní srdca je dokonca ročná mortalita 50 % (3, 4). Údaje z epidemiologických štúdií o prevalencii a incidencii srdcového zlyhania sa významne líšia. Popisujú prevalenciu srdcového zlyhania v rozmedzí 0,4 – 2,0 %, a to 0,2 % u osôb vo veku < 50 rokov, 2 – 5 % u 50 – 80 ročných a > 10 % u pacientov nad 80 rokov (1).

Typy srdcového zlyhania

Zlyhanie srdca môže byť následkom zlyhania čerpacej funkcie srdca, alebo následkom zhoršeného plnenia komory – preto sa rozlišuje systolické a diastolické srdcové zlyhanie (5). Pri systolickom zlyhaní srdca klesá „stažnosť“ srdca, čo vedie k zníženiu ejekčnej frakcie a srdcového výdaja. Pri diastolickom zlyhaní srdca sa komory zle plnia krvou, najčastejšie pri poklese poddajnosti ich stien a následne dochádza k zhoršeniu rozťažiteľnosti (1). O diastolickom zlyhaní srdca sa hovorí pomerne málo, pretože má problematickú diagnostiku a hlavne posúdenie stupňa závažnosti, a navyše terapeutický prístup je značne nejasný, nedostatočne štandardizovaný a málo úspešný. Ďalej sa rozoznáva akútne a chronické SZ a zlyhanie pravej a ľavej komory (5).

Modelové predstavy srdcového zlyhania

Za posledných 60 rokov prešla predstava o patofyziológii srdcového zlyhania niekoľkými

etapami. V šesťdesiatych rokoch bol pertraktovaný model, ktorý zdôrazňoval retenciu tekutín, ako hlavnú príčinu ťažkostí pacienta. Následkom zhoršenej činnosti ľavej komory s následnou hypoperfúziou obličiek dochádzalo k poruche filtračnej schopnosti a retencii tekutín. Na retencii tekutín sa podieľala aj porucha odtoku venózne krvi z obličiek, s následnou renálnou venostázou, poruchou mikrocirkulácie a zhoršením renálnej funkcie. Tzv. hemodynamický model preferoval skutočnosť, že pri SZ dochádza následkom hypoperfúzie periférie k reflexnej excesívnej vazokonstrikcii arteriálneho aj venózneho riečiska so zvýšením preloadu aj afterloadu. Zvýšenie afterloadu zhoršovalo vypudzovaciu schopnosť ľavej komory a zároveň perfúziu periférnymi tkanivami. Zvýšenie konstrikcie venózneho riečiska zvyšuje návrat krvi k srdcu a tlak v pľúcnom riečisku, čo prispieva k pľúcnej kongescii (4, 6, 7). V súčasnosti je SZ chápané ako tzv. neurohumorálny model, ktorý spája prvky zhoršenej činnosti samotného srdca sprevádzaného často aj retenciou tekutín, následnej neurohormonálnej, spočiatku adaptačnej reakcie, ktorá má však za následok nevýhodné hemodynamické alterácie (5).

Diagnostika a diferenciálna diagnostika

Diagnóza sa opiera predovšetkým o klinický obraz, v ktorom má dominantné postavenie anamnéza a príznaky zlyhania ľavej alebo pravej

komory. Mimoriadne dôležité je hodnotenie týchto príznakov z hľadiska časového vývoja a štádií choroby. V pokročilých štádiách s výraznými príznakmi kardiálnej stázy v malom alebo veľkom krvnom obehu diagnóza kardiálnej dekompenzácie nenaráža na veľké ťažkosti. Podstatne ťažšie je však podchytiť tieto stavy na začiatku srdcovej nedostatočnosti a odlíšiť ich od početných ochorení inej genézy (8).

Rozdelenie chronického srdcového zlyhania (CHSZ)

Podľa klasifikácie NYHA (*New York Heart Association*) sa rozoznávajú 4 stupne kardiálneho zlyhania:

1. stupeň – nijaké subjektívne ťažkosti,
2. stupeň – dýchavica pri bežnej fyzickej námahe,
3. stupeň – dýchavica pri minimálnej fyzickej námahe a príznaky kardiálnej dekompenzácie v malom alebo vo veľkom krvnom obeh,
4. stupeň – dýchavica aj v pokoji spojená s výraznými príznakmi kardiálnej dekompenzácie (9).

Terapia chronického srdcového zlyhania

Voľba a kombinácia optimálnych postupov závisí na vyvolávajúcej chorobe, stupni chronického srdcového zlyhania, pridružených chorobách, veku pacienta a rade ďalších faktorov (1).

Nefarmakologické možnosti terapie chronického srdcového zlyhania

Jedným zo základných nefarmakologických opatrení, ktoré musia pacienti s chronickým srdcovým zlyhaním dodržiavať je diéta a prijímanie stravy s obsahom všetkých živín, s cieľom udržať si optimálnu hmotnosť. Stravu treba podávať v menších dávkach 5 – 6-krát denne. Odporúčané množstvo kuchynskej soli, ktorú môžu pacienti prijímať je < ako 4 – 5 g NaCl/deň. Pacienti s CHSZ by sa mali vyhnúť fajčeniu a pitiu alkoholu. Pacienti s primárnym poškodením myokardu musia zachovávať absolútnu abstinenciu. Ostatní pacienti by mali dodržiavať maximálny denný limit spotreby alkoholu, ktorý je 40 g pre mužov a 30 g pre ženy (1). Veľmi dôležitý je aj pitný režim, ktorý sa modifikuje podľa známkov retencie tekutín, klimatických podmienok a pracovného režimu, fyzického zaťaženia, prípadne iných strát tekutín (vracanie, hnačky, horúčky a subfebrilita.) Spoliehanie sa na pocit smädu je nevhodné. Stúpa percento pacientov, ktorých príjem tekutín je extrémne nízky. Opakovane sa stáva,

že v médiách vystupujú odborníci, ktorí počas horúcich dní a nocí upozorňujú síce na potrebu doplňovať tekutiny, ale súčasne varujú pred konzumáciou soli, ktorá sa potením významne stráca. Rozrástá sa podávanie upravovanej vody s veľmi nízkym podielom minerálov. Tvrdá pitná voda, bohatá na vápnik a horčík je pre kardiaka ochranou. Za minimum treba považovať 1,5 litra tekutín denne. Výnimkou je chronický hemodialyzovaný pacient (9).

Farmakologická liečba chronického srdcového zlyhania

Farmakologické intervencie sú založené na:

- potláčanie škodlivej neurohumorálnej aktivity (ACEi, blokátory Ca-kanálu, blokátory aldosterónu, blokátory receptorov pre angiotenzín II),
- odstraňovanie periférnej vazokonstrikcie (ACEi, vazodilatancia),
- korigovanie retencie sodíka a vody (diuretiká),
- zvyšovanie kontraktibility zlyhávajúceho srdca (lieky s pozitívnym inotropným účinkom, predovšetkým digoxín) (1).

Digoxín

Digoxín je indikovaný ako liek prvej línie iba u pacientov so zlyháváním srdca a fibriláciou predsiení. Digoxín samotný alebo v kombinácii s betablokátorom je vhodný na kontrolu komorovej odpovede pri fibrilácii predsiení v pokoji. Menej efektívny je pri kontrole komorovej odpovede pri námahe. Je jedinou pozitívne inotropnou látkou, ktorá pôsobí antiarytmicky a má priaznivé pôsobenie na neuroendokrinnú aktiváciu (vágotropný, sympatikolytický, znižujúci aktivitu RAAS, spomaľujúci frekvenciu, znižujúci spotrebu kyslíka, obnovujúci účinnosť baroreceptorov). Patrí k tzv. kontroverzným liečivám, nakoľko jeho podávanie bolo označované za nebezpečné z hľadiska potenciálnej proarytmogenosti a tým zvýšenia mortality. Napokon sa v plnej miere potvrdili slová priekopníka používania digitálistu Witheringa, ktorý upozorňoval na veľmi opatrné dávkovanie tejto látky už pred 226 rokmi (1785). Dôkladná metaanalýza jedinej morbidimortalitnej štúdie s digitálistom (DIG, 1997) potvrdila, že pri sérovej hladine digoxínu medzi 0,5 – 0,9 ng/ml ide o dávku bezpečnú, ktorá mortalitu znižuje nielen na CHSZ, ale aj celkovú mortalitu. V štúdiu DIG sa napokon preukázalo priaznivé pôsobenie aj v prípade tzv. diastolického zlyhania (10, 11, 12, 13). Frekvencia a závažnosť nežiaducich účinkov po podávaní digoxínu závisí od dávky, ako aj od stavu pacienta a súčasnej ďalšej farmakoterapie (13).

Výskyt nežiaducich účinkov sa odhaduje až na 20 % (z toho asi 50 % kardiálne príznaky, 25 % príznaky zo strany gastrointestinálneho traktu, zvyšok predstavujú prejavy CNS a ostatné nežiaduce účinky). Kardiálne príznaky: zhoršenie kompenzácie, bradykardia alebo naopak zrýchlenie komorovej frekvencie. Prejavy na EKG: AV blok 1. stupňa, časté extrasystoly, supraventrikulárne tachykardie s blokom a vôbec akákoľvek ďalšia arytmia. Extrakardiálne príznaky sú málo špecifické, pretože ich môžu zapríčiniť aj základné ochorenia (ateroskleróza, hromadenie tekutín v tkanivách): GIT (anorexia, nauzea, vracanie), CNS (bolesti hlavy, malátnosť, unaviteľnosť, dezorientácia), poruchy videnia (zdanlivo ostro biele obrysy tmavých predmetov, farebné videnie, najmä žlté a zelené), výnimočne alergické príznaky (15).

Diuretiká

Sú liečivá, ktorých použitie pri rozvinutom obraze srdcového zlyhania je nezastupiteľné. V prípade jasnej retencie tekutín, najmä v situáciách akútneho zhoršenia srdcového zlyhania je ich podanie nevyhnutnosťou, jedinou alternatívou je využitie ultrafiltrácie s uplatnením hemodialýzy. Tento postup je cestou voľby u chronického, ale aj akútneho obličkového zlyhania (6, 16). Diuretiká sa nepodávajú u asymptomaticky chorých, bez otoku a bez dýchavičnosti. Pri miernej retencii zlyhania sú liekmi voľby tiazidové diuretiká, ťažkom srdcovom zlyhaní kľúčové diuretiká (najmä furosemid) (1).

Základný princíp podávania diuretik pri CHSZ je rešpektovanie eurolúmie. „Podávkovanie“ ako aj predávkovanie diuretik aktivizuje renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS), čo má za následok potenciál zhoršenia stavu a priame zhoršenie mortality. Používajú sa čo najnižšie ešte účinné dávky zabráňujúce vzniku retencie tekutín. Nevyhnutnou podmienkou je denné váženie, prípadne využitie priameho stanovenia množstva tekutiny v tele. Najväčší problém používania diuretik je ich negatívny účinok na sociálnu mobilitu. Uprednostňujú sa preto zásadne kľúčové diuretiká (furosemid), ktoré pôsobia asi 4 hodiny. Najvhodnejší čas ich podania je skoro ráno (o 4. hodine rannej), ešte v posteli. V horizontálnej polohe je prekrvenie obličiek lepšie, a tým aj diuretický efekt. Veľmi výhodné je súčasné podávanie antagonistu aldosterónu, aby sa zamedzilo deficitu kálie. Synergicky sa uplatňuje podanie inhibitorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEi). V prípade nízkého účinku možno furosemid kombinovať s tiazidovým diuretikom, ktoré pôsobí v inej časti nefrónu. Diuretický účinok má

aj digoxín. Pri používaní nižších dávok diuretik sa znižuje aj riziko vzniku hyponatrémie. Jednou z možností zlepšenia diurézy je využitie vlastných nátriuretických peptidov. Dá sa to dosiahnuť elevovaním dolných končatín, čím sa zlepši venózný návrat, alebo celotelovou imerziou v izotermálnej vode, ktorá pôsobí navyše vazodilatačne a znižuje pôsobenie gravitácie. Krajným riešením, pokiaľ nie je pacient výrazne anemický je venepunkcia, ktorá je metódou voľby u pacienta s polyglobúliou alebo polycytémiou (9).

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEi)

Predstavujú nepochybne najväčší pokrok v liečbe chronického srdcového zlyhania. Patria k liekom voľby CHSZ aj asymptomatickej systolickej dysfunkcie ľavej komory. Existujú jednoznačné a presvedčivé dôkazy prospešnosti ACEi v liečbe srdcového zlyhania. Metaanalýza klinických štúdií preukázala priemerný 23 % pokles mortality (1). ACEi veľmi výrazným spôsobom ovplyvnili samotnú podstatu neuroendokrinnnej aktivácie. Na začiatku sa podávajú v čo najnižších dávkach. Rizikom je dehydratácia, ktorá môže pacienta poškodiť zhoršením renálnych funkcií. Rizikom je aj hypotenzia prvej dávky, ktorá ohrozuje najmä starších pacientov. Uprednostňujú sa ACEi, ktoré nemajú tak vyznačenú hypotenziu prvej dávky, pôsobia pozvoľna, majú dostatočný biologický polčas a čo najvyššiu cievnú afinitu a vynikajú lipofilitou (perindopril, ramipril, trandolapril). Taktika začiatku podávania je najvhodnejšia u starších dekompenzovaných pacientov počas hospitalizácie, najlepšie v sediacej polohe za pravidelnej kontroly tlaku krvi, pulzu, diurézy, hladiny kálie a kreatinínu (10, 11, 17, 18). Na našom trhu je k dispozícii množstvo ACEi líšiacich sa predovšetkým farmakokinetickými vlastnosťami. Napr. kaptopril má krátkodobý účinok a je ho treba podávať 3-krát denne. Enalapril, benazepril, ramipril, quinapril sa podáva 2-krát denne, ostatné ACEi môžu byť podávané 1-krát denne. Rozdiely v účinnosti ACEi a vo výskyte ich nežiaducich účinkov nie sú podstatné. Plný efekt liečby sa dostaví za 8 – 12 týždňov. Najvýznamnejšie nežiaduce účinky zahŕňujú hypotenziu a dráždivý kašeľ (objavuje sa u 5 – 10 % chorých) a obvykle vedie k nutnosti vysadenia ACEi. Vzácnnejšie sú zhoršenie renálnej insuficiencie (častejšie u starších ľudí), angioneurotický edém, poruchy chuti a leukopénia (1).

Blokátory receptoru pre angiotenzín II.

Blokátory receptoru angiotenzínu II (ARBs), čiže sartany sú indikované v prípade neznášan-

livosti ACEi ako ich alternatíva. Možná je aj kombinácia s ACEi, ak efekt liečby nie je dostatočný. Candesartan preukázal priaznivé pôsobenie aj v prípade SZ so zachovalou systolickou funkciou a aj pri pridaní k ACEi (CHARM). Medicína dokázala uprednostňovať z ďalších sartanov valsartan (VALIANT, ValHeFT). Sartany ani v jednom prípade nepreukázali vyššiu výhodnosť pred ACEi (8, 9, 15, 16) sú spravidla len liekom voľby pri intolerancii ACEi a terapeutické rozhodnutia sa riadia ekonomickou stránkou liečby (1).

Antagonisty aldosterónu

Antagonisti aldosterónu boli najskôr prísne kontraindikované pri súčasnom podávaní s ACEi. Klinická prax však potvrdila, že pri súčasnom užívaní diuretik spolu s ACEi dochádza k hypokaliémii. Definitívne potvrdenie veľmi priaznivého pôsobenia zablokovania pôsobenia aldosterónu, ktorý potencuje fibrotizáciu v interstíciu, ale aj v samotnej bunke preukázali klinické štúdie RALES (spironolaktón) a EPHEUS (eplerenón) (6, 10). Podmienkou správnej aplikácie je používanie nízkych dávok a kontrolovanie hladiny kálie. Eplerenón nespôsobuje vedľajšie účinky (gynekomastia), zatiaľ je však viazaný na podávanie pri akútnom infarkte myokardu (9).

Betablokátory (BB)

Na základe výsledkov klinických štúdií US Carvediol Trials, CIBIS II, MERIT-HF, COPENICUS a CAPRICORN sa betablokátory stali súčasťou štandardnej liečby chronického srdcového zlyhania. Priaznivo ovplyvňujú klinický stav chorých, znižujú ich morbiditu a hlavne znižujú mortalitu o 34 %. Takmer 70 % všetkých úmrtí, ktorým betablokátory zabránili je náhla srdcová smrť. Ovplyvnenie mortality betablokátormi je aditívne k sekundárnej účinnosti ACEi. Nejde teda o konkurenčné skupiny liekov, optimálna je ich kombinácia. Liečba betablokátormi je indikovaná u pacientov vo funkčnej triede NYHA II-IV. a u asymptomatickej komorovej dysfunkcie po prekonaní infarktu myokardu, kde sú tieto lieky štandardnou súčasťou terciárnej prevencie (1). Napriek svojmu negatívne inotropnému účinku preukázali jednoznačne priaznivé pôsobenie na priebeh SZ. Vysvetlenie priaznivého pôsobenia spočíva opäť v priamom zásahu do neuroendokrinnnej aktivácie pri CHSZ – ovplyvnenie sympatika a ovplyvnenie aj hladiny aktivácie RAAS. Opäť platí zásada pomalého začiatku podávania a len pomalého zvyšovania dávky. Overenie medicínou dôkazov majú metoprolol, bisoprolol, karvedilol a ďalšie. Opatrnosť vyžaduje súčasná bronchiálna astma, prítomnosť vazospastickej

angíny, Raynaudovej choroby, depresie, alergie a podobne (10, 11, 14, 16, 17).

Vazodilatačné látky

Z vazodilatačných látok sa uplatňujú predovšetkým nitráty. Nitráty môžu byť tiež pridávané do kombinácie s ACEi u ťažkých stupňov srdcového zlyhania, obzvlášť na podklade ischemickej choroby srdca (1).

Antiarytmiká

Pri pacientoch s CHSZ možno použiť len antiarytmiká III. triedy (amiodarón, sotalol) a BB. Ostatné lieky nie sú vhodné, pretože môžu zvyšovať mortalitu. Amiodarón sa intenzívne študoval ako potenciálne antiarytmikum na zlepšenie mortality pri srdcovom zlyhaní (2, 3) najmä pre dokázanie antiarytmickej účinnosti, betablokujúce a vazodilatačné vlastnosti. Napriek týmto potenciálnym výhodám, výsledky štúdií vzhľadom na redukcii celkovej mortality sú kontroverzné. V randomizovanej otvorenej štúdií GESICA (18) argentínski autori sledovali 516 pacientov so srdcovým zlyhaním (80 % bolo v štádiu NYHA III a IV a 60 % malo dilatálnu kardiomyopatiu). Po 13-mesačnom sledovaní došlo k 28 % redukcii celkovej mortality ($p = 0,024$) a 27 % redukcii náhlej smrti. Pokles mortality sa pozoroval v období 90 – 120 dní od začatia liečby s maximom na konci prvého roku a pretrvával počas viac ako dvojročného sledovania. Nízko dávkovaný amiodarón redukoval celkovú mortalitu a počet hospitalizácií u pacientov so srdcovým zlyhaním nezávisle od prítomnosti komplexných komorových arytmií. V separátnej analýze štúdie GESICA (19) amiodarón významne redukoval dvojročnú celkovú mortalitu u pacientov so srdcovým zlyhaním s frekvenciou srdca vyššou ako 90/min (pričom v podskupine pacientov s frekvenciou srdca vyššou ako 100/min došlo až k 65 % redukcii celkovej mortality), nemal však nijaký vplyv u pacientov s nižšou frekvenciou.

Antiagregačné a antikoagulačné látky

Vzhľadom k pôsobeniu kyseliny acetylsalicylovej (ASA) na prostaglandíny sa objavili teórie, že by ASA mohla oslabovať účinok ACEi. Retrospektívne analýzy niektorých štúdií však oslabenie účinku ACEi pri kombinácii s ASA nepreukázali. ASA v dávke 100 mg/deň sa dnes odporúča všetkým pacientom so srdcovým zlyhaním na podklade ischemickej srdcovej choroby (1).

Záver

Na srdcové zlyhávanie trpí v Európe viac ako 14 miliónov ľudí. Ich počet neustále rastie a oča-

káva sa, že v roku 2020 sa v Európe prejaví až u 30 miliónov ľudí. Ročne pribudne v Európe približne 300 000 pacientov so srdcovým zlyháváním. Priemerný vek života človeka sa neustále zvyšuje a srdcové zlyhávanie postihuje najmä starších ľudí. Vďaka lepšej zdravotnej starostlivosti a možnosti účinnejšej farmakoterapie sa predlžuje život pacientov trpiacich chronickým srdcovým zlyháváním.

Tento článok bol podporený grantom UK/38/2011.

Literatúra:

1. Vlček J, Fialová D. a kol. Klinická farmacie I, Grada Publishing, 2010; 154–171.
2. Gonçalvesová E, Fabián J. Srdcové zlyhanie: definícia, terminológia a klasifikácia, Cardiol, 2006; 15 (4): 214–217.
3. Cleland JG, Loh H, Windram J, Goode K, Clark AL. Threats, opportunities, and tatics in the modern management of heart failure. Eur Heart J. 2004; 27: 641–643.
4. Braunwald E. Heart failure. In Petersdorf RG, et al. (Eds): Harrison principles of internal medicine. New York, McGraw Hill Book Comp, 1983; 1354–1363.
5. Šimko F. Patofyziológia srdcového zlyhania, Via Pract., 2006; 3 (9): 382–384.
6. Mitro P. Farmakoterapia srdcového zlyhania, Via pract., 2009; 6 (1): 7–9.
7. Remme WJ. Congestive heart failure – pathophysiology and medical treatment. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (suppl 1): S36–S52.
8. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. Lancet 1992; 20: 88–92.
9. <http://www.medinfo.sk/?s=heslo&id=686>, stiahnuté 27.8.2011.
10. Bada V. Liečba chronického srdcového zlyhania, Via pract., 2007; 4(11): 516–520.
11. Swedberg K. Súhrn odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu chronického srdcového zlyhávania – aktualizácia 2005. Cardiol 2006; 15: 34–52.
12. Murín J, Kamenský G, Gonçalvesová E, Fabián J. Komentár k odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním. Cardiol 2006; 15: 55–59.
13. Bada V. Digitalis, editorial Cardiol 2007; 16: 49–52.
14. May HT, Muhlestein JB, Carlquist JF et al. Relation of serum total cholesterol, C-reactive protein levels and statin therapy to survival in heart failure. Am J Cardiol 2006; 98: 653–658.
15. <http://www.zdravie.sk/sz/lieky/showspc/528/5603/digoxin-0125-leciva-tbl-30x0125-mg-blis-pvc-al-suhrn-charakteristických-vlastností-spc.html>, stiahnuté 4.9.2011.
16. Mann DL. Heart failure A companion to Braunwald's Heart Disease Elsevier Inc. Philadelphia, 2004; 812 s.
17. Maggioni AP. Review of the ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure. Eur Heart J Suppl J, 2005; 7: J15–J20.
18. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R, for the Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Lancet 1994; 344: 493–498.
19. Nul DR, Doval HC, Grancelli HO, et al. on behalf of the GESICA -GEMA Investigators. Heart Rate Is a Marker of Amiodarone Mortality Reduction in Severe Heart Failure. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1199–1205.

PharmDr. Lucia Masaryková

Katedra organizácie a riadenia farmácie FaF UK
Kalinčiaková 8, 832 32 Bratislava
masarykova@fpharm.uniba.sk

Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZUZ
čerstvá káva