

Antagonisté aldosteronu / diuretika šetřící kalium

Renesance staré léčby srdeční insuficience – eplerenon

Na okraj článku J. Widimského Antagonisté aldosteronových receptorů v léčbě chronického srdečního selhání (Cor Vasa 2011;53:112–117)

V citovaném přehledovém článku shrnuje prof. Jiří Widimský základní data o aldosteronu a významu jeho antagonistů v léčbě srdečního selhání; upozorňuje tak na možný začátek další éry kardiiovaskulární terapie. Předkládá a srovnává data tří významných studií, v nichž byl prokázán příznivý účinek blokády aldosteronu na průběh srdečního selhání po infarktu myokardu (IM). Jde o studie RALES se spironolaktonem a studie EPHEsus a EMPHASIS s eplerenonem. V závěru článku poukazuje na možnost podání eplerenonu při pokročilé těžké srdeční insuficienci.¹ Totéž výstižně vyjádřil P. W. Armstrong v titulu úvodníku ke studii EMPHASIS: „*Aldosterone antagonist – last man standing?*“ Do nového milénia přežívají totiž čtyři látky, zavedené do kardiiovaskulární terapie před rokem 1960: kyselina acetylsalicylová, digoxin, warfarin a spironolakton, z nichž poslední byl koncem minulého století jako by znovuobjeven a jeho farmakologický profil byl vylepšen v eplerenonu.²

Aktualitu použití antagonistů aldosteronu (AA) potvrzuje nové původní publikace o antihypertenzním účinku eplerenonu^{3,4} i spironolaktonu⁵ a vbrzku i komentáře ke studii EMPHASIS.⁶ Je tu ještě další podnět k zamyšlení nad indikací AA: práce vydané nedlouho před uveřejněním studie EMPHASIS – též v *NEJM* – srovnávající nižší a vyšší dávky furosemidu podané infuzí nebo jako bolus,⁷ která nepřinesla nic nového a byla v úvodníku kvitována větou: „*Je-li toto nejlepší, co můžeme udělat s kličkovými diuretiky, je na čase najít novou*

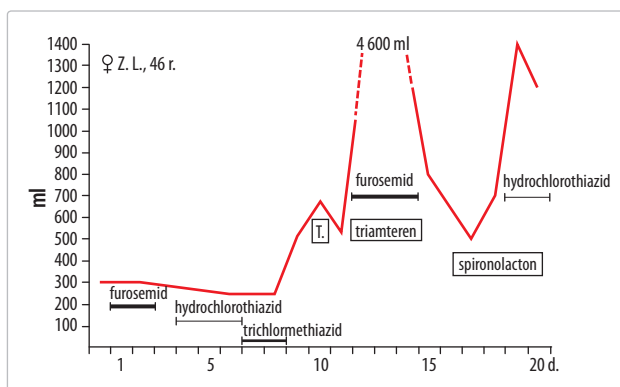
terapii.“ A *British Medical Journal* bez prodlení podal souhrn publikace pod titulem „*Nový důkaz odhalující starou léčbu*“.⁸ Kritický postoj k zavedené terapii (podle směrnic) se poslední dobou objevuje častěji; není ale nový.⁹ Všechny lékové skupiny – antihypertenziva, diuretika, beta-blokátory, blokátory kalciových kanálů a centrální antihypertenziva – se po nějaké době ukázaly jako „méně účinné“; mluvilo se o toleranci. Ukázalo se, že při delším užívání a zvyšování dávek antihypertenziv se aktivují kontraregulační mechanismy: u diuretik se aktivuje RAAS, při chronickém podávání inhibitorů ACE a blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II dochází ke zvýšení koncentrace aldosteronu – tzv. „escape phenomenon“. To jsme dříve nevěděli. Ale věděli jsme, že účinnost diuretika se při dlouhodobém podávání snižuje, že dochází k hypokalemii a posléze k depleci kalia, což je při pokročilém srdečním selhání kritický stav. Tehdy se vžila substituce kalia podáváním solí draslíku, především KCl, což bylo ovšem provázáno závažnými komplikacemi v trávicím traktu.¹⁰ Akutní kaliovou depleci však takto nebylo možné zvládnout, zejména ne při acidóze, např. diabetickým kómatu, a ovšem ani při těžkém srdečním selhání – je to problém, který unikl pozornosti po zavedení nových antihypertenziv, a to zejména u pacientů se srdečním selháním, kteří jsou už intenzivně léčeni po invazivní či chirurgické intervenci.

Jde o problém opět aktuální, jehož řešení nebyla při rychlém rozvoji terapeutických možností věnována žádoucí pozornost.

Také proto, že vyšetřovací obrazová technika nahradila klinické uvažování. Projdeme-li moderní souhrnné monografie, zjišťujeme, že nejvýznamnější farmakoterapeutický objev po zavedení thiazidových diuretik (1958) do léčby hypertenze a srdečního selhání, totiž kalium šetřící diuretika včetně spironolaktону roku 1960, je v nich buď zcela opomenut,¹¹ nebo zmíněn jen okrajově.¹² To je pozoruhodné, protože aldosteron – původně „elektrocortin“ – byl izolován již roku 1952, jeho struktura objasněna a syntéza jeho racemické formy uskutečněna v letech 1954–1955 v laboratořích CIBA v Basileji.¹³ To už se rozvíjel intenzivní výzkum antihypertenziv a v řadě spironolaktónů byl vyvinut analog SC 9420, spironolaktón, a stejně jako triamteren, pteridinový derivát, a chemicky podobný amilorid,¹³ byl pro svůj mírný diuretický a antihypertenzní účinek uveden na trh jako *diuretikum šetřící kalium* a antihypertenzivum. Jako ostatní farmaka této skupiny byl brzy aplikován i u nemocných se srdečním selháním, kde v kombinaci s ostatními diuretiky prokázal neobyčejnou účinnost a stal se – podobně jako triamteren – nezbytnou součástí léčby rezistentních edémových stavů včetně (domněle) refrakterních forem srdečního selhání (obrázek 1). Užívali jsme tohoto postupu u nemocných před chirurgickým zásahem a při akutním levostranném selhání.¹⁴ Účinnost této léčby byla evidentní,¹⁵ mechanismus účinku jsme si ověřili sledováním vylučování elektrolytů a jejich koncentrace v séru i erytrocytech.¹⁶ Denní dávky se pohybovaly od 50 mg do 200 mg i výše, stejně tak při hypertenzi.^{17,18} Hyperkalemii pacienti ohrožení nebyli – šlo většinou, ne-li vždy, o úpravu hyperkalemie a pacienti byli pod pravidelnou kontrolou elektrolytů i EKG.

Po zavedení inhibitorů ACE do standardní léčby poklesla spotřeba kalium šetřících diuretik, nebo se nadále užívala, ale jejich účinnost se *nevyhodnocovala*. Tak tomu bylo např. ve známé studii CONSENSUS,¹⁹ kde téměř polovina nemocných dostala společně s enalapilem spironolaktón v průměrné denní dávce 80 mg, přičemž průměrná denní dávka furosemidu byla v této skupině 210 mg. Hyperkalemie byla tudíž u těchto nemocných častější (hodnoty neudány), nebyl však zaznamenán ani vzestup kreatininu, ani vyšší mortalita. Mastodynne ani gynekomastie či jiné hormonální účinky nejsou zmíněny. V enalaprilové skupině muselo však sedm pacientů přerušit léčbu pro *hypotenzi*; jejich přídatná terapie není uvedena. I když studie CONSENSUS představuje vlastně základní důkaz o účinnosti inhibitorů ACE (ačkoli byla bez prodloužení kriticky komentována), nebyla nikdy dostatečně analyzována, pokud jde o složení vyšetřované populace, klasifikaci srdečního selhání (zařazení podle NYHA), lékové kombinace, trvání léčby a důvody jejího přerušení.²⁰ Byla totiž koncipována *před rokem 1985*, její výsledky publikovány v polovině roku 1987, tedy pět let před uveřejněním výsledků SOLVD Preventive Trial o příznivém vlivu enalaprilu na výskyt srdečního selhání, četnost hospitalizací a mortalitu. A v popředí zájmu o léčbu srdečního selhání stála tehdy vasodilatační a inhibitory fosfodiesterázy.²¹

Nový zájem o spironolaktón jakožto antagonistu aldosteronu vzbudila teprve studie RALES v roce 1999.²² Výsledky svědčící



Obrázek 1 Diuréza u nemocné refrakterní na léčbu thiazidovými diuretiky po podání kalium šetřících diuretik (zdroj: Jerie P, Pátek F. Vnitř Lék 1969;15:1105)

pro možnost snížení úmrtnosti a redukci počtu hospitalizací u nemocných se srdečním selháním funkční třídy NYHA III a IV jsou vykládány jako výsledek příznivého účinku na následky chronického hyperaldosteronu, především perivaskulární fibrózu, tvorbu kolagenu a endoteliální dysfunkci, tedy účinky aldosteronu vázané na cytosolický receptor a jeho translokaci, tj. jeho „non-genomic“ efekt, který se patrně uplatňuje i v rychlé aktivaci Na/K-ATPázy *nezávislé* na mineralokortikoidním receptoru.²³ Výsledky této studie i problematika nežádoucích účinků hyperkalemie je probrána v článku J. Widimského i jinde.^{1,10} Pozornost si zasluhuje dodatečné vyhodnocení studie RALES, sledující sérové koncentrace markerů kolagenové syntézy v myokardu. Spironolaktón snižoval morbiditu a mortalitu především u pacientů, kteří měli zvýšené hodnoty těchto markerů, tj. byli náchylnější k tvorbě kolagenu v myokardu.²⁴

Díky výsledkům této studie se zájem o spironolaktón i jeho preskripce značně zvýšily, nicméně obavy z účinků v sexuální sféře a častější výskyt hyperkalemie vedly a vedou k určité zdrženlivosti v širší praxi.

K rozšíření indikací AA přispěla roku 2003 studie EPHE-SUS,²⁵ která byla koncipována týmiž autory jako studie RALES: přidání eplerenonu k zavedené medikaci při dysfunkci levé srdeční komory u pacientů po IM vede ke snížení mortality i četnosti hospitalizace. Eplerenon byl vyvinut v laboratořích Ciba-Geigy v Basileji v rámci projektu, jehož cílem byl AA prostý sekundárních hormonálních účinků spironolaktónu. Tým chemiků,* zabývajících se spironolaktóny,¹³ ve spolupráci s biologem a klinikem sestavil a vyzkoušel řadu analog deoxykortikosteronových a spironolaktónových steroidů. Jako látka s nejlepším biologickým profilem byl izolován 9 α ,11-epoxy-mexrenon (látka CGP 30383) s generickým názvem *eplerenon*. V pokusech na zvířatech a zdravých dobrovolnících byla prokázána účinnost dávek 25 mg, 50 mg a 75 mg, potvrzena závislost vylučování natriu na dávce a stanovena ekvipotence dávky 50 mg eplerenonu s 50 mg komerčního spironolaktónu. Eplerenon byl patentován roku 1985 a pro nezáměr vedení Ciba-Geigy byl licenčně převzat firmou Searle, poté Pharmacia a nakonec Pfizer, který uvedl

* Výzkumu aldosteronu se věnovali členové výzkumných týmů v laboratořích CIBA (později CIBA-GEIGY) v Basileji, mezi něž patřil též Dr. Jaroslav Kalvoda, Čechoslovák, narozený roku 1929 v Bratislavě jako syn českých rodičů. Od roku 1948 studoval ve Švýcarsku na Vysoké technické škole (ETH) v Curychu, kde získal titul Doktora technických věd. Disertační práci na téma „Über die absolute Konfiguration des Morphins und verwandter Alkaloide“ pod vedením laureáta Nobelovy ceny prof. L. Rüchličky a prof. O. Jegera ukončil v roce 1955. Pracoval dále jako asistent ETH s profesorem Jegerem a prof. V. Prelogem, rovněž nositelem Nobelovy ceny. V roce 1958 přešel do farmaceutické divize firmy CIBA, kde působil až do roku 1991. Krátce pobyl též u CIBA Pharmaceuticals v Summit, N. J., USA. Jako vedoucí skupiny, později Sekce chemie steroidů, se podílel na vývoji selektivních antagonistů aldosteronu a provedl syntézu eplerenonu. Věnoval se též chemii peptidů, nukleotidů, leukotrienu a výzkumu enzymových inhibitorů a publikoval jako autor a spoluautor více než sto prací. Jeho dílo bylo známo i v Československu a bylo v roce 1999 náležitě oceněno. Jako prvním mu byla udělena Pamětní medaile Františka Šormy za zásluhy o rozvoj chemických věd. „Otcem eplerenonu“ je tedy Čechoslovák, žijící na Basilejsku, který ve druhé polovině minulého století pracoval se dvěma nositeli Nobelovy ceny za chemii a zasloužil se o vývoj a syntézu celé řady steroidů, které pronikly do mnoha oborů medicíny od alergologie a dermatologie až po antikoncepci. V současné době jde především o eplerenon, který jako selektivní antagonist aldosteronu patří k mezníkům kardiiovaskulární terapie a patří mezi čtyři látky, které přežily z první poloviny minulého století do nového tisíciletí. „Aldosterone antagonists – last standing man“, jak je označil editor v *New England Journal of Medicine*.

na trh potahované tablety po 25 mg a 50 mg pod názvem Inspira, indikované (dosud) výhradně k doplnění standardní terapie (včetně beta-blokátorů) levokomorové dysfunkce po infarktu myokardu při snížení ejekční frakce pod 40 % a s klinickými známkami srdečního selhání.²⁵ Selekční kritéria se tedy od studie RALES lehce lišila: pacienti byli „intenzivněji předléčení“ a bylo jich čtyřikrát více. Výsledky ukázaly pokles mortality i snížení četnosti hospitalizace, ale výskyt hormonálně podmíněných poruch, jako gynekomastie a impotence, byl po eplerenonu téměř dvacetkrát nižší než po spironolaktonu. Vzestup kalemie byl zaznamenán i po eplerenonu. Příznivý vliv dlouhodobého podávání eplerenonu je vykládán parakrinní bloádou aldosteronu, jak shrnuto výše, především omezením tvorby kolagenu a perivaskulární fibrózy.^{23,24}

Při hodnocení výsledků těchto studií je třeba vzít v úvahu *data farmakodynamická i farmakokinetická*: Spironolakton je rychle resorbován a metabolizován na účinný kanrenon. Ten dosahuje prvního vrcholu koncentrace v séru asi tři hodiny po podání a pak se ve dvou fázích vylučuje. První trvá kolem 12 hodin, druhá až tři dny. Biologická dostupnost se hodnotí rozmezím 50–90 %. Nástup klinického účinku trvá tedy relativně dlouho a dosažení jeho maxima či zvýšení efektu nelze dosáhnout přidáním další dávky. Diuretický účinek nicméně trvá dva až tři dny. Biologická dostupnost eplerenonu přesahuje 90 % a poločas vylučování je 3,5–5 hodin; metabolizován je – stejně jako spironolakton – cytochromem P450 v játrech a vylučován ze dvou třetin močí. Eplerenon má menší afinitu k mineralokortikoidním receptorům než spironolakton, ale řádově daleko nižší k receptorům androgenním a progesterogenním.^{13,27} Výskyt gynekomastie byl tedy ve studii EPHE-SUS mnohonásobně nižší než ve studii RALES (0,5 %/0,6 % oproti 9 %/1 %) a prakticky se nelišil od placeba.^{1,25} Ve vylučování natria a ovlivnění kvocientu Na/K je účinek obou léčiv stejný, u eplerenonu je – díky farmakokinetice – lépe regulovatelný.

Ve studii EPHE-SUS, koncipované stejně jako studie EPHE-SUS, ale u pacientů s lehčí formou srdečního selhání, bylo rovněž dosaženo snížení mortality a četnosti hospitalizace.²⁸ Výskyt hyperkalemie byl při podávání eplerenonu výrazně vyšší než při podávání placeba, statistický rozdíl ve výskytu ostatních nežádoucích účinků byl nevýznamný. K. Swedberg prezentoval v Göteborgu („Heart Failure 2011“)²⁹ výsledky subanalýzy dat pacientů, kteří při vstupu do studie neměli fibrilaci síní. V placebové skupině došlo k fibrilaci síní u 40 z 883 pacientů (4,5 %), ve skupině léčené eplerenonem u 25 z 911 pacientů (2,7 %); to je během tří let sotva klinicky významný rozdíl. Studie byla ukončena předčasně 6. května 2010 rozhodnutím výkonného výboru, protože při druhé analýze výsledků data jednoznačně svědčila pro nadřazenost léčby eplerenonem,²⁸ zcela shodně s výsledky studie RALES.

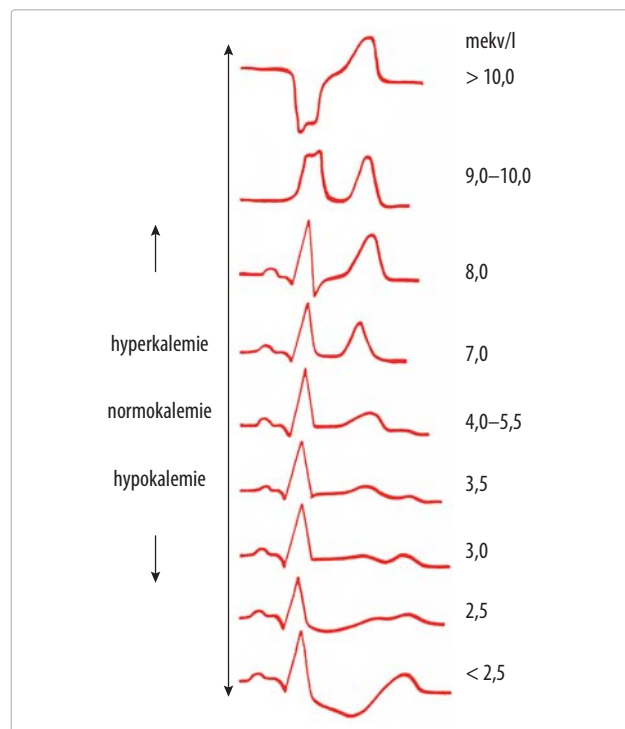
Studie EMPHASIS vzbudila v návaznosti na studie EPHE-SUS a RALES znovu zájem o spironolakton. Strážlivý přístup k antagonistům aldosteronu, patrný z některých publikací, je způsoben hlavně obavou z hyperkalemie, tj. základním účinkem AA, pro který byl spironolakton před 50 lety zaveden do terapie hypertenze, srdečního selhání a otoků.¹⁰ Situace je dnes odlišná: spironolakton a eplerenon jsou podávány, protože dlouhodobá aplikace inhibitorů ACE a sartanů vede k vzestupu koncentrace aldosteronu, což je ve všech indikacích nežádoucí, a protože současná léčba přestává v určité fázi účinkovat. Trvalo dlouho, než se k tomuto poznání dospělo – nepříznivý účinek aldosteronu je znám z experimentu i kliniky déle než 60 let a příznivý účinek spironolaktonu už přes 50 let.^{30,31}

Zda nyní, poté co tři tak zajímavé studie přinesly příznivé výsledky aplikace AA u chronických kardiaků, jde skutečně

o *renesanci* terapeutického užití AA ve všech racionálně podložených indikacích, rozhodne budoucnost. Podmínkou možné renesance je racionální pojetí léčby chronického srdečního selhání i akutního srdečního selhání na základě patogeneze a fyziologie. Konkrétně jde o upřesnění indikací, individuální dávkování s využitím kombinační možnosti léků; tj. též s ohledem na interakce. Ohrožení kaliovou deplecí známe dávno z praxe s diuretiky³² a hyperkalemie není při chronické léčbě inhibitory ACE výjimkou;^{33,34} nemluvě o beta-blokátorech, stupňujících riziko hypotenze. (To je přece zavedená indikace inhibitorů fosfodiesterázy!) Jde tedy v podstatě o revizi zavedené a vžitě léčby. Pokud jde o „průměrné denní dávky“, vypočtené z velkých (mortalitních) studií, jsou užitečné pro marketing, nikoli pro pacienta. A pokud jde o kontrolu účinnosti a bezpečnosti terapie, musí být založena na sledování klinického stavu, renálních funkcí a minerálně-vodního metabolismu, především kalia. K tomu patří i EKG (obrázek 2); draslík je nitrobuňkový elektrolyt³⁵ (což se též nějak zapomnělo). Vážné nežádoucí účinky jsou vždy zaviněny předávkováním a nevhodnými kombinacemi, což je při preferenci předpisu fixních kombinací časté.

Výsledky citovaných nových studií oživily též zájem o chemii a molekulární farmakologii spironolaktonových steroidů i nesteroidních blokátorů mineralokortikoidů.³⁶ To je poměrně složitá problematika, vyžadující si samostatného pojednání. A pak jde o vysvětlení jednotlivých účinků spironolaktonu a eplerenonu a objasnění jejich mechanismů u různých klinických jednotek – přes které receptory působí a čím jsou ovlivněny? Něco bylo již prokázáno sledováním změn sérových markerů kolagenu.²⁴ Nepřevažuje ale při srdečním selhání ovlivnění transepiteliálního transportu sodíku v ledvinách? To je třeba řešit v cílených studiích, nikoli hledat odpověď statistickým vyhodnocováním multicentrických studií.³⁷

Eplerenon má po klinicko-farmakologické stránce zřetelné výhody oproti spironolaktonu. Lze též očekávat, že budou rozšířeny indikace a snížena jeho cena. Je třeba s ním nyní zacházet racionálně – v praxi i ve výzkumu.³⁸



Obrázek 2 Vliv kalie na elektrokardiogram, vpravo hodnoty kalie v séru (podle V. Víška, Kardiologie, 1976)

Literatura

1. Widimský J. Antagonisté aldosteronových receptorů v léčbě chronického selhání. Výsledky nové studie EMPHASIS. *Cor Vasa* 2011;53:112–117.
2. Armstrong PW. Aldosterone antagonists – last man standing? *N Engl J Med* 2011;365:79–80.
3. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, et al. A double-blind randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypert* 2011;29:980–990.
4. Yano Y, Hoshida S, Tamaki N, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in elderly hypertensive patients: the Jichi-Eplerenone Treatment (JET) study. *JRAAS* 2011;20:1–8.
5. Holaj R. Je spironolakton lékem volby u rezistentní hypertenze? In: Widimský J, jr., et al. Arteriální hypertenze – současné klinické trendy IX. Praha: Triton, 2011:57–62.
6. Pascual-Fugal DA, Sanchez-Mas J, Gus M, et al. Eplerenone in mild heart failure. *N Engl Med J* 2011;364:1372–1374. (Letters to the Editor)
7. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl Med J* 2011;364:797–805.
8. Tonks A. New evidence exposes an old treatment. *Brit Med K* 2011;342:572.
9. Pouleur H. Improving patient care: Some unresolved issues in heart failure. *Cardiology* 1994;84:408–412.
10. McMahon FG. Management of essential hypertension. Mount Kisco, N.Y.: Futura Publ. Company, Inc., 1978:107–150.
11. Zerkowski H-R, Baumann G. Herz Akut Medizin. Ein Manual für die kardiologische, herzchirurgische, anästhesiologische und internistische Praxis. II. Vydání. Darmstadt: Steinkopf Verlag, 1999:812 s.
12. O'Rourke RA, Fuster V, Alexander RW (Eds.). Hurst's The Heart. Manual of cardiology. 11. vydání. New York: McGraw-Hill, 2004:684 s.
13. Kalvoda J, deGasparo M. Eplerenone: selective aldosterone antagonist. In: Fischer J, Gennelin CR (Eds.): Analogue-based drug discovery II. Weinheim: Wiley-Vch Verlag, 2010:359–380.
14. Jerie P. Kardiologie praktického lékaře. Praha: Státní zdrav. nakladatelství, 1964:354 s.
15. Horký K, Küchel O. Užití spironolaktonu v terapii městnavé srdeční slabosti. *Sborník lékařský* 1963;65:209–220.
16. Jerie P. Nové možnosti léčby otoků rezistentních na běžná diuretika. Poznámky k článku dr. Horkého a dr. Küchela. *Prakt Lék* 1967;47:901–905.
17. Ascherman M, Horký K. Praktické aspekty moderní farmakoterapie hypertenze. *Prakt Lék* 1974;54:835–839.
18. Brod J. The Kidney. Butterworth and Co. Ltd. 1973:740.
19. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1983;316:1429–1435.
20. The Lancet Editorial. Consensus on heart failure management? *Lancet* 1987;316:311–312.
21. Massie BM. 15 years of heart-failure trials: what have we learned? *Lancet* 1998;352(suppl 1):29–33.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
23. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 2005;26:313–321.
24. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. Insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2004;109:2700–2706.
25. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1321.
26. INSPRA. In: Arzneimittelkompendium der Schweiz 2011. Basel, Documed, 2011, s. 2462–2465.
27. Vogt B, Waeber B, Burnier M. Eplerenon – ein selektiver Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonist. *Schweiz Med Forum* 2007;7:351–354.
28. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al., for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
29. Eplerenon senkt das Risiko für Vorhofflimmern. *Cardio News* 2011;14:3.
30. Charvát J. Život, adaptace a stres. Praha: Avicenum, 1973:153 s.
31. Selye H. Protection by a steroid-spironolactone against certain types of cardiac necroses. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;104:212–213.
32. Widimský J, Cífková R. Hypertension and arrhythmias. *Cor Vasa* 1989;31:157–163.
33. Kasalová Z, jr., Horáková E, Zelinka T, Král J. Jakou hodnotu kalemie lze ještě přežít? *Kap Kardiolog* 2004;6:147–148.
34. Dent A, Walmsley D, Dhandapani S. Hyperkalaemia risk in vulnerable patients. *Brit Med J* 2011;343:d4514. (July 23, 2011, s. 172).
35. Cort JH, Fencel V. Tělesné tekutiny. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1957:355 s.
36. Kolkhof P, Borden SA. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: Prospects for novel therapeutics. *Mol Cell Endocrinol* 2011; e-pub ahead of print.
37. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonists in heart failure with Preserved Ejection Fraction Trial (RAAM-PEF). *J Cardiac Fail* 2011;17:634–642.
38. Jerie P. Milníky kardiiovaskulární terapie. V. Diuretika. *Čas Lék čes* 2007;146:858–861.



Dr. Med. Pavel Jerie

Seznam firem inzerujících v tomto čísle

Nycomed s.r.o.	2. strana obálky
MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.	3. strana obálky, strana 576
SERVIER s.r.o.	4. strana obálky, strana 514