

Léky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, diuretika a kalemie: jsme dostatečně opatrní?

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

INFOPHARM, Praha

Léčba kardiovaskulárních onemocnění významně pokročila po zavedení léků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém (RAAS) do klinické praxe, ale je třeba brát v úvahu i riziko hyperkalemie, zejména pokud jsou současně předepsány další léky s tímž nežádoucím účinkem. V tomto přehledovém článku přinášíme informace z klinických studií i z klinické praxe, kde je prováděno současné předepisování léků ovlivňujících RAAS a antagonistů receptorů pro mineralokortikoidy (MRA), například spironolakton a eplerenon. V klinické praxi je zřejmě postiženo závažnou hyperkalemií více pacientů, než ukázaly klinické studie. Rozdíl je pravděpodobně způsoben nižším věkem pacientů zařazených do klinických studií, pečlivějším monitorováním pacientů, lepší edukací pacientů i lepší selekcí příslušné dávky léku. Kombinace léků RAAS a MRA může významně zlepšit výsledky zdravotní péče u pacientů se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí, jsou-li dodržována příslušná opatření.

Klíčová slova: antagonisté receptorů pro mineralokortikoidy, spironolakton, eplerenon, renin-angiotensinový systém, hyperkalemie, monitorování pacienta.

Drugs affecting renin-angiotensin-aldosterone system, diuretics and kalemia: are we vigilant enough?

The therapy of cardiovascular diseases has significantly improved following addition of drugs affecting renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) to clinical practice, but the risk of hyperkalemia must also be considered, especially when other drugs with the same adverse effect are prescribed. In this review article, we offer information from clinical trials and also from clinical praxis, where co-prescription of drugs affecting RAAS and mineralocorticoid receptor antagonists (MRA, e.g. spironolacton and eplerenon) is used. There seems to be more patients affected by serious hyperkalemia in clinical praxis than clinical studies revealed. This difference is probably caused by lower age of patients engaged in clinical studies as well as more precise monitoring of patients, better patient education and appropriate dose selection. When used appropriately, the combination of drugs affecting RAAS and MRA can significantly improve health care outcomes across the spectrum of patients with heart failure with reduced ejection fraction.

Key words: mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, eplerenone, renin-angiotensin-aldosterone system, hyperkalemia, patient monitoring.

Med. praxi 2014; 11(3): 127–130

Tento přehledový článek upozorňuje na dosud podceňované nebezpečí hyperkalemie při kombinaci léků ovlivňujících renin-angiotensin-aldosteronový systém (dále RAAS) spolu s dalšími léky zvyšujícími kalemii. Mezi léky ovlivňujícími RAAS patří ACE-inhibitory (ACE-I), antagonisté angiotensinu II (sartany) a přímé inhibitory reninu (aliskiren). Jedná se o účinné léky s dobrým bezpečnostním profilem, proto jejich podávání doporučuje řada guidelines v zahraničí i v ČR. Bohužel však mezi nežádoucí účinky těchto léků patří hyperkalemie, kterou mohou potencovat další léky zvyšující plazmatické koncentrace kalia, jako jsou například kalium šetřící diuretika.

Diuretika jsou určena k léčbě stavů spojených s retencí sodíku a vody nebo k léčbě hypertenze. Většina diuretik vede ke ztrátám kalia z organismu: furosemid, saluretika jako jsou hydrochlorothiazid nebo chlorthalidon, indapamid a další podobné léky. Diurézu zvyšují i „kalium šetřící diuretika“, která jsou dvojího typu (viz též tabulka 1):

- MRA neboli antagonisté receptorů pro mineralokortikoidy (respektive aldosteron), které potlačují účinek mineralokortikoidů. Jejich podávání je výhodné zejména u pacientů se srdečním selháním, neboť jedním z patofyziologických mechanismů tohoto onemocnění je i hyperaldosteronismus. Spironolakton, eplerenon a další léky této skupiny zlepšují prognózu pacientů nejen svým diuretickým účinkem, ale zejména potlačením rozvoje fibrózy myokardu.
- Ostatní kalium šetřící diuretika (např. amilorid), která mají zřejmě pouze diuretický účinek.

Je všeobecně známo, že hyperkalemie kromě jiných postižení způsobuje i srdeční arytmií, která je potenciálně fatální. Za klinicky významnou hyperkalemií autoři Chapagain et al., 2012 (2) považují stav, kdy kalium v séru je vyšší než 6,0 mEq/l. Čím rychleji kalemie stoupá, tím je nebezpečnější. Pacient s chronickou hyperkalemií v rozmezí 6,0 až 6,5 mEq/l může být léčen ambulantně, kalemie nad 6,5 mEq/l zpravidla

vyžaduje hospitalizaci. Kalemie vyšší než 7,0 mEq/l je považována za urgentní situaci. Naopak plazmatická koncentrace kalia 3,5 mEq/l a méně je považována za hypokalemií.

Důkazy o příznivém působení MRA v kombinaci s léky ovlivňujícími RAAS

V roce 1999 Pitt et al. (3) publikovali výsledky studie RALES, která zkoumala, zda současné podávání spironolaktonu s klasickými léky užívanými u závažného srdečního selhání včetně ACE-I zlepší stav pacientů. Výsledky byly přesvědčivé, mimo jiné bylo prokázáno 30% snížení rizika smrti pacientů. Téměř stejný kolektiv v roce 2003 (4) publikoval výsledky studie EPHEUS, ve které eplerenon snížil mortalitu pacientů s levostrannou systolickou dysfunkcí a srdečním selháním po infarktu myokardu o 15% a riziko kardiovaskulární příhody o 13%. Podíl pacientů léčených ACE-I nebo sartany byl 86%. V roce 2011 Zannad F et al. (5) zveřejnili výsledky studie EMPHASIS-HF, ve které eplerenon snížil kardiovaskulární mortalitu a hospitalizovanost

Tabulka 1. Kalium šetřící diuretika a antagonisté receptorů pro aldosteron: podobnosti a rozdíly, zpracováno podle Bultas, 2009 (1)

Skupina	Zástupci	Účinek	Možnost vzniku hyperkalémie
MRA, antagonisté receptorů pro mineralokortikoidy (aldosteron)	Spironolakton, eplerenon, draselná sůl kyseliny kanreonové	Primární účinek je blokáda periferního účinku aldosteronu, tedy antagonismus mineralokortikoidních účinků, sekundárně mají tyto účinky: ■ kalium-retenční a diuretický účinek, ■ inhibice proliferace fibroblastů, což je významný pozitivní efekt pro pacienty se srdečním selháním.	Ano, zejména při kombinaci s jinými léky působícími hyperkalémií (léky ovlivňující RAAS, KCl. K hyperkalémii může dojít i u pacientů, kteří současně užívají furosemid nebo saluretika.
Ostatní kalium šetřící diuretika	Amilorid, dříve též triamteren	Kalium retenční a diuretický účinek	

pacientů s mírnými příznaky srdečního selhání o 27 %. Podíl pacientů léčených ACE-I a/nebo sartany v této studii činil 94 %.

Důkazy o rizikovitosti kombinace MRA a léků ovlivňujících RAAS

Ve výše zmíněných studiích (odkazy 3 až 5) byly zachyceny případy hyperkalémie, byly však řídké a zpočátku nezbudily velkou pozornost lékařů, kteří vzápětí po zveřejnění studie RALES v roce 1999 začali kombinaci léků RAAS a spironolaktonu (a později též eplerenon) intenzivně předepisovat. Zde jsou uvedeny závěry výše zmíněných klinických studií ohledně vlivu podávaných léků na kalémii:

- Studie RALES: Průměrné zvýšení kalémie o 0,3 mEq/l a frekvence závažné hyperkalémie u 2 % ($p = 0,42$ oproti placebu, respektive ACE-I, kde frekvence byla 1 %).
- Studie EPHEUS: Hyperkalémie 6,0 mEq/l byla zjištěna u 5,5 % pacientů s eplerenonem a u 3,9 % pacientů s placebem ($p = 0,002$, obě skupiny užívaly léky RAAS). Naopak hypokalémie s koncentrací K^+ pod 3,5 mEq/l byla pozorována u 8,4 % pacientů s eplerenonem a u 13,1 % s placebem ($p < 0,001$). K hypokalémiím mohlo dojít proto, že 60 % pacientů užívalo též furosemid nebo saluretika.
- Studie EMPHASIS-HF: Koncentrace kalia vyšší než 5,5 mEq/l byla zjištěna u 11,8 % pacientů s eplerenonem a u 7,2 % pacientů s placebem ($p < 0,001$, obě skupiny užívaly léky RAAS). Hyperkalémie 6,0 mEq/l byla zjištěna u 2,5 % pacientů s eplerenonem a u 1,9 % pacientů s placebem ($p = 0,29$).

Informace z běžné klinické praxe

Během několika let po zveřejnění studie RALES začaly být publikovány případy závažné hyper-

kalémie způsobené kombinací ACE-I a spironolaktonu, první důkladný rozbor provedli Wrenger et al. v roce 2003 (6). Ve své práci popsali 44 (17 mužů/27 žen) případů závažné hyperkalémie u pacientů průměrného věku 76 ± 11 let užívajících ACE-I nebo sartany a spironolakton, kteří byli pro závažnou hyperkalémii vyvolanou léky hospitalizováni na nefrologické jednotce nemocnice v Magdeburgu (Německo, spádová oblast cca 250 000 obyvatel). Kalémie u těchto pacientů při přijetí činila 6,4 mEq/l až 9,65 mEq/l. Průměrná dávka spironolaktonu byla 88 mg, 35 pacientů mělo diabetes mellitus 2. typu (DM2). ACE-I užívalo 39 pacientů, sartany 6 pacientů (1 pacient užíval ACE-I i sartan). Při přijetí muselo být resuscitováno 5 pacientů, hemodialýza byla provedena u 37 pacientů, průměrně 2,5krát za hospitalizaci. Dva pacienti zemřeli (75 a 88 let), pět pacientů muselo být následně zařazeno do chronického hemodialyzačního programu. U ostatních pacientů byla clearance kreatininu při propuštění 39 ml/min a hodnoty kreatininu v krvi mezi 79 μ mol/l a 306 μ mol/l. Následně byli pacienti léčeni ACE-I ($n = 21$), beta-blokátory ($n = 6$) a/nebo kličkovými diuretiky ($n = 35$), žádnému z nich již nikdy nebyl podáván spironolakton. Další publikace na sebe nenechaly dlouho čekat. O rok později zveřejnili Juurlink et al., 2004 (7) výsledky rozsáhlé populační studie, která byla provedena v Kanadě: preskripce spironolaktonu v běžné klinické praxi po zveřejnění studie RALES stoupla ze 34/1000 na 149/1000 pacientů, úmrtí na hyperkalémii stoupla z 0,3/1000 na 2,0/1000 pacientů, což by v Kanadě znamenalo 171 úmrtí na hyperkalémii navíc. V roce 2010 Wei et al. (8) v jednom regionu Skotska po publikaci RALES zjistili nárůst mírné hyperkalémie (do 6 mEq/l), jenž ovšem nebyl statisticky významný. Autoři to přisuzují pečlivějšímu monitorování kalémie než v jiných zemích (což by bylo možno přisoudit lepší

podpoře účelné farmakoterapie, kterou Národní zdravotní služba ve Velké Británii (VB) provádí velice intenzivně). Do tohoto optimistického obrazu poněkud nezapadá zjištění provedené v okolí města Swansea (jiný region VB) publikované Dinsdale C, et al., 2005 (9): u 64 seniorů starších 75 let (průměrně 85 let) léčených ACE-I a spironolaktonem zmínění autoři našli kalémii 5,5 mEq/l a více u 23 (36 %) pacientů a nad 6,0 mEq/l u 7 pacientů (11 %). Pouze u 45 % z pacientů bylo prováděno monitorování urey, kreatininu a elektrolytů podle stejného rozvrhu jako ve studii RALES.

Ukázalo se, že v běžné klinické praxi je riziko vzniku závažné hyperkalémie vyšší než ve studiích klinických. Co může být příčinou tohoto rozdílu? Zannad et al., 2012 (10) ukázali, že populace pacientů zařazených do klinických studií byla mladší, renální funkce a kalémie byly pečlivě monitorovány a pacientům reagujícím na léčbu spironolaktonem hyperkalémií byla dávka spironolaktonu včas snížena nebo bylo podávání spironolaktonu ukončeno (viz tabulka 2).

Typický průběh závažné hyperkalémie

Z četných kazuistik jsme vybrali typický případ 76leté ženy, který byl popsán autory Erden I et al., 2010 (11). Zmíněná pacientka byla léčena pro hypertenzi, srdeční slabost a ICHS, prodělala AIM. Dlouhodobě užívala ACE-inhibitor (ramipril 5 mg denně), dále hydrochlorothiazid 12,5 mg denně, karvedilol 12,5 mg denně. Dva týdny před příhodou byl nasazen spironolakton 25 mg denně. V den příhody si pacientka stěžovala na bolest v břiše a nauzeu, dostala průjem a zvracela, poté upadla do bezvědomí. Při příjmu k hospitalizaci byla zjištěna tepová frekvence 28 za minutu, TK 120/59 mmHg. Na EKG byla zjištěna bradykardie 28/min a typické známky hyperkalémie, která byla 9,2 mEq/l. Bylo zjištěno nevelké snížení renálních funkcí, kreatinin byl 115 mmol/l a glomerulární filtrace 42 ml/min. Byla zavedena dočasná externí stimulace srdce, podána byla infuze glukózy, inzulin a bikarbonát. Již za 6 hodin poklesla kalémie na 5,2 mEq/l a byl obnoven sinusový rytmus 70/min., stav pacientky se postupně znormalizoval.

Jací pacienti jsou hyperkalémií ohroženi nejvíce?

Odpověď najdeme jednak ve výše popsané studii Wrenger et al. (6) nebo v nedávno publikované retrospektivní studii provedené v Polsku. Autoři Wozakowska-Kaplon et al., 2009 (12) v této studii vyhodnotili skupinu 26 pacientů hospitalizovaných pro iatrogenní hyperkalémii na kardiologickém od-

Tabulka 2. Pravděpodobné důvody nižšího výskytu hyperkalemie v klinických studiích oproti běžné klinické praxi

Studie	Důvody vyřazení pacientů ze studie			Průměrný věk (roky)	Monitorování K ⁺ s ohledem na nasazení spironolaktonu nebo eplerenonu	Úprava dávek spironolaktonu nebo eplerenonu
	Snížení renálních funkcí	K ⁺	Ostatní důležité faktory			
RALES (3)	kreatinin >221 umol/l	> 5,0 mEq/l	užívání jiných kalium- šetřících diuretik** a suplementů kalia***	65 ± 12	první 3 měsíce každý 4. týden, poté jednou za 6 měsíců	snížení dávky na 25 mg podané ob den; nejprve se však provádělo snížení dávek ostatních léků
EPHESUS (4)	kreatinin >221 umol/l	> 5,0 mEq/l	užívání jiných kalium- šetřících diuretik**	64 ± 12	za 2 dny po nasazení, poté 1., 4. a 5. týden, poté jednou za 3 měsíce; vždy do týdne po změně dávky	snížení dávky nebo dočasné vysazení, pokud kalémie převýšila 5,5 mEq/l, a to do doby, než kalémie klesla pod 5,5 mEq/l
EMPHASIS-HF (5)	glomerulární filtrace* pod 0,5/sec	> 5,0 mEq/l	užívání jiných kalium- šetřících diuretik	68,7 ± 7,7	4. týden, poté každé 4 měsíce; do 72 hodin po změně dávky pro hyperkalemii	snížení dávky při kalémii 5,5 až 5,9 mEq/l; vysazení při kalémii > 6,0 mEq/l, znovunasazení při kalémii pod 5,0 mEq/l

* přepočtená na 1,72 m²; ** typicky amilorid; *** pokud nebyla zjištěna hypokalemie pod 3,5 mEq/l

dělení nemocnice v Kielcích v letech 2005 až 2006. Vstupním kritériem byla kalémie 6 mEq/l a více a podávání jednoho nebo více léků zvyšujících kalémii: ACE-I, sartany, spironolakton, amilorid, beta-blokátory nebo byly podávány soli kalia. Průměrný věk pacientů byl 79 let (59 až 90 let), 81 % byly ženy, 81 % pacientů mělo hypertenzi, 38 % diabetes mellitus. U 54 % bylo zaznamenáno podávání více léků zvyšujících kalémii najednou. Zajímavé je, že 35 % pacientů před příhodou užívalo i NSA. Prakticky všichni pacienti při přijetí k hospitalizaci udávali únavu, dušnost a závrať, u 81 % se vyskytla i ztráta vědomí. Dalšími příznaky byly parestézie a svalová slabost. Průměrné kalémie byla 7,3 mEq/l. U 81 % pacientů byl pozorován kompletní AV blok, průměrná koncentrace kreatininu v krvi byla při přijetí 233 mmol/l a při propuštění 182 mmol/l. Terapie spočívala v podávání kalcia i.v., glukózy, inzulinů, beta-blokátorů a bikarbonátu, současně byla prováděna forsirovaná diuréza. Hemodialýzu bylo třeba provést u 12 pacientů. Přes intenzivní terapii zemřeli 3 pacienti, úmrtnost tedy činila 11,5 %.

Vliv ostatních diuretik na hyperkalemii při kombinaci s léky RAAS a spironolaktonem

Furosemid, thiazidy a ostatní diuretika, která působí vyšší vylučování kalia, mohou způsobit hypokalemii. Do jaké míry tyto léky chrání před

iatrogenní hyperkalemii? Již v roce 1988 Speirs et al. (15) prokázali, že k úmrtí na hyperkalemii může dojít u pacientů s ACE-I a spironolaktonem i při současné terapii furosemidem. Ve studii Saito et al., 2005 (13) byl zkoumán vliv spironolaktonu v dávkách 25 mg nebo 50 mg na kalémii u 259 pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří byli současně léčeni furosemidem a ACE-I nebo sartany. Po roce sledování bylo zjištěno, že k hyperkalemii nad 5,5 mEq/l došlo u 8,8 % a k hypokalemii 3,5 mEq/l a méně u 5,1 % pacientů, nebyl zjištěn rozdíl mezi pacienty léčenými spironolaktonem 25 mg nebo 50 mg. Pozitivní zpráva je, že u pacientů se spironolaktonem 50 mg denně nebyl zjištěn ani jeden případ hypokalemie. Je třeba upozornit, že furosemid nasazený pacientům s ACE-I může uspošit zhoršení funkce ledvin, jak ukázali Mandal et al., 1994 (16), což samozřejmě není důvod, proč furosemid nepodávat, nýbrž je to jeden z důvodů, proč je třeba sledovat renální funkce takových pacientů.

Dochází k hyperkalemii spíše u ACE-I nebo sartanů?

Ani Preston et al., 2002 (14) nenalezl rozdíl mezi ACE-I a sartany v míře retence kalia, a ani ve výše zmíněné studii Saito et al., 2005 (13) frekvenci hyperkalemie neovlivnil fakt, zda se jednalo o ACE-I nebo sartan. Z toho vyplývá, že kalémii je třeba sledovat i u paci-

entů s ACE-I nebo sartany, kterým jsou současně podávány MRA včetně těch, kterým jsou současně podávána kličková diuretika nebo saluretika.

Návrh doporučení pro klinickou praxi, jsou-li současně podávány léky ovlivňující RAAS a kalium šetřících diuretik včetně MRA

- Zmíněná kombinace léků u řady pacientů přináší výrazný prospěch, a proto je třeba tyto léky podávat tam, kde jsou indikovány.
- Před nasazením zmíněné kombinace je třeba provést vyšetření kalémie a kreatininu v krvi, neboť při snížení renálních funkcí je sníženo i vylučování kalia z organismu.
- Během podávání zmíněné kombinace je třeba kalémii pravidelně monitorovat, například podle rozvrhu uvedeném v tabulce 3, sestavené podle Zannad 2012 (10).
- Nedaří-li se korigovat hyperkalemii, je třeba podávání kalium šetřících diuretik včetně spironolaktonu a eplerenonu přerušit.
- Suplementaci kaliem je třeba omezit na stavy, kdy hrozí snížení kalémie na 3,5 mEq/l a méně. Podávání kalia je třeba po normalizaci kalémie včas ukončit, je-li riziko hypokalemie odvráceno. Během suplementace kaliem je třeba kalémii pečlivě

Tabulka 3. Doporučené dávkování a monitorování kalémie při podávání antagonistů receptorů pro aldosteron u pacientů se srdečním selháváním, Zannad et al., 2012 (10)

Doporučené dávkování při nasazení MRA	Kontraindikace z hlediska kalémie a renálních funkcí	Časový rozvrh monitorování kalémie	Úpravy dávek spironolaktonu v závislosti na kalémii
Spironolakton 25 mg denně později vytitrovat na 50 mg denně Eplerenon 25 mg denně Při glomerulární filtraci 30–49 ml/min/1,73m ² se doporučuje podávat zmíněné dávky spironolaktonu ob den	Kalémie > 5 mEq/l nebo glomerulární filtrace < 30 ml/min/1,73m ²	■ Do 72 hodin po nasazení ■ Za 4 týdny po nasazení ■ Pravidelně každé 3 až 4 měsíce ■ Do 72 hodin po změně dávek nebo jiných relevantních změnách klinického stavu nebo současné medikace, které mohou způsobit hyperkalémii nebo snížení funkce ledvin	■ Snížit dávku, překročil-li kalémie 5,5 mEq/l ■ Přerušit podávání při kalémii nad 6,0 mEq/l ■ Znovu začít podávat (nebo se vrátit k vyšší dávce) při poklesu kalémie pod 5,0 mEq/l

monitorovat, nikdy nepodávat kalium „naslepo“ nebo „pro jistotu“.

- Kalemii je třeba monitorovat i u současného podávání kalium šetřících diuretik typu amiloridu, které jsou součástí kombinací s jinými diuretiky, typicky s hydrochlorothiazidem nebo s chlorthalidonem. V současné době se v ČR jedná o přípravky APO-Amilzide, Loradur, Loradur Mite, Moduretic, Rhefluin a Amiclodon.
- Je třeba vzít v úvahu, že ke vzniku hyperkalemie mohou přispět i další léky, zejména NSA, vzácně snad též trimetoprim, ciklosporin a takrolimus. Hyperkalemií jsou ohroženi lidé se sníženou funkcí ledvin a senioři.

Závěr

MRA spolu s léky ovlivňujícími RAAS znamenají pro pacienty se srdečním selháním se sníženou ejekční frakcí významný přínos. Pokud je stav pacientů pečlivě monitorován včetně sledování kalemie, lze závažné hyperkalemii předejít. Vyšetření kalie v séru stojí řádově 20 Kč. Neexistují tedy žádné ekonomické důvody, proč by nemělo být toto vyšetření prováděno pravidelně. Na toto vyšetření bychom neměli zapomínat především u osob se sníženou funkcí ledvin a u seniorů, neboť vyšší věk je významným rizikovým faktorem pro nebez-

pečné stavy způsobené nerovnováhou minerálů a zejména kalie v organizmu.

Literatura

1. Bultas J. Diuretika. In: Remedia compendium, čtvrté vydání, Panax 2009: 91–99.
2. Chapagain A, Ashman N. Hyperkalaemia in the age of aldosterone antagonism. Q J Med 2012; 105: 1049–1057.
3. 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 2009; 341: 709–717.
4. Pitt B, Remme WJ, 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.
5. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011; 364: 11–21.
6. Wrenger E, Müller R, Moesenthin M., et al. Interaction of spironolactone with ACE-inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. BMJ 2003; 327: 147–149 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1126510/>.
7. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized aldactone evaluation study. N Engl J Med 2004; 351: 543–551.
8. Wei L, Struthers AD, Fahey T, et al. Spironolactone use and renal toxicity: population based longitudinal analysis. BMJ 2010; 340: c1768.
9. Dinsdale C, Wani M, Steward J, et al. Tolerability of spironolactone as adjunctive treatment for heart failure in patients over 75 years of age. Age Aging 2005; 34: 395–398.
10. Zannad F, Stough WQ, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. Eur Heart J 2012; 33: 2782–2795.

11. Erden I, Yalcin S, Othan H. Syncope caused by hyperkalemia during use of a combined therapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor and spironolactone. Kardiologia Polska 2010; 68(9): 1043–1045.

12. Wozakowska-Kaplon B, Janowska-Molenda I. Iatrogenic hyperkalemia as a serious problem in therapy of cardiovascular diseases in elderly patients. Pol Arch med Wewn 2009; 119 (3): 141–147. Volně dostupné na: http://pamw.pl/sites/default/files/wozakowska_en.pdf.

13. Saito M, Takada M, Hirooka K, et al. Serum concentrations of potassium in chronic heart failure patients administered spironolactone plus furosemide and either enalapril maleate, losartan potassium or candesartan cilexetil. J Clin Pharm Ther 2005; 30: 603–610.

14. Preston RA, Baltodano NM, Alonso AB, et al. Comparative effects on dynamic renal potassium excretion of ACE inhibition versus angiotensin receptor blockade in hypertensive patients with type II diabetes mellitus. J Clin Pharmacol 2002; 42: 754–761.

15. Speirs CJ, Dollery CT, Inman WH, et al. Postmarketing surveillance of enalapril. II: Investigation of the potential role of enalapril in deaths with renal failure. BMJ 1998; 297: 830–832.

16. Mandal AK, Markert RJ, Saklayen MG, et al. Diuretics potentiate angiotensin converting enzyme inhibitor-induced acute renal failure. Clinical Nephrology 1994; 42: 170–174.

Článek přijat redakcí: 10. 3. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2014

MUDr. Michal Prokeš

Infopharm a.s.

Hvoždanská 2 053/3, 148 01 Praha 4

prokes@drugagency.cz