

Eplerenon — nowoczesna opcja farmakoterapii w niewydolności serca i nadciśnieniu tętniczym

Eplerenone — a modern pharmacological option for heart failure and arterial hypertension therapy

Filip M. Szymański

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Układ renina–angiotensyna–aldosteron jest wielopoziomowym układem enzymatycznym, który w organizmie człowieka odpowiada między innymi za kontrolę objętości krążących płynów, regulację gospodarki jonowej, a przez to — również za wartości ciśnienia tętniczego. Eplerenon, jako selektywny antagonistą aldosteronu, jest lekiem o szerokim korzystnym działaniu na układ sercowo-naczyniowy. Stosowanie go u pacjentów w takich wskazaniach, jak nadciśnienie tętnicze czy niewydolność serca, cechuje udowodniona w badaniach klinicznych skuteczność, a także wiąże się z obniżeniem ryzyka występowania działań niepożądanych. Jest to spowodowane istotnymi różnicami między eplerenonem a drugim przedstawicielem klasy antagonistów aldosteronu — spironolaktonem, lekiem starszym, powodującym więcej działań niepożądanych.

W poniższym artykule nakreślono podstawowe różnice związane ze stosowaniem obu leków oraz zwrócono uwagę na ich miejsce we współczesnej farmakoterapii. Jednocześnie podkreślono, że — decydując się na zastosowanie antagonisty aldosteronu w codziennej praktyce klinicznej — należy wybierać lek dobrze przebadany, o udowodnionych korzyściach dla pacjentów przy jednoczesnym niskim ryzyku działań niepożądanych.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (6), 348–353

Słowa kluczowe: eplerenon, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca

ABSTRACT

Renin–angiotensin system is a multilevel enzymatic system that has an important role in controlling the volume of the circulating fluid, regulating the ion concentration, and thus — also the blood pressure. Eplerenone, a selective aldosterone antagonist, is a drug with a wide beneficial effects on the cardiovascular system. Its use in patients with indications such as hypertension or heart failure, has demonstrated in clinical trials good efficacy and a lower risk of adverse events. This is due to significant differences between eplerenone and a second member of the class of aldosterone antagonists — spironolactone — a drug older and less secure.

Adres do korespondencji:

pdr n. med. Filip M. Szymański
I Katedra i Klinika Kardiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa
tel.: 22 599 19 58; faks: 22 599 19 57
e-mail: filip.szymanski@wum.edu.pl

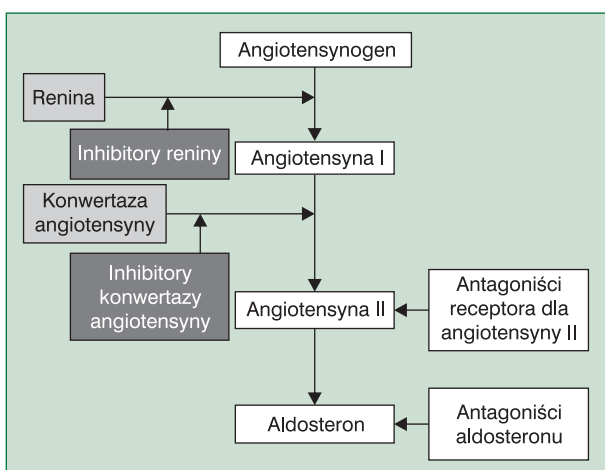
The following article outlines the basic differences associated with the use of both drugs and draws attention to their place in contemporary pharmacotherapy. At the same time it emphasizes that in clinical practice when deciding on the use of aldosterone antagonists one should select a drug well studied, effective and safe.

Choroby Serca i Naczyń 2014, 11 (6), 348–353

Key words: eplerenone, arterial hypertension, heart failure

MIEJSCE ANTAGONISTÓW ALDOSTERONU WŚRÓD LEKÓW BLOKUJĄCYCH UKŁAD RAA

Modyfikacja funkcji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) jest jednym z głównych celów leczenia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, takimi jak nadciśnienie tętnicze czy niewydolność serca. Mówiąc o lekach oddziałujących na układ RAA, większość lekarzy ma na myśli przede wszystkim inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensyn-converting enzyme*) (np. ramipril) czy antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny (np. telmisartan). Rzeczywiście; są to leki najszerszej stosowane, o udowodnionej skuteczności zarówno hipotensyjnej, jak i wyrażonej obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego w wielu grupach pacjentów. Niemniej jednak, jak to przedstawiono na rycinie 1, zarówno inhibitory ACE, jak i sartany hamują układ RAA na jednym z jego wyższych pięter, co sprawia, że z jednej strony nie są one wybiórcze, a z drugiej strony ich działanie na piętra końcowe — takie jak na przykład synteza aldosteronu — nie są dostatecznie wyrażone [1, 2].



Rycina 1. Schemat układu renina–angiotensyna–aldosteron z zaznaczeniem działających na niego leków (przedrukowano za zgodą z: Szymański F.M., Filipiak K.J. Antagoniści aldosteronu. Eplerenon. Biblioteka czasopisma "Cardiology Journal". Wydawnictwa Via Medica, Gdańsk 2014: 3)

Dlatego w codziennej praktyce klinicznej nie można zapominać, że obecnie jest do dyspozycji jeszcze kilka innych klas leków modyfikujących funkcję układu RAA. Są to na przykład inhibitory reniny (leki obecnie rzadko stosowane), antagoniści aldosteronu, których dotyczy poniższe opracowanie, oraz częściowo także najnowsza klasa leków, czyli inhibitorów receptora angiotensyny II i NEPu (ARNI, *angiotensin receptor-neprilysin inhibitors*), wraz z czołowym przedstawicielem — związkami o nazwie LCZ696, w odniesieniu do którego, pierwsze bardzo korzystne wyniki badań III fazy opublikowano w drugiej połowie 2014 roku [3].

Antagoniści aldosteronu są lekami o dobrze ugruntowanej pozycji w obecnie obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych. Jednocześnie ich stosowanie jest poparte wynikami wielu badań, w których wykazano, że nie tylko skutecznie zmniejszają objawy takich chorób, jak na przykład niewydolność serca, ale także — co dla lekarzy jest ważniejsze — wydłużają życie pacjentów. Dwa najważniejsze leki z tej grupy dostępne obecnie w Polsce to spironolakton oraz eplerenon. Różnią się one nie tylko siłą działania i wskazaniami do stosowania, ale także, co bardzo istotne z punktu widzenia pacjentów, profilem działań niepożądanych. Antagoniści aldosteronu, zgodnie ze swą nazwą, hamują działanie tego hormonu w nerkach, w wyniku czego w kanalikach dalszych i cewkach zbiorczych nefronu blokują aktywację pompy sodowo-potasowej, co łączy się ze zwiększeniem wydalania sodu i wody oraz zatrzymywaniem w organizmie potasu. Aldosteron wywiera swoje działanie także w innych organach, takich jak serce, naczynia krwionośne czy mózg. Najważniejsze efekty kliniczne działania aldosteronu to, w dużym uproszczeniu, zatrzymanie wody w organizmie, wzrost wartości ciśnienia tętniczego oraz wpływ na remodeling uszkodzonego mięśnia sercowego. Nie dziwi więc, że podstawowe wskazania do stosowania leków hamujących jego funkcję obejmują przede wszystkim niewydolność serca i nadciśnienie tętnicze [1, 2, 4].

Tabela 1. Porównanie siły wiązania eplerenonu i spironolaktonu z różnymi typami receptorów steroidowych

Rodzaj receptora	Eplerenon [μM]	Spironolakton [μM]	Działanie eplerenonu v. działanie spironolaktonu
Mineralokortykoidowy (IC_{50})	0,081	0,002	40,5-krotnie słabsze
Androgenowy (IC_{50})	4,827	0,013	371,3-krotnie słabsze
Glukokortykoidowy (IC_{50})	> 100	2,899	> 34,5-krotnie słabsze
Progesteronowy (EC_{50})	> 100	2,619	> 38,2-krotnie słabsze

IC_{50} — stężenie inhibitora konieczne, aby zahamować 50-procentową aktywację receptora mineralokortykoidowego (aktywowanego za pomocą 0,5 nM aldosteronu), androgenowego (10 nM dihydrotestosteronu), glukokortykoidowego (5 nM deksametazonu); EC_{50} — stężenie ligandu konieczne, aby uzyskać 50-procentową aktywację receptora progesteronowego porównywaną z agonistą receptora — progesteronem (5 nM)

RÓŻNICE MIĘDZY EPLERENONEM A SPIRONOLAKTONEM

Porównanie właściwości dwóch najważniejszych antagonistów aldosteronu można rozpocząć dość nietypowo — od postawienia tezy, że *eplerenon jest lepszym lekiem niż spironolakton*. Skąd tak odważne stwierdzenie? Czy jest prawdziwe? Aby tę tezę udowodnić, należy przeanalizować argumenty świadczące o korzystniejszym działaniu eplerenonu. Wynikają one z wielu przesłanek, które pokrótce nakreślono poniżej.

Eplerenon jest lekiem wysoce selektywnym. Porównując podstawowy mechanizm działania eplerenonu i spironolaktonu, szczególną uwagę należy zwrócić na fakt, że ze względu na swoją budowę chemiczną (podobną do budowy wielu innych hormonów) antagoniści aldosteronu aktywują nie tylko receptory mineralokortykoidowe właściwe dla aldosteronu, ale także inne grupy receptorów, z których najważniejszą w kontekście dalszych działań obu leków są receptory androgenowe. W tabeli 1 przedstawiono siłę wiązania eplerenonu i spironolaktonu potrzebną do aktywacji (lub hamowania) danej grupy receptorów, wyrażoną w stężeniach leku [4, 5]. Można zauważyć, że podstawowe działanie eplerenonu na receptor mineralokortykoidowy jest słabsze niż w przypadku tej samej dawki spironolaktonu. W tym kontekście ważniejszy jest jednak inny parametr. Dawka konieczna do tego, aby eplerenon mógł wywołać działanie antyandrogenowe, jest blisko 60-krotnie większa niż dawka blokująca receptor mineralokortykoidowy. Żaden lek, w tym także eplerenon, nie jest stosowany w dawkach 60 razy przekraczających najmniejsze skuteczne, dlatego istotne klinicznie działanie antyandrogenowe eplerenonu praktycznie nie występuje klinicznie. Inaczej dzieje się w przypadku spironolaktonu, którego dawka oddziałująca na receptor androgenowy jest tylko 6-krotnie większa od najmniejszej skutecznej biologicznie. Porównując bezpośrednio dwa leki, można się przekonać, że ryzyko zahamowania działania androgenowego jest ponad 370 razy wyższe w przypadku zastosowaniu spironolaktonu [5].

Eplerenon wykazuje mniejszą niż spironolakton liczbę interakcji z większością stosowanych obecnie leków. Metabolizm eplerenonu odbywa się przy udziale CYP3A4, czyli jednego z układów zaangażowanych w metabolizm znacznej części leków, dlatego, tak jak wszystkie substancje lecznicze, eplerenon nie jest wolny od niepożądanych interakcji — w przypadku tego leku będą je powodować przede wszystkim silne inhibitory tego enzymu, takie jak leki przeciwgrzybicze. Eplerenon nie wpływa natomiast na metabolizm substancji zachodzący z wykorzystaniem glikoproteiny P, której silnym inhibitorem jest spironolakton. Z zaangażowaniem glikoproteiny P są metabolizowane takie substancje, jak digoksyna, czy — co bardzo istotne z powodu szerokiego rozpowszechnienia dyslipidemii — statyny. Ich równoczesne stosowanie ze spironolaktonem może spowodować istotne zaburzenia farmakokinetyki leków. Efekt ten nie będzie zauważalny w przypadku eplerenonu.

Eplerenon nie wykazuje działania rakotwórczego. Ze względu na duże powinowactwo spironolaktonu do receptorów androgenowych pojawiła się obawa, że może on niekorzystnie wpływać na rozwój części nowotworów hormonozależnych, takich jak rak sutka czy nowotwory macicy i jajników. Mimo doniesień potwierdzających to ryzyko w modelach zwierzęcych, badania epidemiologiczne zdają się nie wskazywać na podwyższone zjawisko u ludzi [6, 7]. Niemniej jednak w przypadku eplerenonu — leku wysoce selektywnego — takiego niekorzystnego działania nie opisywano, co wiąże się z pełnym profilem bezpieczeństwa, także u chorych czy osób zagrożonych nowotworami hormonozależnymi.

Eplerenon nie powoduje agranulocytozy. Agranulocytoza jest jednym z rzadkich, ale bardzo poważnych działań niepożądanych leków, stanowiących zagrożenie nie tylko dla zdrowia, ale i życia pacjentów. W literaturze opisano przypadki występowania tego powikłania bezpośrednio związanego z zastosowaniem spironolaktonu [8]. Częstość występowania zjawiska może się

wydawać nieduża, bo szacuje się, że agranulocytoza występuje u około 6,2 pacjentów/mln leczonych osób/rok [9]. Niemniej jednak należy pamiętać, że występowanie agranulocytozy było już w przeszłości przyczyną zmiany wskazań lub wycofywania z rynku kilku szeroko stosowanych substancji. Podobnie jak w przypadku występowania nowotworów, również w przypadku agranulocytozy nie odnotowano niekorzystnego wpływu eplerenonu na ryzyko leczonych pacjentów.

Eplerenon przebadano w grupie pacjentów po zawałe serca. Dwoma największymi badaniami, w których potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania eplerenonu, były z całą pewnością EPHESUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*) i EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure*) [10, 11]. Na tle innych antagonistów aldosteronu unikatowość tych dwóch badań przejawia się faktem, że objęto nimi najszerszą do tej pory populację pacjentów; badanie EMPHASIS-HF dotyczyło pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, natomiast EPHESUS — osób, u których upośledzenie funkcji lewej komory serca było spowodowane ostrym zawałem serca. W obu przypadkach wykazano, że zastosowanie eplerenonu wiąże się z istotnym obniżeniem ryzyka sercowo-naczyniowego, a — co najważniejsze — z istotną, odpowiednio 19- lub 14-procentową, redukcją całkowitego ryzyka zgonu. Takiego badania, poświęconego pacjentom z ostrym zawałem serca, nigdy nie przeprowadzono w odniesieniu do spironolaktonu, dlatego nie ma dowodów naukowych pozwalających na stosowanie tego leku w omawianej grupie chorych.

Eplerenon jest lepiej tolerowany przez chorych. Najczęstsze z działań niepożądanych spowodowanych zastosowaniem eplerenonu to zaburzenia stężenia potasu we krwi. Nie jest to jednak działanie ograniczone tylko do eplerenonu, a dotyczące praktycznie wszystkich antagonistów aldosteronu, w tym także spironolaktonu. Ważniejsze z punktu widzenia leczonych pacjentów są inne działania niepożądane, mianowicie związane z oddziaływaniem eplerenonu na receptory androgenowe. Może ono powodować dolegliwości, takie jak mastodynia, czyli bolesność gruczołu sutkowego, ginekomastia, zaburzenia libido i zaburzenia potencji u mężczyzn czy nieprawidłowe krwawienia z dróg rodnych u kobiet, a jak już wyżej była mowa, częstość występowania tego typu powikłań w przypadku eplerenonu jest znikomo mała — w niektórych badaniach zbliżona do odnotowywanej w odniesieniu do placebo

[11, 12]. Zupełnie inaczej wygląda sytuacja w przypadku spironolaktonu. W najważniejszym badaniu dotyczącym tej substancji — o akronimie RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) — częstość takich powikłań, jak ginekomastia lub bolesność gruczołu sutkowego, wynosiła 10% [13]. Natomiast w innych badaniach, w których stosowano większe dawki leku, tj. do 150 mg, wykazano, że częstość występowania tego typu objawów wśród leczonych pacjentów może się zwiększać nawet do 52% [14]. Jakże to ma konsekwencje? Działania niepożądane są jedną z najczęstszych przyczyn przerywania leczenia. Ich większa częstość występowania powoduje, że pacjenci w mniejszym stopniu stosują się do zaleceń lekarskich i częściej samowolnie odstawiają zaordynowane leki.

Wszystkie przedstawione wyżej argumenty wskazują, że w zakresie wielu aspektów klinicznych eplerenon przewyższa swoją efektywnością spironolakton (tab. 2) [15].

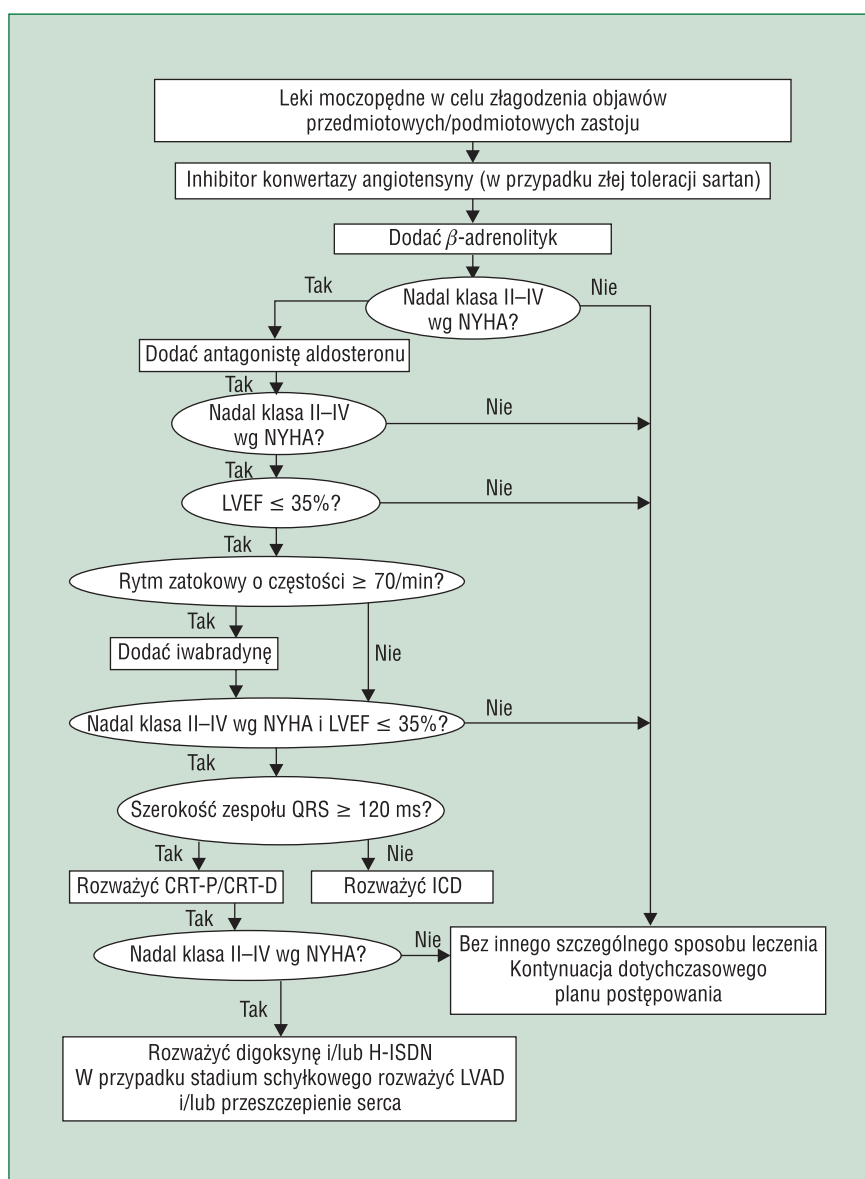
Tabela 2. Porównanie farmakologicznych i klinicznych właściwości eplerenonu oraz spironolaktonu (na podstawie [15])

Cecha	Spironolakton	Eplerenon
Właściwości farmakodynamiczne		
Powinowactwo do receptora dla mineralokortykoidów	++	+
Powinowactwo do receptorów dla glikokortykoidów, progesteronu i androgenów	+	-
Hamowanie pozagenowych mechanizmów działania aldosteronu	-	+
Właściwości farmakokinetyczne		
Wiązanie z białkami osocza	90%	~50%
Indukcja enzymów mikrosomalnych (układu cytochromu P450)	+	-
Hamowanie glikoproteiny P	+	-
Obecność aktywnych metabolitów	+	-
Okres półtrwania	14–16,5 h dla aktywnych metabolitów	4–6 h
Działania niepożądane		
Ginekomastia, impotencja, zaburzenia miesiączkowania	+	-
Hiperkaliemia	++	+
Wzrost stężenia kreatyniny	++	+
Rakotwórczość w modelach zwierzęcych	+	-
Agranulocytoza	+	-

DLACZEGO W GRUPIE PACJENTÓW Z NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM I/LUB NIWYDOLNOŚCIĄ SERCA WARTO ZAMIANIĆ SPIRONOLAKTON NA EPLERENON?

Obecnie podstawowym wskazaniem do stosowania antagonistów aldosteronu jest niewydolność serca, tym niemniej w wyniku początkowych doświadczeń klinicznych eplerenon pozycjonowano przede wszystkim jako lek hipotensyjny. Wiąże się to z faktem, że lek ten powoduje zmiany mechanizmów wydalania moczu na poziomie struktur nefronu. Działanie moczopędne prowadzi do zmniejszenia objętości krwi krążącej, a tym samym — do obniżenia wartości ciśnienia tętniczego. Jednak działanie hipotensyjne, tak jak w przypadku większości leków o działaniu moczopędnym, przebiega także dzięki innym

mechanizmom. Działanie hipotensyjne jest najsilniej wyrażone w pierwszych dniach leczenia, potem staje się mniej intensywne [16]. Niemniej jednak eplerenon wykazuje działanie hipotensyjne, które udowodniono zarówno u pacjentów stosujących go w monoterapii, jak i u osób poddanych już wcześniej terapii innymi lekami. Na przykład w badaniu JET (*Jichi-Eplerenone Treatment*) u pacjentów leczonych lekiem blokującym układ RAA, u których do leczenia dodano eplerenon, wartości skurczowego ciśnienia tętniczego były o około 10 mm Hg, a rozkurczowego o 6 mm Hg niższe niż przed rozpoczęciem terapii [17]. Dodatkowe korzyści u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, zauważalne u osób leczonych eplerenonem, to poprawa funkcji śródbłonka oraz zmniejszenie białkomoczu [4].



Rycina 2. Schemat leczenia pacjentów z przewlekłą objawową skurczową niewydolnością serca (II–IV klasa czynnościowa wg *New York Heart Association* [NYHA]) (na podstawie [19])

Działanie hipotensyjne leku zależy bezpośrednio od stężenia aldosteronu w surowicy krwi, dlatego pacjenci z większymi jego stężeniami będą odnosić większe korzyści z takiego zastosowania leku — z tego wynika szczególnie pozycja antagonistów aldosteronu w leczeniu wtórnego nadciśnienia tętniczego spowodowanego hiperaldosteronizmem. Według wytycznych antagoniści aldosteronu znajdują się w dodatkowej, „szóstej”, grupie obejmującej leki spoza pięciu głównych grup hipotensyjnych. Poza szczególnymi wskazaniami leki z tej grupy są stosowane w przypadku nieskuteczności leków I rzutu. Tym niemniej należy zwracać na nie uwagę i o nich pamiętać w kontekście trudnych do leczenia przypadków nadciśnienia tętniczego [18].

W przypadku niewydolności serca wytyczne dotyczące stosowania antagonistów aldosteronu są nieco jaśniej sprecyzowane (ryc. 2) [19]. Wskazane jest stosowanie antagonistów aldosteronu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, u których mimo podawania diuretyków, beta-adrenolityków oraz inhibitorów ACE/sartanów nie udało się osiągnąć kontroli objawów

(≥ II klasa wg NYHA). Zastosowanie antagonisty aldosteronu — preferencyjnie eplerenonu — w tym wskazaniu łączy się nie tylko z pewnym stopniem ograniczeniem objawów niewydolności serca, ale także redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego i poprawą rokowania pacjentów. W odniesieniu do eplerenonu udowodniono to w cytowanych wyżej badaniach EMPHASIS i EPHEsus-HF [10, 11].

Podsumowując, eplerenon jest lekiem o szerokim korzystnym działaniu na układ sercowo-naczyniowy. Stosowanie go u pacjentów, poza udowodnionymi w badaniach klinicznych zaletami, wiąże się także z ograniczeniem występowania działań niepożądanych. Z przeprowadzonego w populacji polskiej badania ALDOPOL (*ALDOsteron antagonists in POLish post-myocardial patients with heart failure study*), którego celem była między innymi ocena zwyczajów polskich lekarzy związana ze stosowaniem antagonistów aldosteronu, wynika, że ta grupa leków wciąż nie jest dostatecznie często stosowana w praktyce klinicznej [20, 21]. Badanie to ukazało jeszcze jedną interesującą zależność — pacjenci, którym przepisano spironolakton, 2-krotnie częściej przerywali leczenie.

PIŚMIENNICTWO

- Traczyk W., Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wyd. 3. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
- Rocha R., Funder J.W. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann. NY Acad. Sci.* 2002; 970: 89–100.
- McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. i wsp.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 993–1004.
- Szymański F.M., Filipiak K. J. Antagoniści aldosteronu. Eplerenon. Biblioteka czasopisma "Cardiology Journal". Wydawnictwa Via Medica, Gdańsk 2014.
- Garthwaite S.M., McMahon E.G. The evolution of aldosterone antagonists. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004; 217: 27–31.
- Biggar R.J., Andersen E.W., Wohlfahrt J., Melbye M. Spironolactone use and the risk of breast and gynecologic cancers. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37: 870–875.
- Mackenzie I.S., Macdonald T.M., Thompson A., Morant S., Wei L. Spironolactone and risk of incident breast cancer in women older than 55 years: retrospective, matched cohort study. *Br. Med. J.* 2012; 345: e4447.
- Hsiao S.H., Lin Y.J., Hsu M.Y., Wu T.J. Spironolactone-induced agranulocytosis: a case report. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2003; 19: 574–578.
- Whitling A.M., Pérgola P.E., Sang J.L., Talbert R.L. Spironolactone-induced agranulocytosis. *Ann. Pharmacother.* 1997; 31: 582–585.
- Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
- Zannad F., McMurray J.J., Krum H., i wsp. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 11–21.
- Brown N.J. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation* 2003; 107: 2512–2518.
- Pitt B., Zannad F., Remme W.J. i wsp.; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
- de Gasparo M., Whitebread S.E., Preiswerk G. i wsp. Antialdosterones: incidence and prevention of sexual side effects. *J. Steroid. Biochem.* 1989; 32: 223–227.
- Kapton-Cieślicka A., Filipiak K.J. Eplerenon — co wiadomo o tym leku na początku 2009 roku? *Chor. Serca Naczyń* 2009; 6: 26–36.
- Reyes A.J., Leary W.P., Crippa G., Maranhão M.F., Hernández-Hernández R. The aldosterone antagonist and facultative diuretic eplerenone: a critical review. *Eur. J. Intern. Med.* 2005; 16: 3–11.
- Yano Y., Hoshida S., Tamaki N. i wsp. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in elderly hypertensive patients: the Jichi-Eplerenone Treatment (JET) study. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011; 12: 340–347.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013; 34: 2159–2219.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. i wsp. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1787–1847.
- Siewaszewicz E., Filipiak K.J., Gierlotka M. i wsp. Antagoniści aldosteronu w pozawałowej niewydolności serca — praktyka stosowania w Polsce — przesłanki, metody i wstępne wyniki badania ankietowego. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2010; 12: 9–17.
- Siewaszewicz E., Filipiak K.J., Gierlotka M. i wsp. Antagoniści aldosteronu w pozawałowej niewydolności serca - praktyka stosowania w Polsce — wyniki ankiety. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2012; 14: 5–12.