

Tarczykowska Agata, Kochański Bartosz, Wołowicz Łukasz, Surowiec Agnieszka, Plaskiewicz Anna, Zukow Walery. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii inhibitorami aldosteronu w niewydolności serca = Evaluation of the efficacy and safety of pharmacotherapy using aldosterone antagonists in heart failure. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015;5(7):153-162. ISSN 2391-8306. DOI [10.5281/zenodo.19339](https://doi.org/10.5281/zenodo.19339)

<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/2015%3B5%287%29%3A153-162>

<https://pbn.nauka.gov.pl/works/578965>

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.19339>

Formerly Journal of Health Sciences. ISSN 1429-9623 / 2300-665X. Archives 2011 – 2014
<http://journal.rsw.edu.pl/index.php/JHS/issue/archive>

Deklaracja.

Specyfika i zawartość merytoryczna czasopisma nie ulega zmianie.
Zgodnie z informacją MNiSW z dnia 2 czerwca 2014 r., że w roku 2014 nie będzie przeprowadzana ocena czasopism naukowych; czasopismo o zmienionym tytule otrzymuje tyle samo punktów co na wykazie czasopism naukowych z dnia 31 grudnia 2014 r.

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education of Poland parametric evaluation. Part B item 1089. (31.12.2014).

© The Author (s) 2015;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland and Radom University in Radom, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 21.04.2015. Revised: 28.05.2015. Accepted: 30.06.2015.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii inhibitorami aldosteronu w niewydolności serca

Evaluation of the efficacy and safety of pharmacotherapy using aldosterone antagonists in heart failure

Agata Tarczykowska¹, Bartosz Kochański², Łukasz Wołowicz³, Agnieszka Surowiec³,
Anna Plaskiewicz², Walery Zukow⁴

¹Studenckie Koło Naukowe Biomed, Wydział Inżynierii Mechanicznej, Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy, Bydgoszcz

²Katedra i Klinika Rehabilitacji, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

³Studenckie Koło Naukowe Diagnostyki i Terapii Niewydolności Serca, II Katedra Kardiologii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴Wydział Kultury Fizycznej, Zdrowia i Turystyki, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

Streszczenie

Liczne badania udowodniły udział aldosteronu w patogenezie schorzeń układu krążenia. Aldosteron jest jednym z głównych czynników progresji niewydolności i remodelingu lewej komory. Pomimo stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) lub inhibitorów receptorów dla angiotensyny II (ARB), negatywny wpływ układu RAA nie jest w pełni blokowany. Zjawisko nadmiernego wzrostu poziomu aldosteronu, pomimo stosowania ACE-I i ARB, zachodzi u około 40% chorych z niewydolnością serca. Pojawia się coraz więcej dowodów na to, jak ważne jest w tym wypadku dodatkowe zablokowanie receptorów mineralokortykoidowych. Obecnie dostępne są już na rynku inhibitory aldosteronu, zarówno selektywny eplerenon jak i nieselektywny spironolakton.

Abstract

Numerous tests have proved the influence of aldosterone on pathogenesis of cardiovascular system. Aldosteron is one of the main factors that cause the progress of heart failure and left ventricular remodeling. Although angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor blockers are used, the negative influence of RAAS is not fully blocked. Despite the use of ACE inhibitors and ARBs, too high aldosterone level occurs in

approximately 40% of patients with heart failure. There are many evidences that in this case also very important is to block mineralocorticoid receptors. Nowadays aldosterone antagonists are available on the drug market, both selective eplerenone and non-selective spironolactone.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, inhibitory aldosteronu, spironolakton, eplerenon.

Keywords: heart failure, aldosterone antagonists, spironolactone, eplerenone.

Wstęp

Niewydolność serca jest zestawem objawów spowodowanych uszkodzeniem mięśnia sercowego. O niewydolności można mówić, gdy pojemność minutowa serca i ciśnienie tętnicze nie wystarczają do pokrycia aktualnych potrzeb metabolicznych ustroju. Niewydolność może dotyczyć prawej, lewej komory lub obu tych komór łącznie i prowadzi do znacznego upośledzenia wydolności fizycznej. Choroba ta jest najczęstszą przyczyną zgonów, prowadzi do przedwczesnej śmierci z powodu zaostrzenia niewydolności lub zaburzeń rytmu [7].

Lekami pierwszego rzutu w niewydolności są beta-blokery, inhibitory konwertazy (ACE-inhibitory), diuretyki, glikozydy naparstnicy (digoksyna) i antagoniści wapnia (z grupy dihydropirydyn). Lekami drugiego rzutu mogą być inhibitory aldosteronu, które to w połączeniu z terapią standardową poprawiają rokowania i dają większe możliwości przeżycia [11].

Do niedawna nasza wiedza o aldosteronie skupiała się jedynie na jego działaniu w retencji sodu i wody, sekrecji potasu, które współdziałają w wiązaniu aldosteronu do receptora mineralokortykoidowego (MR) w tkankach nabłonkowych, takich jak nerki. Obecnie, odkryty został wpływ aldosteronu także na tkanki nienabłonkowe takie jak serce, mózg bądź tkanka naczyniowa. Działania te powiązane są z niekorzystnymi efektami, w tym zaburzeniami syntezy tlenu azotu, który rozszerza naczynia krwionośne, zwężaniu naczyń krwionośnych, dysfunkcji śródbłonna. Niepożądane działania to także stany zapalne, zwłóknienia w układzie naczyniowym, hipertrofie komorowe, osadzanie kolagenu i zmiany w budowie serca. Wpływ aldosteronu powiązany jest z genomowymi (wolnymi) i niegenomowymi (szybkimi) mechanizmami, które to zostały dokładnie poznane.

Niezależnie od mechanizmów, aldosteron jest znany z negatywnego wpływu na układ krążenia i blokowanie aldosteronu jest dowodem, że efekty te mogą zostać opóźnione [8,9].

Niewydolność serca a układ RAA

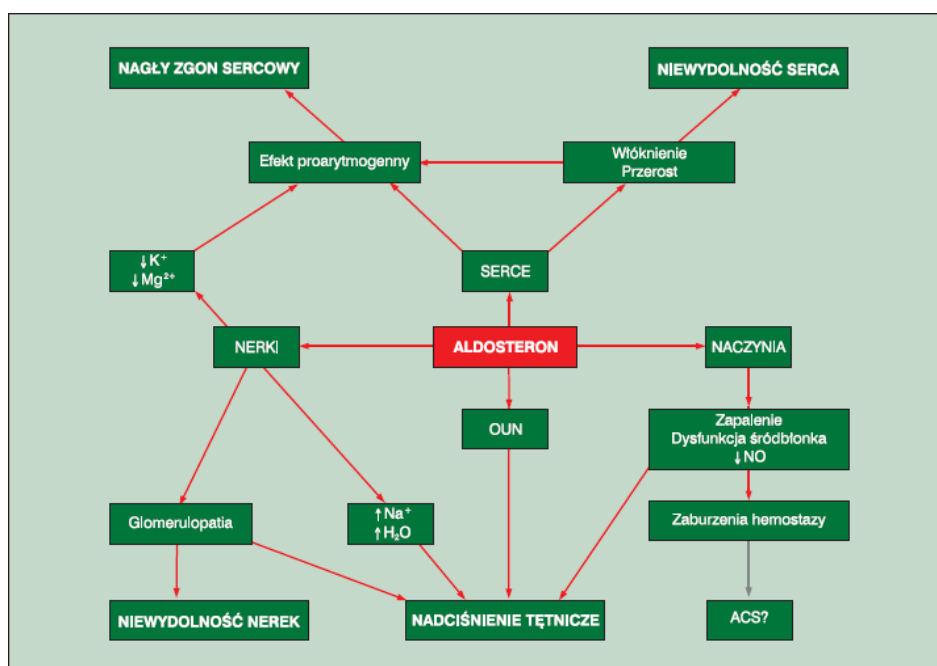
Układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) pełni kluczową rolę w patogenezie niewydolności serca. Aktualnie wyróżnia się 2 rodzaje układów RAA: tkankowy, działający auto- i parakrynnie, powiązany ze śródbłonkiem oraz osoczowy, związany z aparatem przykłębuszkowym nerki [12].

W patogenezie niewydolności serca ważną rolę odgrywa aktywacja tkankowego i osoczowego układu RAA, którego następstwem jest wzrost syntezy angiotensyny II (AT II), aldosteronu, a także nadmierna stymulacja układu adrenergicznego. AT II wywołuje zmiany molekularne w kardiomiocytach, prowadzące do ich przerostu i apoptozy, stymuluje fibroblasty do zwiększonej syntezy kolagenu typu I i II, czego efektem jest włóknienie miokardium. Osoczowy RAA wpływa na serce pośrednio poprzez efekty hemodynamiczne, m.in. wazokonstrykcję, której następstwem jest wzrost obciążenia następczego. Nadmierne zaś wydzielanie aldosteronu prowadzi do retencji sodu i wody, co zwiększa obciążenie wstępne, które jest ważną częścią oceny niewydolnego serca [10].

Rola aldosterony w patofizjologii chorób układu krążenia

Aldosteron jest hormonem z klasy mineralokortykoidów, którego głównym działaniem jest stymulacja retencji sodu, a także wydzielanie przez nerki jonów potasu i wodoru. Okazało się jednak, że rola aldosteronu w rozwoju niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego wynika nie tylko z wpływu na równowagę wodno-elektrolitową, ale także z bezpośredniego oddziaływania w mięśniu sercowym, naczyniach krwionośnych czy ośrodkowym układzie nerwowym. U prawie 40% chorych z niewydolnością serca zaobserwowano 20-krotny wzrost poziomu aldosteronu w porównaniu do wartości sprzed

okresu leczenia. Aldosteron powoduje także zaburzenia hemostazy płytkowej, osoczowej i układu fibrynolizy, oprócz tego udowodniono, że aldosteron upośledza funkcję baroreceptorów. Badania doświadczalne wykazały przerost lewej komory i włóknienie mięśnia sercowego pod wpływem aldosteronu. Hormon ten warunkuje też przebudowę mięśnia sercowego i rozwój jego niewydolności. Przeprowadzone w 2009 roku badania randomizowane wykazały, że zastosowanie antagonistów aldosteronu zmniejsza śmiertelność ogólną o 25% u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i o 15% u chorych po zawale serca, oraz powoduje zwiększenie frakcji wyrzutowej lewej komory u tych pacjentów [2,8].



Ryc. 1. Rola aldosteronu w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego; czerwone strzałki — efekty działania aldosteronu udokumentowane w badaniach *in vitro*, doświadczalnych lub klinicznych; szara strzałka — hipotetyczne działania aldosteronu niepotwierdzone w dotychczasowych badaniach; OUN — ośrodkowy układ nerwy; NO (*nitric oxide*)— tlenek azotu; ACS (*acute coronary syndrome*) — ostry zespół wieńcowy [6].

Właściwości farmakologiczne spironolaktonu i eplerenonu.

Cząsteczka spironolaktonu została wyprowadzona z cząsteczki progesteronu w latach 50. XX wieku. Z budowy spironolaktonu wynika powinowactwo nie tylko do receptorów mineralokortykoidowych, ale także progesteronowych (agonista) i androgenowych (antagonista). Struktura spironolaktonu powoduje wysoką liczbę działań niepożądanych, takich jak ginekomastia, mastalgia czy impotencja w trakcie długotrwałej terapii tym lekiem

i objawy te zależne są od dawki. Lek ten ulega przekształceniu w aktywny metabolit-kanrenon. Przez pewien czas w chorobach układu krążenia traktowano go głównie jako lek działający hipotensyjnie i zatrzymujący potas. Ze względu na steroidową budowę i wynikające z niej działania niepożądane był lekiem stosowanym wybiórczo. Gdy odkryto wpływ stężenia aldosteronu na przerost mięśnia sercowego, zaczęto traktować spironolakton jako potencjalny lek zmniejszający przerost mięśnia sercowego i ścian naczyń.

Eplerenon jest cząsteczką pochodną spironolaktonu, selektywną względem receptorów dla mineralokortykoidów. W porównaniu ze spironolaktonem, eplerenon wykazuje 1000 razy mniejsze powinowactwo do receptorów androgenowych i 100 razy mniejsze powinowactwo do receptorów progesteronowych, co w efekcie zapewnia brak wyżej wymienionych działań niepożądanych. Ponadto, eplerenon nie wykazuje powinowactwa do receptorów dla glikokortykoidów. Mimo, że *in vitro* spironolakton cechuje 10–40-krotnie wyższe niż eplerenon powinowactwo do receptorów dla mineralokortykoidów, w badaniach klinicznych udowodniono, że do uzyskania równoważnego efektu hipotensyjnego wystarczy dawka eplerenonu tylko o około 50–75% większa niż spironolaktonu. Kolejną różnicą są także właściwości farmakokinetyczne obu leków. W przypadku eplerenonu, a w przeciwieństwie do spironolaktonu, pokarm nie wpływa na jego biodostępność. Eplerenon wiąże się z białkami osocza w mniejszym stopniu niż spironolakton. Metabolizm eplerenonu zachodzi w wątrobie przy udziale mikrosomalnego układu cytochromu P-450, tak samo jest w przypadku spironolaktonu, który jednak jest induktorem w tym układzie. Powyższe różnice w farmakokinetyce obu leków sprawiają, że zastosowanie eplerenonu wiąże się z mniejszą liczbą interakcji z innymi lekami (w tym z lekami kardiologicznymi, np. digoksyną) niż stosowanie spironolaktonu. Okres półtrwania eplerenonu wynosi od 4 do 6 godzin. Eplerenon przekształcany jest w wątrobie do nieaktywnych metabolitów. Spironolakton natomiast metabolizuje do aktywnych związków o długim okresie półtrwania (okres półtrwania kanrenonu i kanreonatu wynosi ok. 17-22 h), które odpowiedzialne są za jego efekty farmakodynamiczne. Długi okres półtrwania aktywnych metabolitów może powodować zwiększone ryzyko występowania niepożądanych działań np. hiperkaliemii [6,2].

Zastosowanie inhibitorów aldosteronu w niewydolności serca.

Towarzystwa kardiologiczne (European Society of Cardiology, American Heart Association, American College of Cardiology) doradzają zastosowanie antagonisty aldosteronu w połączeniu z terapią inhibitorami konwertazy angiotensyny i beta-adrenolitykami,

u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca w III i IV klasie według klasyfikacji New York Heart Association (NYHA). Zalecane jest stosowanie antagonistów aldosteronu także u pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory i po przebytych zawałach, z obniżoną frakcją wyrzutową. Dane te uzyskane zostały w wyniku dwóch dużych badań klinicznych – badania RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) z użyciem spironolaktonu i badania EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) dotyczącego eplerenonu [6].

1. Badanie RALES.

Badanie to zostało opublikowane w 1999r., przeprowadzono je w 195 ośrodkach w 15 krajach, potwierdziło ono pozytywny wpływ spironolaktonu na zmniejszanie ryzyka zgonu i częstości powikłań u pacjentów z niewydolnością serca. Badanie RALES było randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnej ślepej próby, z użyciem placebo. Pitt i współnicy zakwalifikowali do badania 1663 chorych, u których rozpoznana została niewydolność serca (III i IV klasa wg NYHA). Pacjenci zakwalifikowani do badania poddani byli leczeniu inhibitorami konwertazy angiotensyny, diuretykami, digoksyną i lekami rozszerzającymi naczynia. Po 24 miesiącach zakończono badania, nastąpiło to wcześniej niż pierwotnie planowano, gdyż wyniki wskazywały na korzyść leczenia spironolaktonem w porównaniu do placebo i dalsze podawanie placebo było nieetyczne. Lek ten, stosowany w połączeniu z leczeniem standardowym powodował zmniejszenie ryzyka śmierci z przyczyn sercowych u ok. 30% chorych. Spironolakton powoduje także spadek częstości powikłań u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca: objawy choroby nasiliły się u 38% osób, nie zaobserwowano zmian u 21%, natomiast zmniejszyły się u 41% osób. W grupie placebo objawy nasiliły się u 48% pacjentów, nie zmieniły się u 18% i zmniejszyły u 33% badanych. Badanie to jest dowodem na to, że terapia spironolaktonem u osób z niewydolnością serca przynosi wymierne korzyści. U osób leczonych spironolaktonem występowała hiperkaliemia i wzrost kreatyniny w osoczu. U 10% pacjentów zaobserwowano objawy ginekomastii, które spowodowane były niewybiórczością tego leku wobec receptora mineralokortykosteroidowego. Oprócz ginekomastii wystąpiły u mężczyzn mastalgia, mlekotok, zaburzenia erekcji, a także nie związana z działaniem androgennym agranulocytoza i inne zaburzenia hematologiczne. Ten nieselektywny antagonist aldosteronu wpływa także na wzrost stężenia potasu, co jest zjawiskiem niekorzystnym, ale w niektórych przypadkach może być wykorzystywane w celach terapeutycznych [7,3].

2. Badanie EPHEsus.

Eplerenon to lek zarejestrowany przez FDA (ang. Food and Drug Administration), który ma nie posiadać tak wielu działań ubocznych jak spironolakton. Jest selektywnym inhibitorem receptora mineralokortykosteroidowego, nie wykazującym powinowactwa do receptorów glikokortykosteroidowych, progesteronowych i androgenowych. Badanie EPHEBUS przeprowadzono z randomizacją, wielośrodkiem, metodą podwójnie ślepej próby, w celu oceny wpływu terapii standardowej z dodatkiem eplerenonu u chorych z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory.

W badaniu tym wzięło udział 6632 pacjentów w 3-14 dobie zawału serca z obniżoną frakcją wyrzutową, z objawami niewydolności serca i cukrzycą. Pacjentów przydzielano losowo do grupy leczonej eplerenonem bądź placebo. Po 16 miesiącach leczenia eplerenonem zaobserwowano znaczne obniżenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny (o 15%), zgonu z przyczyn sercowych (o 17%), nagłego zgonu sercowego (o 21%), hospitalizacji z przyczyn sercowych (o 13%) oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 23%). Analiza wyników wykazała, że stosowanie eplerenonu daje lepsze efekty w krótkim okresie po zawale serca. Po 30-dniowej obserwacji eplerenon zmniejszył śmiertelność całkowitą o 31%, sercowo-naczyniową o 32%, ryzyko nagłego zgonu sercowego o 37%. Wczesne dołączenie eplerenonu do terapii chroni przed wystąpieniem zgonu z dowolnej przyczyny. Roczna śmiertelność wśród pacjentów zażywających placebo była o prawie połowę niższa w badaniu EPHEBUS (13,6%), niż w badaniu RALES (25%). Bezpośrednie porównanie tych dwóch leków nie jest możliwe, gdyż większość pacjentów w badaniu EPHEBUS leczono optymalnie, stosując beta-adrenolityki (75%), a w badaniu RALES przyjmowało je jedynie 11% chorych. W świetle przeprowadzonych badań klinicznych okazuje się, że leki te nie są równoważne w danych sytuacjach klinicznych. Większą skuteczność działania spironolaktonu wykazano u chorych z zaawansowaną, przewlekłą niewydolnością serca, a eplerenonu - u pacjentów z pozawałową dysfunkcją lewej komory [6,4,5].

Korzystne mechanizmy antagonistów aldosteronu w niewydolności serca.

Optymalizacja ciśnienia krwi jest bardzo skuteczna w poprawie objawów niewydolności serca. Spironolakton daje optymalne efekty hipotensyjne przy dawce 50 mg/dobę. Eplerenon zmniejsza znacznie ciśnienie krwi już przy dawce 25mg/dobę, przy czym działanie to utrzymuje się przez dłuższy czas. Spironolakton wykazuje również korzystny wpływ na równowagę płynów w organizmie poprzez wpływ na diurezę i natriurezę [1].

Spirolakton poprawia zmienność rytmu serca, redukując dyspersję odstępu. Wykazano też, że lek ten chroni całe ciało i mięśnie szkieletowe poprzez utrzymywanie odpowiednich poziomów potasu i magnezu. Ponadto, spironolakton zmniejsza częstość pobudzeń komorowych krótkotrwałych częstoskurczów komorowych. Mechanizmy te wyjaśniają spadek zgonów po zastosowaniu inhibitorów aldosteronu w badaniach RALES i EPHEBUS [1].

Przerost lewej komory serca jest ważnym czynnikiem ryzyka w rozwoju niewydolności serca i przedwczesnej śmierci. Zarówno spironolakton i eplerenon wykazały znaczną redukcję przerostu lewej komory serca u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ponadto wykazano, że antagoniści aldosteronu zmniejszają pozawałową syntezę kolagenu i korzystnie wpływają na przebudowę lewej komory. Blokada receptorów aldosteronu poprawia przebudowę mięśnia sercowego u pacjentów z chroniczną bądź pozawałową niewydolnością serca, zmniejsza objętość skurczową lewej komory, zwiększa objętość wyrzutową lewej komory i poprawia jej dysfunkcję rozkurczową. Spirolakton poprawia funkcję śródbłonna, zwiększa bioaktywność tlenku azotu, hamuje naczyniową przemianę angiotensyny I do angiotensyny II i opóźnia zakrzepową odpowiedź na zranienie. Ponadto, stale podwyższony poziom mediatorów odpornościowych może odgrywać rolę w rozwoju niewydolności serca. Stymulacja ekspresji genu kilku markerów zapalnych może być hamowana przez spironolakton [1].

Działania niepożądane antagonistów aldosteronu.

Zarówno eplerenon jak i spironolakton powodują zależny od dawki wzrost stężenia potasu we krwi. Porównanie obu leków w badaniu klinicznym wykazało, że spironolakton powoduje większy wzrost stężenia potasu w krwi niż eplerenon. Przypuszczalnie za zwiększenie ryzyka hiperkaliemii w trakcie terapii spironolaktonem może być odpowiedzialna obecność aktywnych metabolitów o długim okresie półtrwania. Natomiast większe prawdopodobieństwo występowania hiperkaliemii (stężenie potasu > 6 mmol/l) u chorych otrzymujących eplerenon w porównaniu z pacjentami otrzymującymi spironolakton, wynikać mogło z częstszego stosowania beta-adrenolityków w badaniu EPHEBUS. Ze względu na selektywność w stosunku do receptorów MR eplerenon praktycznie nie wykazuje działań niepożądanych charakterystycznych dla spironolaktonu, takich jak: ginekomastia, zaburzenia libido, impotencja, mastalgia czy zaburzenia miesiączkowania.

W badaniu RALES częstość ginekomastii lub mastalgii u mężczyzn przyjmujących spironolakton wynosiła 10% (placebo 1 %), a w innym badaniu wynosiła aż 52% (przy dawce 150 mg/ dobę). Efekty uboczne stosowania spironolaktonu często prowadzą do zaprzestania leczenia, gdyż niedobór androgenów oprócz zaburzeń funkcji seksualnych, powoduje także zmniejszenie masy mięśniowej, zwiększenie ryzyka osteoporozy, otyłości, cukrzycy typu 2, miażdżycy oraz depresji.

Eplerenon pozbawiony jest także innych działań niekorzystnych, takich jak agranulocytoza czy udział w kancerogenezie (opisywany w badaniach doświadczalnych na zwierzętach) [1,2,6].

Podsumowanie.

Antagoniści receptorów aldosteronu są obiecującymi i już od lat stosowanymi lekami w terapii wspomagającej leczenie standardowe, pacjentów z niewydolnością serca. Chociaż ich stosowanie aktualnie ograniczone jest dla wybranych pacjentów z przewlekłą oraz pozawałową niewydolnością serca, środki te staną się niedługo powszechnie stosowane w leczeniu niewydolności serca ze względu na zalecenia Towarzystw Medycznych. Blokada wpływu aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, poprzez stosowanie spironolaktonu lub eplerenonu, wywiera hamujący wpływ na progresję niewydolności serca oraz redukuje śmiertelność chorych. Eplerenon, w porównaniu ze spironolaktonem, wykazuje 22- krotnie mniejsze powinowactwo do receptorów MR, jednak jest ponad 100-krotnie bardziej selektywnym inhibitorem. Dzięki temu nie wykazuje działań ubocznych i niepożądanych, charakterystycznych dla spironolaktonu. Może więc okazać się atrakcyjną alternatywą dla spironolaktonu w przewlekłej terapii chorych z objawową niewydolnością serca, nie tolerujących dużych dawek spironolaktonu.

Piśmiennictwo

- 1.Wilson Tang W. H., Anoop C. Parameswaran, Anjali P. Maroo, Gary S. Francis, (2005). Aldosterone Receptor Antagonists In The Medical Management Of Chronic Heart Failure, Mayo Foundation For Medical Education And Research 80(12):1623-1630.
- 2.Allan Struthers, Henry Krum, Gordon H.Williams, (2008). A Comparison Of The Aldosterone-Blocking Agents Eplerenone And Spironolactone, Clin. Cardiol. 31, 4, 153-158.

3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, (1999). Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 341:709-717.
4. Craft J., (2004). Eplerenone (Inspra): A new aldosterone antagonist for the treatment of the systemic hypertension and heart failure, Baylor University Medical Center, 217-220
5. Pitt B, Remme W, Zannad F, (2003). Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:2271
6. Kapłon-Cieślicka Agnieszka, Filipiak Krzysztof J.,: Eplerenon- co wiadomo o tym leku na początku 2009 roku?, *Choroby Serca i Naczyń* 2009, tom 6, nr 1.
7. Emilia Trzaska, Witold Gumułka, Helena E. Makulska-Nowak, (2009): Antagoniści aldosteronu w farmakoterapii chorób układu krążenia, *Kardiologia*; 67: 667-671.
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0063056/>
9. Marcy T.R., Ripley T.L.: Aldosterone Antagonists in the Treatment of Heart Failure, *American Journal of Health-System Pharmacy* 2006;63(1):49-58.
10. Beręsewicz Andrzej, (2010). Patofizjologia niewydolności serca. Warszawa, 131-136.
11. Van der Horst, Iwan C. C., Adriaan A. Voors, and Dirk J. van Veldhuisen, (2007). Treatment of Heart Failure with ACE Inhibitors and Beta-Blockers: What Is next? Aldosterone Receptor Antagonists?. *Clinical Research in Cardiology* 96.4 193–195.
12. Jacek Kubica, Grzegorz Grzešek, Aldona Kubica, Adam Sukiennik, Marek Koziński, Władysław Sinkiewicz, (2007). Od patofizjologii do terapii — rola antagonistów receptora angiotensynowego AT1 w leczeniu chorych z przewlekłą niewydolnością serca *Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu Cardiovascular Forum* tom 12, nr 1–2.