

Aldosteron jako endogenní kardiovaskulární toxin a možnosti jeho terapeutického ovlivnění

K. Horký

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Souhrn: Za fyziologických i patologických situací aldosteron významně ovlivňuje volumovou, tlakovou a elektrolytovou rovnováhu. Autonomní nadprodukce, nejčastěji adenomem nadledviny, je funkčním podkladem primárního hyperaldosteronizmu. Pacienti s primárním hyperaldosteronizmem (Connovým syndromem) mají výraznější hypertrofii levé komory a vyšší frekvenci kardiovaskulárních příhod než pacienti s esenciální hypertenzí (EH) s porovnatelnými hodnotami krevního tlaku. Proto je v poslední době zvýšená pozornost věnována tkáňové úloze aldosteronu u kardiovaskulárních onemocnění. Cílem tohoto sdělení je upozornit na pleiotropní působení aldosteronu na kardiovaskulární systém a na možnosti jejich léčebného ovlivnění. Vedle vlivu cirkulujícího aldosteronu na úroveň TK a renálního vlivu na exkreci vody a elektrolytů se sleduje i možnost extrarenálního účinku aldosteronu, který parakrinním účinkem přes tkáňové mineralokortikoidní receptory (MR) může ovlivnit endoteliální dysfunkci, elasticitu cév, prozánětlivé změny v myokardu, cévách a ledvinách. Iniciální oxidativní stres při zvýšených koncentracích aldosteronu může spouštět subklinické endoteliální zánětlivé změny a následnou myokardiální fibrózu. Ovlivnění všech 3 vrstev cévní stěny, spolu se zvýšením krevní srážlivosti a cévní trombogenicity, zvyšuje pravděpodobnost mikrotrombózy a tkáňových mikroinfarktů. Mírné zvýšení koncentrace aldosteronu v srdeční tkáni nepříznivě ovlivní vedle myofibril i funkci koronárních arterií. Podobně jako u periferních cév zvyšuje obsah kolagenu a mění rigiditu cév i rychlost pulzové vlny, podporuje vznik perivaskulární fibrózy. Tyto patofyziologické účinky aldosteronu mohou být potencovány vyšším přívodem soli v potravě a omezovány vyšším přívodem kalia. Aldosteronová vaskulopatie spolu s perivaskulární fibrózou již při koncentracích aldosteronu běžných u kardiálního selhání přispívá k manifestaci srdečního selhání. V tomto směru lze právem aldosteron nazývat „kardiovaskulárním toxinem“. K nepříznivému účinku aldosteronu přispívá u pacientů dlouhodobě léčených ACEI i „fenomén vymanění aldosteronu“ z inhibičního účinku ACEI a paralelní aktivace renin-angiotenzinového systému. Terapeuticky lze u těchto stavů využít blokátorů mineralokortikoidních receptorů, event. přímého blokátoru reninu aliskirenu. Příznivý efekt blokády MR je dán zvýšením uvolňováním oxidu dusnatého (NO) s dalším zlepšením endoteliálních funkcí. Podrobný rozbor pleiotropních účinků aldosteronu pomáhá při objasnění řady patofyziologických situací u esenciální hypertenze, podporuje názor na aldosteron jako potenciální kardiovaskulární toxin a indikuje využití blokátorů mineralokortikoidních receptorů u rezistentních hypertenzí a nemocných s kardiovaskulárním nebo renálním orgánovým poškozením.

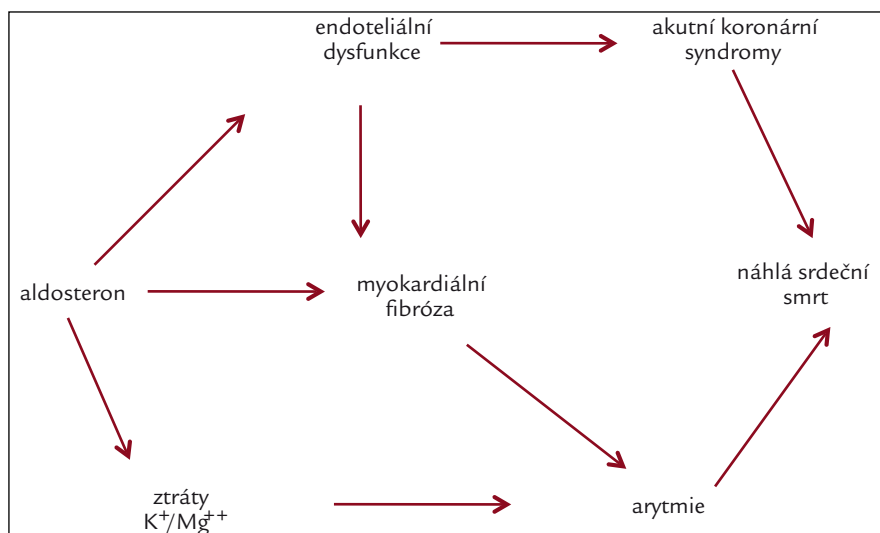
Klíčová slova: aldosteron – endogenní kardiovaskulární toxin – hyperaldosteronismus – extrarenální účinky aldosteronu – aliskiren

Aldosterone as an endogenous cardiovascular toxin and the options for its therapeutic management

Summary: In physiological, as well as pathological situations, aldosterone significantly influences volume, pressure and electrolyte balance. Primary hyperaldosteronism is caused by autonomous over-production, most frequently due to adrenal adenoma. Patients with primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome) have more pronounced left ventricular hypertrophy and higher frequency of cardiovascular events than patients with essential hypertension (EH) with comparable blood pressure values. Consequently, there is an increased interest in the role of aldosterone tissue function in cardiovascular disease. The aim of the present paper is to emphasise the pleiotropic actions of aldosterone on cardiovascular system and the options for their therapeutic management. Apart from the effects of circulating aldosterone on BP and its renal actions on water and electrolyte excretion, extra-renal effects are also been explored; paracrine affects through tissue mineralocorticoid receptors (MR) may impact on endothelial dysfunction, vascular elasticity, inflammatory changes in the myocardium, vessels and kidneys. Initial oxidative stress due to increased aldosterone concentrations may initiate subclinical endothelial changes and subsequent myocardial fibrosis. The effects on all three layers of vascular wall, together with increased blood coagulation and vascular thrombogenicity increases likelihood of microthrombosis and tissue microinfarctions. Slight increase in aldosterone concentrations in cardiac tissue adversely affects myofibrils as well as coronary artery function. Similar to peripheral vessels, it increases collagen content and changes vascular rigidity and the velocity of pulse wave and facilitates development of perivascular fibrosis. Higher salt intake may potentiate these pathophysiological effects of aldosterone, while higher intake of potassium may restrict them. Aldosterone vasculopathy together with perivascular fibrosis occurring at aldosterone concentrations seen with heart failure contributes to manifestation of heart failure. Consequently, aldosterone may rightly be called "cardiovascular toxin". The adverse effects of aldosterone in patients on long-term ACEI therapy are further facilitated by the aldosterone's ability to evade inhibitory effects of ACEI and parallel activation of renin-angiotensin system. To manage these situations, receptors of mineralocorticoids or direct renin inhibitor aliskiren are used. The positive effect of MR blockade is based on an increased release of nitric oxide (NO) with further improvement in endothelial functions. Detailed review of pleiotropic effects of aldosterone helps to clarify a number of pathophysiological situations in essential hypertension, supports the view of aldosterone as a potential cardiovascular toxin and indicates the use of mineralocorticoid receptor blockers in resistant hypertension and patients with cardiovascular or renal organ damage.

Key words: aldosterone – endogenous cardiovascular toxin – hyperaldosteronism – extra-renal effects of aldosterone – aliskiren

Aldosteron jako hlavní lidský mineralokortikoid zásadním způsobem ovlivňuje volumovou, elektrolytovou a tlakovou homeostázu. Aldosteron má, vedle své obecně známé účasti na klinickém obrazu primárního hyperaldosteronizmu (PA) [1–5], zvýšení TK a edémových stavů, i další pleiotropní tkáňové účinky, které nás nutí k zamyšlení, zda nepřiměřeně zvýšené koncentrace aldosteronu nepůsobí orgánová poškození jako endogenní „kardiovaskulární toxin“. Svědčí pro to nálezy, že pacienti s primárním hyperaldosteronizmem (Connovým syndromem) mají výraznější hypertrofii levé komory a vyšší frekvenci kardiovaskulárních příhod než pacienti s esenciální hypertenzí (EH) při porovnatelných hodnotách krevního tlaku. Jedním z možných patogenetických mechanismů může být skutečnost, že u pacientů s primárním hyperaldosteronizmem může oxidativní stres spouštět subklinické endoteliální zánětlivé změny a následnou myokardiální fibrózu [6,7]. Tento proces je akcentován vysokým přívodem sodíku, a naopak tlumen zvýšeným přívodem draslíku. Aldosteronem vyvolaná cévní zánětlivá odpověď je nezávislá na zvýšení TK a charakterizovaná perivaskulární leukocytární infiltrací, fibrinoidním remodelingem cévního hladkého svalstva [8]. K průkazu endoteliálního subklinického zánětu nejčastěji využíváme stanovení koncentrací ultrasenzitivního C-reaktivního proteinu. Byl také prokázán profibrotický účinek aldosteronu na endoteliální a myokardiální tkáň. Tento efekt je přičítán zvýšenému oxidativnímu stresu a endoteliálnímu zánětu. Byly prokázány i vyšší hladiny malondialdehydu (MDA) a aminoterminálu propeptidu prokolagenu I a III (PINP) svědčící u primárního hyperaldosteronizmu pro zvýšení oxidativního stresu a myokardiální fibrózy. Úlohu aldosteronu při vzniku myokardiální fibrózy nepřímo potvrzuje její regrese po léčbě blokátorem aldosteronových receptorů spironolaktonem [9] a rozdíly mezi PA a esenciální hypertenzí u pacientů



Obr. 1. Mnohočetný (pleiotropní) vliv aldosteronu na vznik náhlého srdečního úmrtí (volně podle [26]).

se stejným TK. Nadbytek ukládání depotit kolagenu se odráží ve zvýšených hladinách PINP a může vést k srdeční hypertrofii, infarktu myokardu nebo srdečnímu selhání.

Specifická léčba primárního hyperaldosteronizmu blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (SRAA) redukuje jak MDA, tak PINP a předpokládá, že aldosteron zprostředkovává jejich efekt prostřednictvím interakce s mineralokortikoidními receptory v buňkách endotelu a myokardiálních vláken.

Pokud jde o markery myokardiálních kolagenových depotit, pak vyšší PINP u primárního hyperaldosteronizmu ve srovnání s EH svědčí pro přímou asociaci mezi PINP, sérovým aldosteronem a poměrem aldosteronu k reninu (Aldosteron to Renin Ratio – ARR) u PA. To dokazuje důležitou úlohu aldosteronu při vzniku myokardiální fibrózy u těchto nemocných. Nepřímo to potvrzuje snížení tohoto jevu po léčbě spironolaktonem [9].

Reaktivní zvýšení sekrece a plazmatické koncentrace aldosteronu, nejčastěji vlivem vystupňované stimulace systémem renin-angiotenzin (SRA), bývá přítomno u srdečního selhání nebo u renálních a jaterních onemocnění. Jeho obecně známý vliv na renální exkreci vody a elektrolytů (zadržování natria a zvýšené vylučování kalia) při-

spívá ke klinické manifestaci edémových stavů, provázejících pokročilé fáze těchto onemocnění. Bylo také prokázáno, že pacienti s PA mají vyšší frekvenci výskytu hypertrofií levé komory srdeční a kardiovaskulárních příhod ve srovnání s EH při srovnatelném TK [6].

Klinické studie posledního desetiletí RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [9] a EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [10] prokázaly další terapeutický přínos užití přímých inhibitorů mineralokortikoidních receptorů (MR), a to i u pacientů již léčených inhibitory angiotenzin I-konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů angiotenzinu II, typ AT₁ (AT₁R). Přídavný léčebný efekt blokátory aldosteronových receptorů u pacientů léčených současně již blokátory systému renin-angiotenzin (SRA) svědčí pro nepříznivý vliv aldosteronu u těchto stavů. Proto můžeme aldosteron považovat za „endogenní kardiovaskulární toxin“ s pleiotropním účinkem [10], schematicky znázorněným na obr. 1.

Co se týká rozložení a četnosti MR v jednotlivých tkáních mimo ledvinu, tak nejvíce jsou MR prokazovány v myokardu, cévách a mozku. Tyto tkáňové MR zprostředkovávají lokální parakrinní účinky aldosteronu ve jme-

novaných tkáních. Pozitivní sodíková bilance vede k nadměrné aktivaci MR, a potencuje tak účinek aldosteronu.

Dříve předpokládaná extraadrenální syntéza aldosteronu přímo v myokardu nebyla posledními pracemi jednoznačně potvrzena, protože v kardiovaskulárních tkáních chybí aldosteronsyntáza, klíčový enzym nutný pro syntézu tohoto mineralokortikoidu [11]. Množství tkáňového aldosteronu v myokardu odráží jeho vychytávání z cirkulující krve v závislosti na jeho plazmatických koncentracích. Ty se výrazně zvyšují u selhávajícího myokardu.

V myokardu je aldosteron lokalizován intracelulárně, především v jádře, kde působí prostřednictvím intranukleárních DNK a RNK. Tento genomický efekt vede ke zvýšené tvorbě enzymů nutných pro jeho patofyziologické působení [11,12]. Menší část aldosteronu je vázána na buněčnou membránu, kde se předpokládají, dosud nepotvrzené, specifické membránové mineralokortikoidní receptory. Připouští se také, že malá část účinku aldosteronu je zprostředkována non-mineralokortikoidními receptory [13,14].

Co se týká rozložení a četnosti MR v jednotlivých tkáních mimo ledvinu, tak nejvíce jsou MR prokazovány v myokardu, cévách a mozku. Těmto tkáňovým MR se přičítají parakrinní lokální účinky aldosteronu ve jmenovaných tkáních. Pozitivní sodíková bilance vede k nadměrné aktivaci MR, a potencuje tak účinek aldosteronu [15].

Mezi patofyziologické kardiovaskulární účinky aldosteronu zprostředkované MR patří ovlivnění endoteliální funkce a morfologie cévní stěny s následnou fibrózou a hypertrofií. Důležitou roli zde hraje oxidativní stres, zvýšená tvorba kyslíkových radikálů a aktivace metaloproteináz. Změny srdeční inotropie negativně ovlivňují koronární průtok a přispívají k proarytmogennímu účinku [15].

Dalším patofyziologickým jevem, který přispívá ke zvýšení aktivity MR,

je „vymanění se aldosteronu z inhibičního vlivu ACEI“ [16]. Léčba ACEI vede po počátečním poklesu hladiny aldosteronu o 10–53 % u pacientů s chronickým srdečním selháním k pozvolnému zvyšování plazmatických koncentrací aldosteronu a nárůstu aktivity MR.

Vyšší plazmatická koncentrace aldosteronu bývá asociována s hypertrofií masy levé komory, poklesem námaňové funkční kapacity a albuminurií, s následným poklesem glomerulární filtrace [17]. Na tkáňovém poškození se podílí i zvýšená tvorba kyslíkových radikálů. Přehled patofyziologických kardiovaskulárních účinků aldosteronu zprostředkovaných mineralokortikoidními a non-mineralokortikoidními receptory je souhrnně uveden na tab. 1.

Aldosteron se v kardiovaskulárním systému podílí na zvýšení TK a vývoji hypertenze prostřednictvím retence sodíku a zmnožením extracelulární tekutiny [18]. Dalšími mechanismy, kterým se nověji připisuje významný patofyziologický podíl na urychlení orgánových změn, je vliv aldosteronu na rychlost pulsových vln (její urychlení) a s tím související zvýšení pulzního a centrálního tlaku [19].

Aldosteron ovlivňuje všechny 3 vrstvy cévní stěny. Na endotelu dochází ke zvětšení a nerovnoměrnosti endoteliálních buněk. Vedle těchto morfologických změn endoteliálních buněk dochází také ke změně jejich funkčních vlastností, jako je změna modulu elasticity koronárních endoteliálních buněk, přispívajících k endoteliální dysfunkci. Nepříznivé endoteliální změny po léčbě blokátorem MR eplerenonem ustupují. Tato příznivá odezva je potencována dietou s omezením chloridu sodného [19]. Endoteliální dysfunkce přispívá ke zvýšení trombogenicity a doprovodná koronární vaskulopatie podporuje vznik mikrotrombů a následných mikroinfarktů. Spolu s poklesem krevního průtoku podporují tyto změny vznik perivaskulární a myokardiální intersticiální fibrózy. Regrese perivaskulárních a in-

Tab. 1. Zprostředkování patofyziologických kardiálních účinků aldosteronu.

- mineralokortikoidní receptory
 - endoteliální funkce a morfologie
 - kardiální fibróza a hypertrofie
 - oxidativní stres
 - tvorba reaktivních kyslíkových radikálů
 - aktivace metaloproteináz
 - srdeční inotropie
 - koronární průtok
 - arytmie
- non-mineralokortikoidní mechanismy
- synergie s angiotenzinem II
- potenciace pozitivní sodíkovou bilancí

tersticiálních depozit kolagenu je příznivě ovlivnitelná léčbou blokátory MR eplerenonem a je podporována omezením přívodu soli [20].

Aldosteron má rovněž mnohočetný trofický účinek na myokard levé komory a buňky cévní stěny, vedoucí ve svých důsledcích spolu s myokardiální fibrózou k srdeční dilataci a dysfunkci. Echokardiograficky prokazatelná nižší ejekční frakce a frakční zkrácení po akutním infarktu myokardu se do 4 týdnů při léčbě eplerenonem normalizují. Také tento efekt je příznivě potencován omezením přívodem soli v dietě [15,21].

Aldosteron ovlivňuje také sympatoadrenální aktivitu, a to dvojím mechanismem. Přes centrální nervový systém zvyšuje sympatickou a snižuje parasympatickou aktivitu. Na periférii pak aldosteron blokuje vychytávání noradrenalinu v srdci, a zvyšuje tak pohotovost k arytmiím a náhlé srdeční smrti. Léčba blokátory MR, např. spironolaktonem, tento efekt blokuje. Klinicky se to projeví snížením srdeční frekvence, zvýšením pulzové variability a disperze QT intervalu [22]. U hypertoniků léčených spironolaktonem dochází k redukci sympatoneuronální aktivity, přispívající k antiarytmogennímu efektu léčby.

Tab. 2. Proarytmogenní účinky aldosteronu.

- iontová dysbalance (deplece K^+ , Mg^{++})
- endoteliální dysfunkce
- změny hemodynamiky s poklesem koronárního průtoku
- zvýšení sympatoadrenální a snížení parasympatické aktivity
- oxidativní stres
- fibrózní změny
- náhlá srdeční smrt při AIM
- významný příznivý efekt antagonistů MR v akutní fázi IM (Eplerenon)

Aldosteronu se přičítá i proarytmogenní účinek, mající řadu příčin, shrnutých přehledně v tab. 2. Komplexní příznivé účinky blokátorů MR spiro-lak-tonu a eplerenonu ve studiích RALES a EPHE-SUS se klinicky projevíly poklesem výskytu náhlé srdeční smrti a obecně příznivému účinku eplerenonu u AIM [23]. Na rozdíl od duální blokády ACEI a blokátory receptorů AT_1R přidání blokátorů receptorů aldosteronu k běžné péči, včetně léčby ACEI, prodlužuje signifikantně dobu přežití. Pokles mortality o 25 % v posledních dvou metaanalýzách hovoří ve prospěch přidání blokátorů aldoste-

ronu spíše než blokátorů AT_1 receptorů [24].

Blokáda MR snižuje vazokonstrikční tonus, a tím také TK. Snížení rizika KV příhod je vyšší, než by odpovídalo jen snížení TK. V experimentu na potkanech eplerenon omezuje cévní apoptózu nezávisle na změnách TK. Další mnohočetné předpokládané mechanismy příznivého vlivu blokátorů MR na kardiovaskulární systém jsou shrnuty na tab. 3.

Početná populace pacientů s hypertenzí, diabetes mellitus a koronární nemocí léčená ACEI/ARBs a beta-blokátory, u kterých došlo k vývoji srdečního selhání i přes zavedenou léčbu těmito léky, vyvolávají závažnou otázku týkající se současné léčby pacientů se srdečním selháním, pokud jde o dostatečnost dávky neurohumorálních blokátorů, vývoje infarktu myokardu a myokardiálního jizvení nebo vývoj určité formy tolerance (aldosterone escape) [25].

Závěr

Z prezentovaného přehledu o tkáňovém účinku aldosteronu a vlivu podávání jeho blokátorů vyplývají i nové poznatky o distribuci aldosteronu a MR ve tkáních a z nich i nový pohled na úlohu aldosteronu za fyziologických i patologických situací. Aldosteron ve fyziologických koncentracích je nutný k udržení tlakové a volumové homeostázy, avšak nepřiměřeně vysoké koncentrace aldosteronu se svým pleiotropním tkáňovým účinkem mohou uplatňovat jako endogenní KV toxin na vzniku akutní dysfunkce LK srdeční u akutního infarktu myokardu, u chronického srdečního selhání, při poruchách srdečního rytmu a dále u hypertenze, především hypertenze rezistentní na běžnou kombinační léčbu. Poznatky o příznivém účinku blokátorů receptorů aldosteronu dávají předpoklady pro jejich mnohem širší využití v blízké budoucnosti.

Práce podpořena grantem MZ ČR číslo MZO 00064165.

Literatura

1. Vonend O, Quack I, Rump LC. Aldosterone und Hypertonie. Wien Klin Wochenschr 2010; 122: 65–74.
2. Gordon RD. Primary aldosteronism – actual epidemics or false alarm? Arq Bras Endocrinol Metab 2004; 48: 666–673.
3. Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Endocrine Society. Case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 9: 3266–3281.
4. Widimský jr. J. Primární hyperaldosteronismus: epidemie anebo jen častá příčina sekundární hypertenze. Cor Vasa 2008; 50: 366–367.
5. Štrauch B, Zelinka T, Widimský jr. J et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. J Hum Hypertens 2003; 17: 349–352.
6. Miliez P, Girard X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary hyperaldosteronism. J Am J Coll Cardiol 2005; 45: 1243–1248.
7. Stehr CB, Mellado R, Ocaranza MP et al. Increase levels of oxidative stress, subclinical inflammation and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. J Hypertens 2010; 28: 2120–2126.
8. Rossi GP, DiBello V, Ganzaroli C et al. Excess of aldosterone is associated with alterations of myocardial textures in primary aldosteronism Hypertension 2002; 40: 523–526.
9. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709–717.
10. 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.
11. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. Cardiovasc Res 2004; 61: 663–670.
12. Chai W, Danser AH. Why are mineralocorticoid receptor antagonists cardioprotective? Naunyn-Schmiedberg Arch Pharmacol 2006; 374: 153–162.
13. Barbato JC, Rashid S, Mulrow PJ et al. Mechanisms for aldosterone and spironolactone-induced positive inotropic action in the rat heart. Hypertension 2004; 44: 751–757.
14. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. Endocr Rev 2005; 26: 313–321.

Tab. 3. Předpokládané nebo prokázané mechanismy příznivého vlivu blokátorů mineralokortikoidních receptorů (MR) na kardiovaskulární systém.

- snížení TK
- zlepšení endoteliální dysfunkce
- snížení aktivace metaloproteináz a myokardiální fibrózy
- zlepšení funkce myokardu, remodelace myokardu
- snížení vystupňované apoptózy
- omezení deplece kalia a magnezia
- snížení přímého vlivu aldosteronu na centrální SNS
- zvýšené vychytávání, metabolismus a inaktivace katecholaminů v myokardu
- úprava snížené parasympatické aktivity
- antiarytmogenní efekt

15. Urabe A, Izumi T, Abe Y et al. Effects of eplerenone and salt intake on left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *Hypertens Res* 2006; 29: 627–634.
 16. Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 486–492.
 17. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007; 25: 25–35.
 18. Büsenmaker E, Hillebrand U, Hausberg K et al. Pathogenesis of hypertension: Interactions among sodium, potassium and aldosterone. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1111–1123.
 19. Tomaschitz A, Maerz W, Pilz S et al. Aldosterone/renin ratio determines peripheral and central blood pressure values over

a broad range. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2171–2178.

20. Hillebrand U, Schillers H, Rietthmüller K et al. Dose-dependent endothelial cell growth and stiffening by aldosterone: endothelial protection by eplerenone. *J Hypertens* 2007; 25: 639–647.

21. Shah NC, Pringle S, Struthers A. Aldosterone blockade over and above ACE-Inhibitors in patients with coronary artery disease but without heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 20–30.

22. Wray DW, Supiano MA. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension. *Hypertension* 2010; 55: 1217–1223.

23. Anand K, Mooss AN, Mohiuddin SM. Aldosterone inhibition reduces the risk

of sudden cardiac death in patients with heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006; 7: 15–19.

24. Ezekowitz JA, McAlister FS. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systemic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 469–477.

25. Struthers AD. The clinical implications of aldosterone escape in congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 539–545.

26. Struthers AD. Aldosterone blockade in cardiovascular disease. *Heart* 2004; 90: 1229–1234.

prof. MUDr. Karel Horký, DrSc.

www.vfn.cz

e-mail: khork@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 5. 10. 2011

www.kardiologickarevue.cz