

# Spironolakton v terapii srdečního selhání a rezistentní arteriální hypertenze

**Filip Málek**

Kardiologická klinika 1. lékařské fakulty UK a Nemocnice Na Homolce, Praha

Chronické srdeční selhání je klinický syndrom, který je charakterizován stoupající prevalencí a nepříznivou prognózou. Rezistentní arteriální hypertenze významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod a úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Jak srdeční selhání, tak rezistentní arteriální hypertenze jsou spojeny se sekundárním hyperaldosteronismem. Spironolakton blokuje nepříznivé účinky aldosteronu na úrovni jeho receptorů. Jeho účinnost v indikacích srdečního selhání a rezistentní arteriální hypertenze je podpořena vědeckými poznatky, rovněž má oporu v doporučeních odborných společností. Spironolakton snižuje mortalitu a morbiditu pacientů s chronickým srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí. Během průměrné doby sledování 24 měsíců došlo ke snížení rizika úmrtí z jakékoli příčiny o 30 % (relativní riziko 0,70,  $p < 0,001$ ). Léčba spironolaktonem byla ve srovnání s placebem spojena i se snížením rizika hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání o 35 % (relativní riziko 0,65,  $p < 0,001$ ) a vedla k symptomatickému zlepšení podle funkční třídy NYHA. Randomizované studie také prokázaly jeho účinnost ve snížení krevního tlaku u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí.

**Klíčová slova:** spironolakton, aldosteron, srdeční selhání, rezistentní hypertenze.

## Spironolactone in the treatment of heart failure and resistant arterial hypertension

Chronic heart failure is clinical syndrome characterised by increasing prevalence and unfavorable prognosis. Resistant arterial hypertension increases the risk of cardiovascular events and the risk of death from cardiovascular causes. Both heart failure and resistant arterial hypertension are associated with secondary hyperaldosteronism. Spironolactone blocks the adverse effects of aldosterone on the level of its receptors. Its efficacy in the indications of heart failure and resistant arterial hypertension is supported by scientific findings, it is also supported by the guidelines from professional societies. Spironolactone reduces mortality and morbidity of patients with heart failure and reduced ejection fraction. During a median follow-up of 24 months, there was a 30% reduction in the risk of death from any cause (relative risk 0.70,  $p < 0.001$ ). Spironolactone treatment was also associated with a 35% reduction in the risk of hospitalization for worsening heart failure compared with placebo (relative risk 0.65,  $p < 0.001$ ) and resulted in symptomatic improvement according to NYHA functional class.

Randomized trials have shown its effectiveness in lowering of blood pressure in patients with resistant arterial hypertension.

**Key words:** spironolactone, aldosterone, heart failure, resistant arterial hypertension.

## Úvod

Chronické srdeční selhání a rezistentní arteriální hypertenze jsou stavy spojené s nadměrnou aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Aktivaci RAAS je možné inhibovat na úrovni angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) pomocí inhibitorů ACE nebo na úrovni AT1 receptoru pro angiotenzin II pomocí blokátorů tohoto receptoru (sartany). Navzdory farmakologické inhibici na těchto dvou úrovních pře-

trvá zvýšená aktivace aldosteronu díky jak zvýšené produkci, tak díky snížené degradaci. Logickým krokem je pak blokáda efektu aldosteronu na úrovni jeho receptorů. Antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) jsou efektivní u kardiovaskulárních klinických syndromů, které jsou spojeny s nadměrnou aktivací aldosteronu, tedy tzv. sekundárním hyperaldosteronismem. Příznivý efekt MRA byl prokázán u pacientů s chronickým srdečním selháním, po infarktu myokardu komplikova-

ném srdečním selháním a srdeční dysfunkcí, u arteriální hypertenze a u chronického onemocnění ledvin s albuminurií (1, 2). Příznivý efekt MRA je dán zřejmě tím, že mineralokortikoidní receptory jsou přítomny nejen v epitelálních buňkách renálních tubulů, ale také v myokardu, cévních stěně, endotelu, makrofázích, ve střevech a v oku.

Spironolakton je dlouhodobě prověřený lék ze skupiny MRA s dlouhou klinickou zkušeností. Jde o steroidní neselektivní MRA s mírnou afinitou k receptorům pro progesteron a androgeny a je indikován v léčbě srdečního selhání, rezistentní arteriální hypertenze, v terapii primárního hyperaldosteronismu a v léčbě otoků u pacientů s jaterní cirhózou. Spironolakton je v ČR dostupný pouze ve formě perorálních tablet.

Primárním mechanismem účinku je kompetitivní blokáda aldosteronového receptoru v distálním tubulu, kde za normálních okolností probíhá aldosteronem řízená výměna sodíku a draslíku. Tímto mechanismem zvyšuje vylučování vody a sodíku a zadržuje draslík, a to v závislosti na dávce.

Díky zvýšené exkreci sodíku působí jako diuretikum a antihypertenzivum, což je přínosné u stavů spojených se sekundárním hyperaldosteronismem, jako je srdeční selhání a arteriální hypertenze.

Absorpce spironolaktonu dosahuje 80–90 % nezávisle na příjmu potravy a v játrech je extenzivně metabolizován na aktivní metabolity: kanreonát a metabolity s obsahem síry, které mají poločas 14 až 17 hodin. Natriuretický efekt spironolaktonu je v dávkách od 25 mg výše, vrcholí za 12–24 hodin a klesá za 48–72 hodin. Vrcholová koncentrace spironolaktonu v krvi po jedné dávce je za 1–2 hodiny a u metabolitů za 2–4 hodiny (3, 4).

Spironolakton je obvykle dobře snášen. Mírný vzestup koncentrace kaliumu a kreatininu se vyskytuje často, ale riziko život ohrožující hyperkalemie nebo renálního poškození nebylo ve velkých randomizovaných klinických studiích vyšší než v placebové skupině. Odborné společnosti doporučují, stejně jako u dalších MRA, monitoraci funkce ledvin a koncentrace elektrolytů v průběhu léčby. Zahájení léčby je kontraindikováno při koncentraci kaliumu větší nebo rovno 5,5 mmol/l a při odhadované glomerulární filtraci (eGFR – estimated glomerular filtration rate) menší než 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kontraindikací pro terapii spironolaktonem je kromě hyperkalemie a těžké renální insuficience také akutní renální selhání, gravidita a alergie na účinnou látku.

V průběhu léčby se mohou objevit nežádoucí hormonální účinky, které jsou způsobeny částečnou afinitou k receptorům pohlavních hormonů: mastodynie, gynekomastie, snížení libida, erektilní dysfunkce u mužů a dysmenorrhea u fertilních žen. Tyto účinky se objevují v závislosti na dávce a délce trvání léčby a jsou reverzibilní. Po snížení dávky mohou zcela odeznít. V případech přetrvávajících obtíží lze terapii změnit na selektivní blokátor aldosteronu eplerenon.

Z dalších MRA se v klinické praxi používají steroidní selektivní MRA eplerenon (srdeční selhání, primární hyperaldosteronismus při intoleranci spironolaktonu) a nesteroidní selektivní MRA finerenon (chronické onemocnění ledvin s albuminurií u pacientů s diabetes mellitus 2. typu).

## Spironolakton v terapii srdečního selhání

Spironolakton je hlavní zástupce antagonistů mineralokortikoidních receptorů a patří do základní skupiny léků pro léčbu srdečního selhání

se sníženou ejekční frakcí (HFREF, ejekční frakce levé komory  $\leq 40\%$ ). Na základě Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti z roku 2021 je spironolakton doporučen v první linii farmakoterapie s cílem snížit riziko úmrtí a hospitalizace (1). Může být také zváženo v terapii srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí (HFmrEF, ejekční frakce levé komory 41–49 %) (2). Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti 2021 definují skupinu základních léků pro všechny pacienty s HFREF v první linii. Mezi základní skupiny patří blokátory systému renin-angiotenzin: inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzinu (ACEI), antagonisté receptoru angiotenzinu II a inhibitory neprilysinu (ARNI), betablokátory (BB), antagonisté mineralokortikoidních receptorů (MRA) a inhibitory sodíko-glukózového ko-transporteru 2 (SGLT2). V algoritmu léčby HFREF jsou tyto základní lékové skupiny postaveny na stejnou úroveň. Při zahájení terapie je cílem dosáhnout kombinace čtyř základních skupin u všech pacientů s HFREF. Tento princip moderní léčby je nový a vychází z vědeckých poznatků. Spironolakton je zařazen do první linie léčby HFREF s cílem snížit mortalitu a riziko hospitalizace pro srdeční selhání. U pacientů se srdečním selháním se po určité době rozvíjí tzv. sekundární hyperaldosteronismus. A to navzdory terapii inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II, které produkci aldosteronu inhibují. Kromě zvýšené produkce aldosteronu při aktivaci systému RAAS je příčinou sekundárního hyperaldosteronismu také snížená degradace aldosteronu v játrech následkem kongesce a hypoperfúze jater se snížením metabolických funkcí. Zvýšená koncentrace aldosteronu v cirkulaci a lokálně ve tkáních je spojená s nepříznivými jevy. Kromě retence sodíku a vody má aldosteron proproliferativní a profibrotický potenciál. V myokardu dochází k apoptóze kardiomyocytů a k akceleraci procesu myofibrózy. Rozvoj srdeční remodelace je spojen se zhoršením systolické i diastolické funkce levé komory a s progresí srdečního selhání. Přítomnost myokardiální fibrózy zvyšuje riziko arytmií a riziko náhlé arytmiické smrti. Blokáda efektu aldosteronu na úrovni receptoru je schopna tyto nepříznivé jevy omezit a zpomalit.

Vyhodnocení účinnosti spironolaktonu v léčbě chronického srdečního selhání bylo předmětem randomizované placebem kontrolované klinické studie RALES (5). Cílem studie RALES bylo zjistit, zda podávání neselektivního antagonisty aldosteronu spironolaktonu povede u pacientů s chronickým srdečním selháním a pokročilými symptomy NYHA III a IV ke snížení rizika úmrtí z jakékoli příčiny a ke snížení rizika hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání. Do studie bylo zařazeno 1 663 pacientů, a z toho bylo 822 nemocných randomizováno k podávání 25 mg spironolaktonu denně a 841 nemocným bylo podáváno placebo. Konkomitantní terapie zahrnovala kličkové diuretikum (100 %), inhibitor enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI, > 90 %) a digoxin (> 70 %). Malé procento nemocných bylo léčeno betablokátozem (10 % v placebové a 11 % v aktivně léčené skupině), což je dáno tím, že v době realizace studie RALES jsme ještě neměli dostatečnou evidenci o prospěšnosti betablokátorů v léčbě srdečního selhání. Studie byla přerušena pro příznivý efekt spironolaktonu na mortalitu a morbiditu, kdy během průměrné doby sledování 24 měsíců došlo ke snížení rizika úmrtí z jakékoli příčiny o 30 % (relativní riziko 0,70,  $p < 0,001$ ). Bylo příznivě ovlivněno riziko jak úmrtí na zhoršení srdečního selhání,

tak i riziko úmrtí na náhlou srdeční smrt. Léčba spironolaktonem byla ve srovnání s placebem spojena i se snížením rizika hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání o 35 % (relativní riziko 0,65,  $p < 0,001$ ). Léčba spironolaktonem vedla k symptomatickému zlepšení podle funkční třídy NYHA. Současně byla spojena s vyšším výskytem gynekomastie nebo bolestí prsou u mužů (10 % při léčbě spironolaktonem vs. 1 % při placebu;  $p < 0,001$ ). Výskyt klinicky významné hyperkalemie nebyl mezi spironolaktonem a placebem rozdílný.

V Doporučeních pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání Evropské kardiologické společnosti 2021 může být spironolakton zvažován pro léčbu srdečního selhání s mírně sníženou ejekční frakcí levé komory (HFmrEF, EF 41–49 %) s cílem snížit riziko úmrtí a hospitalizace. Doporučení pro tuto skupinu pacientů vychází z výsledků studie TOPCAT.

Studie TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) byla randomizovaná dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 3 445 pacientů se symptomatickým srdečním selháním a EF LK  $\geq 45$  %. Pacienti dostávali spironolakton v dávce 15 až 45 mg denně, nebo placebo. Primárním sledovaným cílovým ukazatelem bylo úmrtí z kardiovaskulárních příčin, srdeční zástava nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Rozdíly mezi spironolaktonem a placebem nebyly v primárním sledovaném ukazateli statisticky významné (snížení relativního rizika o 11 %, hazard ratio 0,89;  $p = 0,14$ ). Podávání tohoto přípravku však vedlo ke statisticky významnému snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání (snížení relativního rizika o 17 %, HR 0,83;  $p = 0,04$ ). Terapie byla dále spojena se zvýšeným rizikem hyperkalemie a současně se sníženým rizikem hypokalemie. Ve výskytu závažných nežádoucích účinků však mezi oběma skupinami nebyl zjištěn rozdíl (6).

U pacientů se srdečním selháním HFrEF je cílem léčby spironolaktonem zlepšení symptomů, snížení rizika hospitalizace a rizika úmrtí. U pacientů s HFmrEF může být zvažován s cílem snížit riziko hospitalizace. U pacientů se srdečním selháním a zachovalou ejekční frakcí levé komory (HFpEF, EF LK  $\geq 50$  %) nemáme jednoznačnou evidenci o prospěšnosti spironolaktonu. U těchto pacientů však může být spironolakton použit v jiné indikaci, například v případě rezistentní hypertenze, při otocích s nedostatečnou odpovědí na diuretickou terapii a u pacientů s hypokalemií.

Použití spironolaktonu podle fenotypu srdečního selhání ukazuje tabulka 1.

Zahajovací dávka spironolaktonu v indikaci srdečního selhání je 25 mg denně, cílová dávka 50 mg denně. Před zahájením léčby je doporučeno provést laboratorní kontrolu renálních parametrů a kalemie. Začíná se vždy zahajovací dávkou s titrací po čtyřech až osmi týdnech léčby. Po zahájení terapie nebo titraci dávky je doporučeno provést laboratorní kontrolu za týden až za čtyři týdny, pak po dvou a třech měsících a poté třikrát ročně. V případě vzestupu kalemie nad 5,5 mmol/l nebo při poklesu eGFR  $< 30$  ml/min je doporučeno snížit dávku o 50 % a provést časnou laboratorní kontrolu. Při zvýšení kalemie nad 6,0 mmol/l nebo při poklesu eGFR  $< 20$  ml/min je nezbytné léčbu spironolaktonem přerušit. Významná hyperkalemie nad 6,0 mmol/l se v klinických studiích vyskytovala vzácně, v klinické praxi se však může

objevit častěji. Naproti tomu vyšší normální koncentrace draslíku v krvi je žádoucí (4,5–5,0 mmol/l).

## Spironolakton v terapii rezistentní arteriální hypertenze

Rezistentní arteriální hypertenze je definována jako stav, kdy trojkombinace antihypertenziv zahrnující diuretikum nevede k dosažení cílové hodnoty krevního tlaku a léky jsou podávány v maximální tolerované dávce. Ideální trojkombinace by měla kromě diuretika zahrnovat blokátor renin-angiotenzinového systému (RAS inhibitor –inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu nebo antagonistu receptoru angiotenzinu II) a dlouhodobě působící blokátor kalciového kanálu dihydropyridinového typu (BKK). Diagnóza rezistentní hypertenze může být stanovena až po vyloučení pseudorezistence a sekundární hypertenze (7). Pseudorezistence může být způsobena řadou faktorů, například fenoménem bílého pláště u pacienta již léčeného pro hypertenzi. Nedostatečná léčba, tedy inercie neboli setrvačnost v léčbě, neochota léčbu měnit, to jsou faktory na straně lékaře. Chybné měření krevního tlaku při nesprávné metodice měření a špatná adherence k léčbě jsou faktory na straně pacienta. K vyloučení fenoménu bílého pláště postačuje obvykle 24hodinová ambulantní monitorace krevního tlaku. K vyloučení pseudorezistence je někdy nutné odeslat pacienta do specializovaného centra s možností stanovení hladin antihypertenziv při podezření na nízkou adherenci k léčbě. Pacient, který je vyšetřován pro rezistentní hypertenzi, má mít vyloučenou sekundární příčinu hypertenze. Nejčastější příčinou je primární hyperaldosteronismus, který bývá odhalen až u 20 % pacientů s rezistentní hypertenzí (8).

Léčba rezistentní hypertenze vychází z patofyziologických poznatků, podle kterých je příčinou rezistence k farmakoterapii zahrnující blokátor systému renin-angiotenzin (RAS), BKK a diuretikum (thiazidové nebo thiazidům podobné, přetrvávající hypervolemie a zvýšená produkce aldosteronu, která ještě nespĺňuje kritéria primárního hyperaldosteronismu. Zvýšená produkce aldosteronu je typická pro pacienty s nadváhou a obezitou. Existuje pozitivní korelace mezi hmotností a koncentrací aldosteronu u mužů a žen. Nadměrná adipozita s akumulací tukové tkáně v oblasti břicha zejména u mužů je spojena se zvýšenou produkcí aldosteronu. Ukazuje se, že adipocyty zejména v abdominální oblasti jsou hormonálně aktivní a uvolňují látky, které stimulují sekreci aldosteronu z nadledvin (9).

**Tab. 1.** Použití spironolaktonu u srdečního selhání podle fenotypu

Fenotyp	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
EF LK	$\leq 40$ %	41–49 %	$\geq 50$ %
Použití spironolaktonu	Jednoznačně doporučeno. Snížení rizika úmrtí. Snížení rizika hospitalizace.	Použití může být zvažováno. Snížení rizika hospitalizace.	Bez doporučení.

EF LK – ejekční frakce levé komory; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction (srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí); HFmrEF – heart failure with mildly reduced ejection fraction (srdeční selhání s mírně sníženou ejekční frakcí); HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction (srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí levé komory)

Použití antagonisty receptoru aldosteronu spironolaktonu v léčbě rezistentní esenciální arteriální hypertenze bylo předmětem řady klinických studií a má oporu v doporučeních odborných společností. Klinické randomizované studie a jejich metaanalýzy prokázaly příznivý efekt na snížení krevního tlaku v ordinaci a při 24hodinové ambulantní monitoraci krevního tlaku u pacientů s rezistentní hypertenzí ve srovnání s placebem (10, 11). Spironolakton měl větší dopad na snížení krevního tlaku také ve srovnání s betablokátozem bisoprololem a alfablokátorem doxazosinem (12).

Přidání spironolaktonu k léčbě u hyperteniků se syndromem obstrukční spánkové apnoe (OSA) vedl ke snížení počtu epizod spánkové apnoe až o 50 % (9). Syndrom OSA je přítomen až u 90 % pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí, zejména u mužů. Syndrom OSA a rezistentní hypertenze mají společné patofyziologické mechanismy. Zvýšená produkce aldosteronu vede k retenci tekutin také v oblasti faryngu.

Spironolakton je doporučen jako čtvrté antihypertenzivum v obvyklé dávce 25 mg denně (7, 13, 14). Tato dávka je účinná a je spojena

s minimem nežádoucích účinků. Léčba předpokládá přijatelnou funkci ledvin, klinické studie zahrnovaly pacienty s odhadem glomerulární filtrace > 45 ml/min. Jsou nezbytné kontroly kalemie a renálních parametrů po zahájení a v průběhu terapie.

## Závěr

Spironolakton, jako hlavní představitel antagonistů mineralokortikoidních receptorů (MRA), patří mezi základní léky v léčbě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí. U těchto pacientů významně snižuje riziko úmrtí z jakékoli příčiny i riziko hospitalizace pro srdeční selhání a přispívá ke zlepšení klinického stavu, včetně zlepšení funkční třídy NYHA.

Odborné společnosti jej doporučují v první linii léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí s cílem snížit mortalitu a počet hospitalizací, a dále ve čtvrté linii léčby rezistentní hypertenze. Zvážen může být také u pacientů s mírně sníženou ejekční frakcí.

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG 240501. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

## LITERATURA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023(00):1-13.
- Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effect on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev*. 2005;10(1):23-9.
- Málek F, Špaček R. Blokáda receptoru aldosteronu v terapii chronického srdečního selhání. *Cor Vasa*. 2002;44:32-36.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Engl J Med*. 1999;341(10):709-717.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assman SF, et al. for the TOPCAT Investigators Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-92.
- Widimský J, Filipovský J, Ceral J, et al. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*. 2022;12(Suppl 2):1-25.
- Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of Resistant and Refractory Hypertension. *Circ Res*. 2019;124:1061-1070.
- Huby AC, Antonova G, Groenendyk J, Gomez-Sanchez CE, et al. Adipocyte-derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and fibrosis. *Circulation* 2015;132:2134-2145.
- Václavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of Spironolactone in Patients With Resistant Arterial Hypertension (ASPIRANT). *Hypertension*. 2011;57:1069-1075.
- Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2017;233:113-117.
- Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2023;41:1874-2071.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *European Heart Journal*. 2024(00):1-107. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>.

# INZERCE