

# Stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i diuretyków w leczeniu hipotensyjnym w praktyce polskich lekarzy – raport końcowy z badania ankietowego ALMONDS

Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics in antihypertensive therapy advised by Polish medical doctors – a final report from questionnaire ALMONDS study

**Prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak<sup>1</sup>**

**Lek. Aleksandra Gąsecka<sup>1</sup>**

**Mgr Marcin Lewandowski<sup>2</sup>**

**Lek. Anna E. Płatek<sup>1</sup>**

**Dr hab. n. med. Filip M. Szymański<sup>1</sup>**

**Prof. dr hab. n. med. Beata Woźakowska-Kapłon<sup>3</sup>**

**Prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

<sup>2</sup> Szkoła Biznesu, Politechnika Warszawska  
Opiekun naukowy: dr hab. n. med. Marcin Czech, prof. PW

<sup>3</sup> I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Beata Woźakowska-Kapłon

<sup>4</sup> Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski

## STRESZCZENIE

**Wprowadzenie:** W badaniach klinicznych potwierdzono poprawę rokowania podczas stosowania ramiprilu i perindoprilu u osób z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zofenoprilu u chorych po ostrym zawale serca. Obserwacje te zrewolucjonizowały pozycję inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) w leczeniu nadciśnienia tętniczego (NT). Diuretyki tradycyjnie uważano za leki niekorzystnie wpływające na parametry gospodarki cukrowo-lipidowej. Neutralność metaboliczna i dobra tolerancja nowszych preparatów zmieniły ten pogląd. Obserwowane korzyści dotyczą jednak tylko wybranych preparatów w obrębie grup, dowodząc ich wyższości nad innymi.

**Cel pracy:** Celem ankietowego badania ALMONDS była identyfikacja postaw polskich lekarzy wobec nowych leków stosowanych w terapii NT, ze szczególnym uwzględnieniem opinii na temat efektu klasy w obrębie leków hipotensyjnych.

**Materiał i metody:** Badanie zostało przeprowadzone w formie wystandaryzowanej ankiety, którą wypełniło 784 lekarzy specjalistów lub specjalizujących się w kardiologii, internie, medycynie rodzinnej i diabetologii. Forma listowna i anonimowość kwestionariusza ankietowego pozwoliły zmaksymalizować wiarygodność uzyskanego materiału.

**Wyniki:** Za inhibitor ACE, którego stosowanie zmniejsza śmiertelność i chorobowość sercowo-naczyniową, większość uczestników badania uznała zofenopril (łącznie 83,5% kobiet, 79,1% mężczyzn). Najczęściej cytowanym badaniem, w którym wykazano brak efektu klasy w grupie inhibitorów ACE, było badanie SMILE-4, porównujące zofenopril z ramiprilem (74,2% kobiet, 70,5% mężczyzn). Odnosząc się do kwestii terapii skojarzonej inhibitorem ACE i sartanem, większość ankietowanych była przekonana o szkodliwości takiego połączenia (50,9% kobiet, 48,8% mężczyzn). Wśród leków moczopędnych stosowanych w leczeniu NT najczęściej deklarowano wybór diuretyku tiazydopodobnego (38,7% kobiet, 41,2% mężczyzn). W NT opornym przy wyborze leku moczopędnego najchętniej sięgano po torasemid (58,2% kobiet, 55,7% mężczyzn) i indapamid (19,3% kobiet, 18,1% mężczyzn). Spośród nowych diuretyków największe perspektywy w terapii hipotensyjnej uczestnicy badania widzieli dla torasemidu w różnych dawkach (67,2% kobiet, 61,5% mężczyzn). Większość badanych deklarowała przekonanie o wyższości torasemidu nad furosemidem w obrębie klasy diuretyków pętlowych (89,5% kobiet, 89,2% mężczyzn).

**Wnioski:** Wyniki badania wskazują na istnienie preferencji dotyczących wyboru konkretnych preparatów w terapii NT w gronie polskich specjalistów. Wśród inhibitorów ACE preferowane przez ankietowanych były zofenopril i ramipril, a wśród diuretyków – torasemid i indapamid. Stanowisko to pozostaje w dużej mierze spójne z wytycznymi PTNT 2015.

## SŁOWA KLUCZOWE

nadciśnienie tętnicze, inhibitory konwertazy angiotensyny, diuretyki, wytyczne, ankiety w opiece zdrowotnej

## ABSTRACT

**Introduction:** Data from clinical trials have demonstrated an improvement in long-term outcomes in subjects at high risk of cardiovascular events treated with ramipril and perindopril, as well as in patients with a history of acute myocardial infarction treated with zofenopril. These observations have revolutionized the position of angiotensin-converting enzyme (ACE) in anti-hypertensive therapy. Diuretics were commonly seen as medicaments that adversely influenced the metabolism of carbohydrates and lipids. Metabolic neutral and well-tolerated newer drugs within the class have changed this view. However, the observed benefits refer only to particular molecules within the class, thus indicating their superiority over other molecules.

**The aim of the study:** The aim of the questionnaire ALMONDS study was to identify the attitude of Polish medical professionals towards novel pharmacological agents used in the therapy of arterial hypertension. Especially, we sought to investigate the views regarding the class effect within antihypertensive agents.

**Materials and methods:** The study was conducted using the standardized survey, which was filled in by 784 medical doctors, who specialize in cardiology, internal medicine, primary health care and diabetology. All participants received the survey by post and remained anonymous, which allowed to maximize the reliability of collected data.

**Results:** Among ACE inhibitors, zofenopril and ramipril were recognized as particularly beneficial in terms of cardiovascular mortality and morbidity (83.5% of women, 79.1% of men). The most frequently cited clinical trial that demonstrated lack of class effect within ACE inhibitors was SMILE-4 study, which compared zofenopril with ramipril (74.2% of women, 70.5% of men). The majority of study participants declared, that a combination of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists is harmful (50.9% of women, 48.8% of men). Among diuretics used in anti-hypertensive therapy, the majority of study participants chose thiazide-like diuretics (38.7% of women, 41.2% of men). In treatment of refractory hypertension, torasemid and indapamid were most frequently selected (58.2% of women, 55.7% of men and 19.3% of women, 18.1% of men, respectively). Among novel diuretics, the greatest future perspectives were declared for torasemid in different doses (67.2% of women, 61.5% of men). The majority of study participants admitted that torasemid is superior to furosemide within the class of loop diuretics (89.5% of women, 89.2% of men).

**Conclusions:** The results of the study indicate that Polish medical specialists have clear preferences regarding the choice of specific pharmacological agents within the groups in treatment of hypertension. Among ACE inhibitors, zofenopril and ramipril were preferred, whereas among diuretics, torasemid and indapamid were the most frequently selected. This attitude remains coherent with the Guidelines of Polish Society of Arterial Hypertension, 2015.

## KEY WORDS

arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, guidelines, health care surveys

## WSTĘP

Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) zajmują szczególne miejsce we współczesnej farmakoterapii hipotensyjnej. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) preparaty należące do tej grupy mają najszerszy wśród leków hipotensyjnych zakres wskazań dodatkowych [1]. Inhibitory ACE poprawiają rokowanie odległe u chorych z niewydolnością serca i u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w tym z nefropatią cukrzycową [2–4]. Ramipril i perindopril zmniejszają chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [5, 6], a zofenopril – u chorych po ostrym zawale serca powikłanym dysfunkcją lewej komory [7]. Dodatkowo preparaty te korzystnie wpływają na powikłania narządowe NT – wywołują regresję przerostu lewej komory serca, poprawiają funkcję śródbłonna naczyń i hamują postęp nefropatii [8]. Ze względu na wielokierunkowe działanie kardioprotekcyjne i wazoprotekcyjne inhibitory ACE są lekami pierwszego wyboru także u pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych, z zespołem metabolicznym czy dną moczanową [1].

Diuretyki tiazydowe są podstawowymi lekami stosowanymi w terapii NT u osób w wieku podeszłym i w grupie pacjentów z NT skurczowym, u których zmniejszają ryzyko udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca (ChNS) i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [9]. Zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 u chorych po 80. r.ż. terapię hipotensyjną powinno się rozpoczynać od stosowania długo działającego leku tiazydopodobnego – indapamidu, który jest preferowanym preparatem także w grupie pacjentów po udarze mózgu [1]. Diuretyki stanowią nieodłączny komponent terapii skojarzonej NT w przypadku współistniejącej niewydolności serca z objawami retencji płynów, jak również ważny element leczenia NT opornego na farmakoterapię [1].

Biorąc pod uwagę odmienne właściwości farmakokinetyczne molekuł z grupy inhibitorów ACE, a także odmienny mechanizm działania poszczególnych typów diuretyków, założenie równocześnie preparatów należących do tych klas (efekt klasy) wydaje się nieuzasadnione. Eksperti PTNT zwrócili uwagę na ten problem, zalecając w ogłoszonych w maju 2015 r. wytycznych dotyczących postępowania w NT indywidualizację terapii hipotensyjnej w zależności od wskazań dodatkowych. Wskazano również konkretne preparaty w obrębie grup, w przypadku których istnieją udokumentowane korzyści w zakresie redukcji chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych w szczególnych grupach chorych [1].

Opublikowana wcześniej wstępna analiza wyników badania ALMONDS (*Are ALL pills equal within the Major hypotensive Drug classeS?*) wykazała istnienie preferencji dotyczących konkretnych preparatów z grupy leków  $\beta$ -adrenolitycznych, wśród których szczególnie chętnie w leczeniu NT stosowano nebiwo-

lol i karwedilol, jak również z grupy antagonistów wapnia, wśród których coraz większą popularnością cieszyła się lerkandipina [10]. Niniejsze opracowanie ma na celu przedstawienie aktualnych trendów dotyczących stosowania inhibitorów ACE i diuretyków w terapii hipotensyjnej wśród polskich specjalistów.

## CEL PRACY

Celem badania ankietowego ALMONDS była identyfikacja postaw polskich lekarzy wobec nowych leków stosowanych w terapii NT. Szczególnie ważne było poznanie opinii polskich specjalistów w zakresie współczesnych zasad terapii hipotensyjnej, a zwłaszcza na temat efektu klasy w obrębie leków hipotensyjnych.

## MATERIAŁ I METODY

W celu przeprowadzenia badania zastosowano wystandaryzowaną technikę badawczą w postaci badania ankietowego. Narzędziem służącym do jego realizacji był wystandaryzowany kwestionariusz, który uczestniczący w badaniu lekarze otrzymali w formie listownej. Zawierał on pytania z odpowiedziami wielokrotnego wyboru, spośród których lekarz wybierał tę, którą uważał za najlepszą. Metoda ankiety indywidualnej umożliwiła badanym ustosunkowanie się do konkretnych pytań i zapewniła porównywalność otrzymanych wyników. Uzyskane w ten sposób odpowiedzi zostały zakodowane w elektronicznej bazie danych i ostatecznie zanalizowane ilościowo przy użyciu metod statystycznych [11].

Zaletą zastosowanej techniki badawczej było uniknięcie tzw. efektu ankietarskiego, polegającego na (celowym bądź niezamierzonym) wpływaniu ankietera/realizatora badania na treść udzielanych odpowiedzi, co podniosło wiarygodność uzyskanego materiału. Co więcej, technika ta zapewniła badanym anonimowość, co skłoniło ich do udzielania szczerych odpowiedzi. Zgodnie z Ustawą o ochronie danych osobowych uzyskane od badanych informacje zostały objęte tajemnicą i posłużyły jedynie do opracowania zbiorczych statystycznych zestawień, niezawierających żadnych danych pozwalających na zidentyfikowanie osoby wypełniającej ankietę.

O przeprowadzonym badaniu poinformowano Komisję Bioetyczną przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, która nie wniosła uwag co do treści ankiety ani do koncepcji realizacji badania.

Badanie realizowano od lipca do września 2015 r. na terenie całej Polski. Uczestniczyło w nim 784 lekarzy specjalizujących się w kardiologii, internie, diabetologii i medycynie rodzinnej. Wyniki badania postaw polskich lekarzy wobec nowych leków hipotensyjnych zaprezentowano z podziałem na płeć, wiek, miejsce pracy, specjalizację, doświadczenie zawodowe i ro-

dzaj pracy. W celu przedstawienia odpowiedzi specjalistów ze względu na miejsce ich pracy podzielono mapę Polski na 4 obszary, dokonując kongregacji określonych województw – zgodnie ze schematem zaprezentowanym na rycinie 1.

## WYNIKI

Charakterystykę demograficzną, geograficzną i zawodową badanej populacji przedstawiono w tabeli 1 oraz na rycinie 1.

### POGLĄDY UCZESTNIKÓW BADANIA DOTYCZĄCE INHIBITORÓW ACE W TERAPII HIPOTENSYJNEJ

Najbardziej cenioną cechą inhibitora ACE, typowaną przez ponad połowę uczestników badania (50,5% kobiet, 52% mężczyzn), w tym duży odsetek lekarzy < 29. r.ż. (69,4%), było całodobowe działanie leku. Inne deklarowane w ankiecie odpowiedzi obejmowały dostępność badań *head-to-head* w stosunku do innego inhibitora ACE (13,5% kobiet, 16,4% mężczyzn), posiadanie grupy sulfhydrylowej w budowie (16,0% kobiet, 14,8% mężczyzn) i lipofilność (tkankowość; 16,5% kobiet, 14,8% mężczyzn). Niewielki odsetek badanych wśród inhibitorów ACE cenił przede wszystkim leki hydrofilne (osoczowe; 3,5% kobiet, 2% mężczyzn). Najbardziej cenione cechy inhibitorów ACE w zależności od wieku uczestników badania przedstawiono na rycinie 2.

Za inhibitor ACE, którego stosowanie wiąże się z korzyściami dla chorego udowodnionymi jako zmniejszenie śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej, większość uczestników badania uznała zofenopril (49,5% kobiet, 46,9% mężczyzn),

TABELA 1

Charakterystyka badanej populacji lekarzy.	
<b>Płeć</b>	
mężczyźni	46%
kobiety	54%
<b>Wiek</b>	
< 29 lat	3,7%
30–45 lat	37,4%
46–60 lat	50,7%
> 61 lat	8,2%
<b>Specjalizacja</b>	
interna	46,2%
medycyna rodzinna	26,2%
kardiologia	25,8%
diabetologia	1,1%
<b>Doświadczenie zawodowe</b>	
do 10 lat	16,1%
10–20 lat	36,6%
> 20 lat	47,3%
<b>Rodzaj pracy</b>	
ambulatoryjna	74,6%
szpitalna	25,4%

ramipril (34,0% kobiet, 32,2% mężczyzn) lub perindopril (15,5% kobiet, 19,5% mężczyzn). Marginalny odsetek badanych deklarował wybór cilazaprilu (0,8% kobiet, 1,2% mężczyzn) lub chinaprilu (0,2% kobiet, 0,2% mężczyzn). Wybór zofenoprilu znacznie rzadziej deklarowali kardiolodzy (34,9%) w porównaniu z lekarzami innych specjalizacji (od 50% do 58,4%). Prefe-

RYCINA 1

Miejsce pracy biorących udział w badaniu lekarzy.



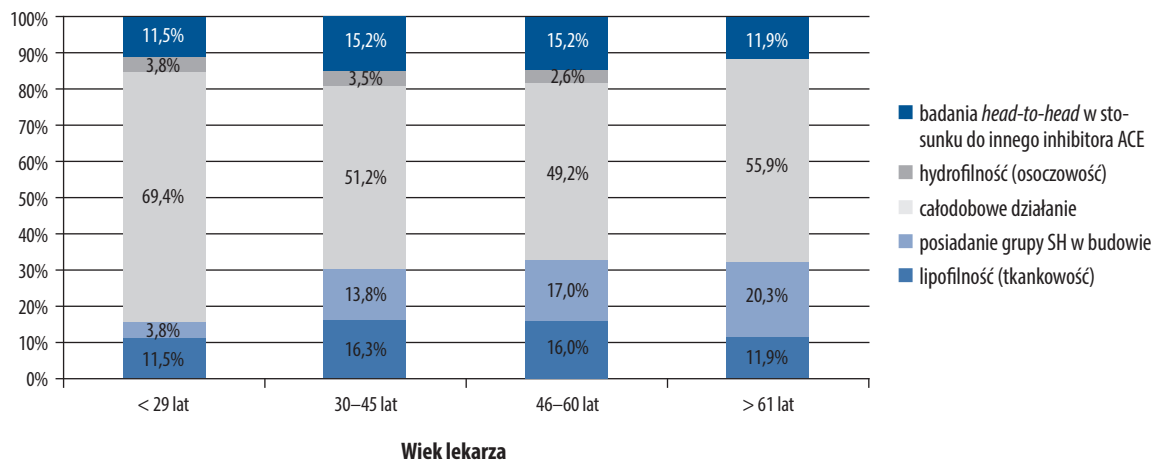
#### Województwa:

- śląskie – 15,6%
- wielkopolskie – 9,7%
- mazowieckie – 8,9%
- łódzkie – 7,9%
- lubelskie – 7,6%
- podkarpackie – 7,1%
- małopolskie – 6,9%
- świętokrzyskie – 5,7%
- dolnośląskie – 5,3%
- podlaskie – 4,8%
- pomorskie – 4,8%
- opolskie – 3,9%
- warmińsko-mazurskie – 3,6%
- zachodniopomorskie – 3,6%
- kujawsko-pomorskie – 3,0%
- lubuskie – 1,6%

## RYCINA 2

## Najbardziej cenione cechy inhibitorów ACE w zależności od wieku uczestników badania.

Spośród cech inhibitora ACE, które najbardziej cenią, na pierwszym miejscu wymienilibym:



rencje dotyczące wyboru inhibitora ACE o najkorzystniejszym wpływie na rokowanie w zależności od specjalizacji uczestników badania zobrazowano na rycinie 3.

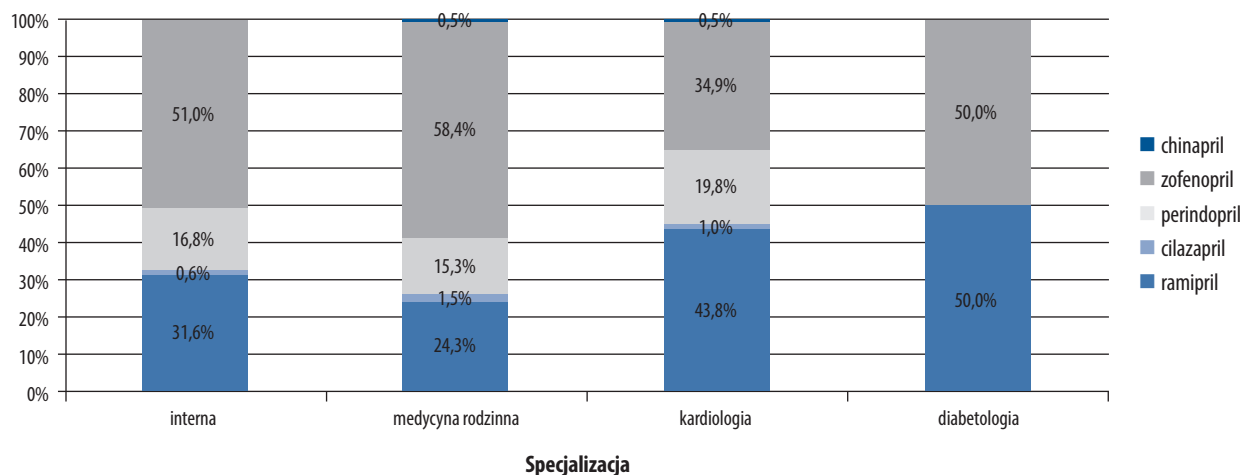
Za inhibitory ACE, które zostały bezpośrednio porównane w próbach klinicznych *head-to-head* i w przypadku których wykazano brak efektu klasy, prawie 3/4 badanych uznało zofenopril i ramipril, powołując się na wyniki badania SMILE-4 (*Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation 4 Study*; 74,2% kobiet, 70,5% mężczyzn). Inne, błędnie deklarowane w ankiecie odpowiedzi obejmowały przewagę perindo-

prilu nad enalaprilem w badaniu EUROPA (*Efficacy of Perindopril in Reduction of Cardiovascular Events Among Patients with Stable Coronary Artery Disease*; 10,4% kobiet, 8,6% mężczyzn), przewagę ramiprilu nad kaptoprilem w badaniu HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*; 8,4% kobiet, 11,3% mężczyzn) i przewagę perindoprilu nad lisinoprilem w badaniu CONSENSUS (*Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study*; 4,7% kobiet, 4,8% mężczyzn) – we wszystkich tych badaniach porównywano inhibitory ACE z placebo, a nie z innym inhibitorem ACE. Część uczestników badania sądziła,

## RYCINA 3

## Preferencje dotyczące wyboru inhibitora ACE o najkorzystniejszym wpływie na rokowanie w zależności od specjalizacji uczestników badania.

Za inhibitor ACE, którego stosowanie wiąże się z korzyściami dla chorego udowodnionymi jako zmniejszenie śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej (tzw. twarde punkty końcowe), uważam:





że badania *head-to-head* są w grupie inhibitorów ACE dopiero projektowane (2,3% kobiet, 4,8% mężczyzn).

Ponad 1/3 ankieterów uważała, że porównując poszczególne inhibitory ACE, wytyczne PTNT powinny uwzględniać wyniki badań *head-to-head* (32,3% kobiet, 35,2% mężczyzn) lub wyniki randomizowanych, kontrolowanych, zaślepionych badań klinicznych z wpływem tych leków na zdarzenia sercowo-naczyniowe (31,3% kobiet, 32,0% mężczyzn). Niepełna 1/5 lekarzy deklarowała, że wytyczne PTNT powinny ściśle wskazywać, które inhibitory ACE stosować w praktyce (20,1% kobiet, 16,4% mężczyzn). Pozostała część badanych twierdziła, że należy uwzględniać w największej mierze siłę działania hipotensyjnego poszczególnych inhibitorów ACE (12,0% kobiet, 11,7% mężczyzn) lub traktować wszystkie leki z grupy inhibitorów ACE tak samo, gdyż w obrębie tej grupy istnieje efekt klasy (4,3% kobiet, 4,7% mężczyzn).

Prawie połowa uczestników badania (50,9% kobiet, 48,8% mężczyzn), w tym zdecydowana większość diabetologów (87,5%), uznała, że inhibitor ACE i sartan nigdy nie powinny być stosowane łącznie. Znaczna część badanych deklarowała, że zdarza im się łączyć te leki, jednak tylko w przypadku dużego białkomoczu, po konsultacji nefrologicznej (18,4% kobiet, 23,1% mężczyzn) lub u niektórych chorych z NT opornym (20,1% kobiet, 22,2% mężczyzn). Część uczestniczących w badaniu lekarzy była zdania, że preparaty te stosowane razem zwiększają ryzyko uszkodzenia nerek i niektórych nowotworów (9,6% kobiet, 4,4% mężczyzn), natomiast marginalny odsetek twierdził, że leki te nie były badane prospektywnie przy łącznym podawaniu (1% kobiet, 1,5% mężczyzn). Zróżnicowanie poglądów dotyczących łącznego stosowania inhibitora ACE i sartanu w zależności od specjalizacji przedstawiono na rycinie 4.

## POSTAWY UCZESTNIKÓW BADANIA WOBEC DIURETYKÓW W LECZENIU NT

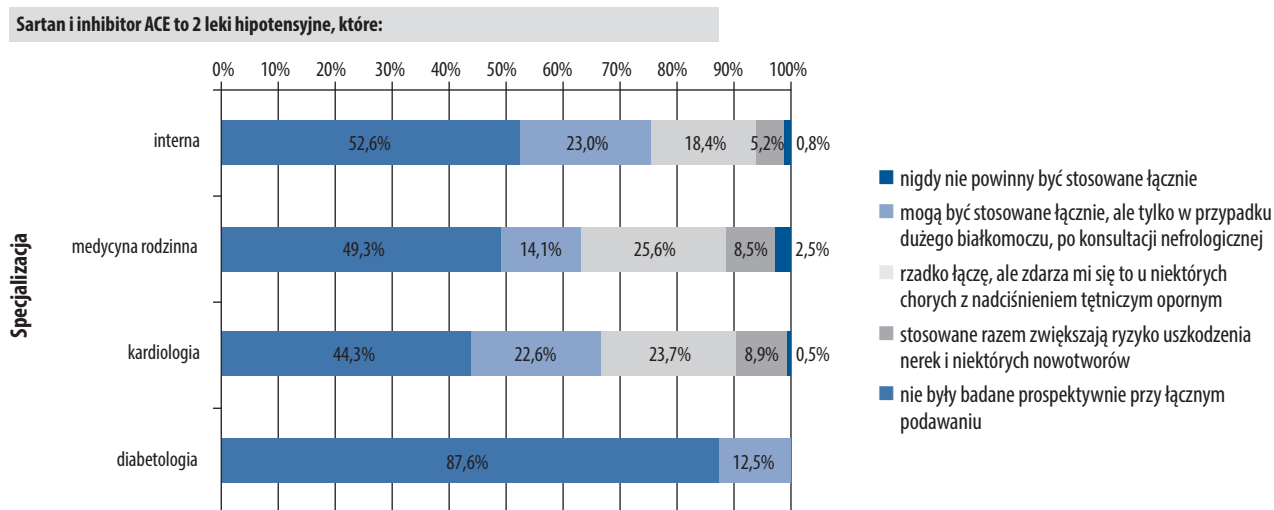
Wśród leków moczopędnych stosowanych w leczeniu NT najczęściej deklarowano wybór diuretyku tiazydopodobnego (38,7% kobiet, 41,2% mężczyzn), następnie diuretyku pętlowego (24,7% kobiet, 23,5% mężczyzn), preparatu tiazydowego (17,7% kobiet, 20,3% mężczyzn) i diuretyku oszczędzającego potas (18,5% kobiet, 15,0% mężczyzn). Diuretyki tiazydopodobne częściej były wybierane przez diabetologów (66,6%) w porównaniu z innymi specjalistami (od 30,7% do 52,1%). Wybór diuretyku w leczeniu NT w zależności od specjalizacji uczestników badania przedstawiono na rycinie 5.

W NT opornym przy wyborze leku moczopędnego najchętniej sięgano po torasemid (58,2% kobiet, 55,7% mężczyzn). Znacznie rzadziej deklarowano wybór indapamidu (19,3% kobiet, 18,1% mężczyzn), furosemidu (13,6% kobiet, 12,5% mężczyzn), spironolaktonu (4,7% kobiet, 8,5% mężczyzn) i hydrochlorotiazyny (4,2% kobiet, 5,2% mężczyzn). Torasemid znacznie częściej wybierali lekarze mający > 20 lat doświadczenia zawodowego (63,1%) niż krócej pracujący specjaliści (od 49,6% do 52,8%). Wybór preparatu moczopędnego w leczeniu opornego NT w zależności od stażu pracy badanych zobrazowano na rycinie 6.

Spośród nowych diuretyków w obrębie poszczególnych podgrup największe perspektywy w terapii hipotensyjnej uczestnicy badania widzieli dla torasemidu w różnych dawkach (67,2% kobiet, 61,5% mężczyzn). Kolejne deklarowane w ankiecie odpowiedzi obejmowały eplerenon w małych dawkach (21,8% kobiet, 27,1% mężczyzn) oraz dużych dawkach (4,5% kobiet, 4,1% mężczyzn) i chlortalidon (3,0% kobiet, 3,5% mężczyzn). Niewielki odsetek badanych był zdania, że nie

### RYCINA 4

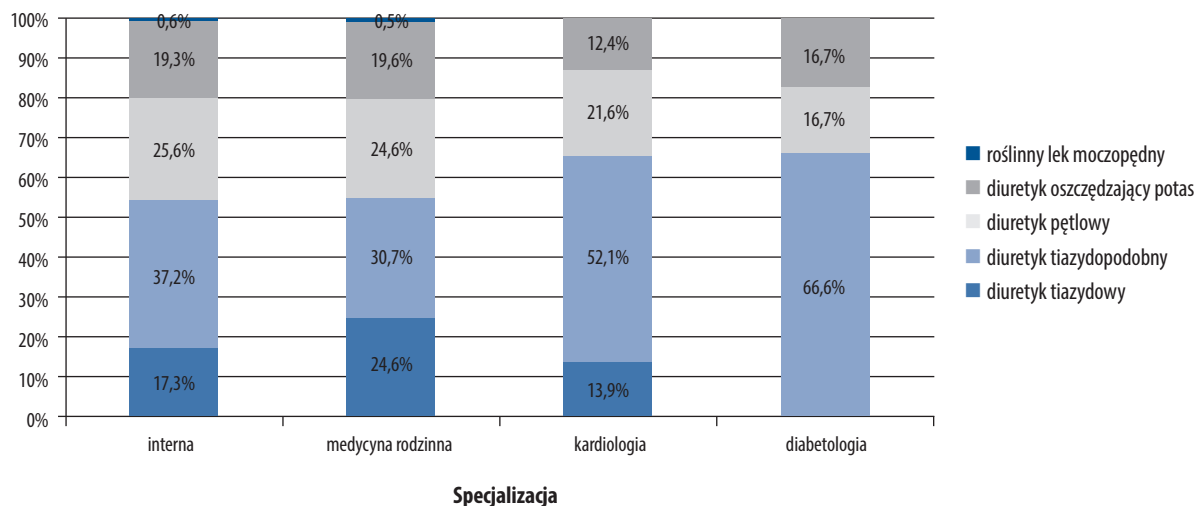
Zróżnicowanie poglądów dotyczących łącznego stosowania inhibitora ACE i sartanu w zależności od specjalizacji.



## RYCINA 5

## Wybór diuretyku w leczeniu NT w zależności od specjalizacji uczestników badania.

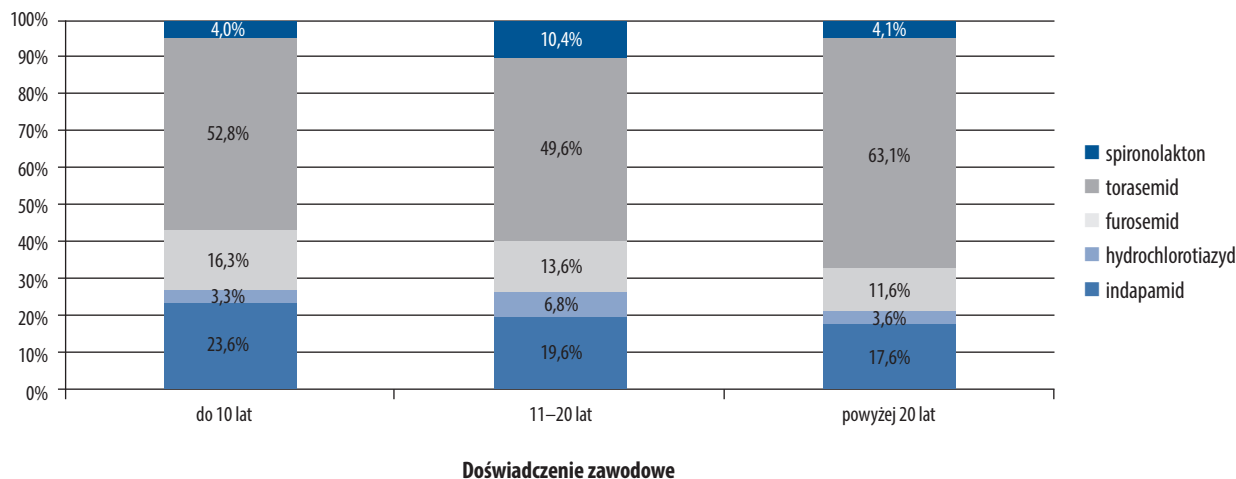
W leczeniu nadciśnienia tętniczego u chorych, u których decyduje się na zastosowanie diuretyku, najchętniej sięgają po:



## RYCINA 6

## Wybór preparatu moczopędnego w leczeniu opornego NT w zależności od stażu pracy badanych.

W nadciśnieniu tętniczym opornym, przy wyborze leku moczopędnego, najchętniej sięgają po:

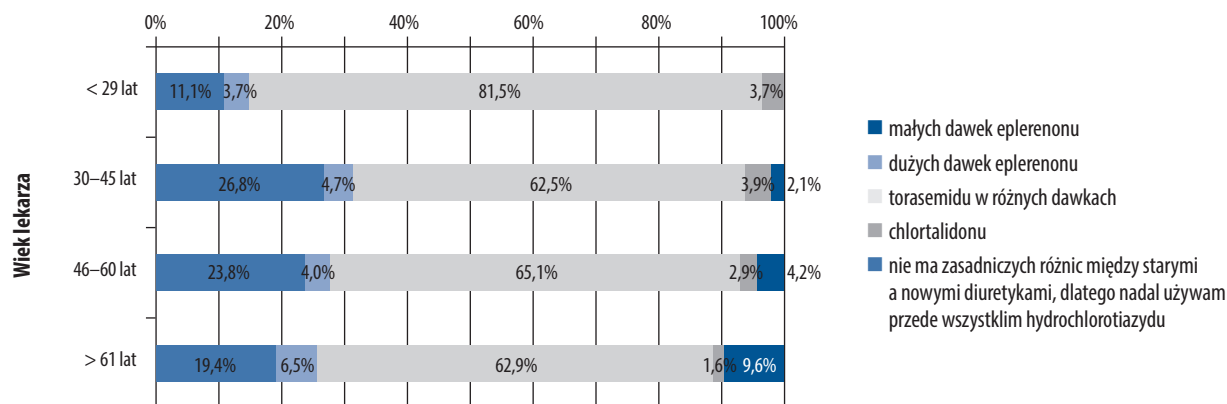


ma zasadniczych różnic między starymi a nowymi diuretykami, i deklarował stosowanie przede wszystkim hydrochlorotiazydu (3,5% kobiet, 3,8% mężczyzn). Wybór torasemidu w różnych dawkach najczęściej deklarowali lekarze < 29. r.ż. (81,5%) w porównaniu ze starszymi specjalistami (od 62,5% do 65,1%). Poglądy uczestników badania dotyczące nowych diuretyków w zależności od wieku przedstawiono na rycinie 7.

Prawie 90% uczestników badania deklarowało przekonanie o wyższości torasemidu nad furosemidem w obrębie klasy diuretyków pętlowych. Ankieterzy budowali swoją opinię,

opierając się na wykładach ekspertów i stanowiskach 2 sekcji Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (PTK) zachęcających do szerszego stosowania torasemidu (31,2% kobiet, 27,2% mężczyzn); część badanych kierowała się pod tym względem własnym doświadczeniem klinicznym (26,2% kobiet, 29,2% mężczyzn), znajomością farmakokinetyki i dodatkowych działań torasemidu, których nie wykazuje furosemid (21,4% kobiet, 21,6% mężczyzn), lub opierała się na wynikach badania rejestrowego TORIC (*Torasemide In Congestive Heart Failure*; 10,7% kobiet, 11,2% mężczyzn). Co dziesiąty uczestnik bada-

Spośród nowych diuretyków w obrębie różnych podgrup największe perspektywy w terapii hipotensyjnej widzą dla:



nia nie był przekonany o wyższości torasemidu nad furosemidem i deklarował, że nadal częściej stosuje starszy z leków (10,5% kobiet, 10,8% mężczyzn).

## OMÓWIENIE

Obecnie w Polsce zarejestrowanych jest 13 inhibitorów ACE. Istnieje wiele cech, które potencjalnie decydują o wyższości jednych preparatów z tej grupy nad innymi. Najbardziej cennie cechy inhibitora ACE, deklarowane łącznie przez prawie 80% uczestników badania, obejmowały całodobowe działanie leku, posiadanie grupy sulfhydrylowej w budowie i lipofilność (tkankowość). Co siódmy specjalista był zdania, że najistotniejsza w ocenie konkretnego preparatu jest dostępność badań *head-to-head* w stosunku do innego inhibitora ACE.

Jedynym preparatem z grupy inhibitorów ACE mającym wszystkie wymienione cechy jest zofenopril. Lek ten wyróżnia unikatowy wśród inhibitorów ACE profil farmakokinetyczny. Wysoka lipofilność i mała masa cząsteczkowa zofenoprilu pozwalają na skuteczniejsze niż w przypadku innych preparatów z tej grupy zahamowanie frakcji ACE w mięśniu sercowym, co przekłada się na silny i długotrwały efekt hipotensyjny [12]. Lek ten jest jedynym obok kaptoprilu preparatem mającym w budowie grupę sulfhydrylową, co warunkuje jego zdolność do eliminacji wolnych rodników tlenowych [12]. Zakłada się, że to właśnie ten element cząsteczki zofenoprilu odpowiada za obserwowane zarówno w badaniach eksperymentalnych, jak i w modelu zwierzęcym kardioprotekcyjne i przeciwmiażdżycowe właściwości tego leku [12].

Unikatowe właściwości zofenoprilu znalazły potwierdzenie w serii badań SMILE, obejmującej 3500 pacjentów z ostrym zawałem serca powikłanym dysfunkcją lewokomorową [7]. Po-

łączona analiza wyników tych badań dowodzi, że stosowanie zofenoprilu zmniejsza częstość niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w stopniu istotnie większym niż stosowanie lizinoprilu czy perindoprilu, także w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) [13]. Korzystny wpływ zofenoprilu na rokowanie długoterminowe zaobserwowano także w grupie chorych z ostrym zawałem serca i zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory w badaniu SMILE ISCHEMIA. W świetle dostępnych danych preparat ten uznano w wytycznych PTNT za preferowany w leczeniu pacjentów z NT i ChNS (obok perindoprilu i ramiprilu) [1].

Wśród innych preparatów pretendujących do spełnienia wymagań deklarowanych przez uczestników badania wobec inhibitorów ACE znajdują się ramipril, perindopril bądź chinapril. Wszystkie te molekuly po podaniu doustnym wywołują całodobowy efekt hipotensyjny, a dodatkowo blokują tkankową frakcję układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) [8]. Początkowo sądzono, że inhibicja tkankowej ACE odpowiada za właściwości kardioprotekcyjne leków z tej grupy, co uzasadniałoby ich stosowanie w prewencji pierwotnej u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Rzeczywiście, korzyści w postaci zmniejszenia śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej udowodniono dla 2 z wymienionych preparatów – ramiprilu w populacji pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego w badaniu HOPE oraz perindoprilu u chorych ze stabilną ChNS w badaniu EUROPA [5, 6]. Znajomość wyników badań SMILE, HOPE i EUROPA była zapewne powodem, dla którego większość uczestników badania – podobnie jak eksperci PTNT – uznała zofenopril, perindopril i ramipril za inhibitory ACE o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie długoterminowe [1].



Udowodniono jednak, że zdolność do inhibicji tkankowej frakcji ACE nie upoważnia do założenia równocЕННОści molekuł mających tę właściwość. W badaniu porównującym wpływ różnych inhibitorów ACE na rokowanie w grupie ponad 7000 pacjentów powyżej 65. r.ż., którzy przeżyli ostry zawał serca, największą redukcję śmiertelności zaobserwowano podczas stosowania ramiprilu [14]. Co ciekawe, porównywalne korzyści odnotowano w grupie pacjentów przyjmujących lisinopril – cząsteczkę hydrofilną, blokującą osoczkową frakcję ACE [14]. Stosowanie lipofilnego chinaprilu nie zmniejszało natomiast śmiertelności sercowo-naczyniowej w tej grupie chorych [14]. Brak dowodów naukowych potwierdzających wpływ chinaprilu czy też cilazaprilu na rokowanie długoterminowe u pacjentów z ChNS jest zapewne powodem, dla którego jedynie 2% uczestników badania uznało te preparaty za leki zmniejszające ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Biorąc pod uwagę istotne różnice między poszczególnymi preparatami z grupy inhibitorów ACE, jedyną wiarygodną metodą porównania ich efektów w poszczególnych sytuacjach klinicznych wydaje się przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych, wykonanych metodą podwójnie ślepej próby, w których komparatorem jest inny preparat z tej samej grupy (tzw. badania *head-to-head*) lub placebo. Dwie trzecie uczestników badania deklarowało, że wytyczne PTNT powinny uwzględniać wyniki badań *head-to-head* lub wyniki randomizowanych, kontrolowanych i zaślepionych badań klinicznych, porównując wpływ poszczególnych inhibitorów ACE na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Część specjalistów była natomiast zdania, że wytyczne powinny ściśle wskazywać, które inhibitory ACE stosować w praktyce. Eksperci PTNT wyszli naprzeciw oczekiwaniom obu grup lekarzy, wskazując na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych z placebo w roli komparatora lub badań *head-to-head* konkretne preparaty, w zależności od sytuacji klinicznej [1].

Większość ankietowanych przekonanie o braku efektu klasy wśród inhibitorów ACE opierała na wynikach badania SMILE-4, porównującego skuteczność i bezpieczeństwo zofenoprilu i ramiprilu w skojarzeniu z ASA w grupie chorych z ostrym zawałem serca powikłanym dysfunkcją lewokomorową [7]. Warto podkreślić, że jest to jedno z nielicznych tak wiarygodnych badań bezpośrednio porównujących 2 preparaty w obrębie tej samej klasy. Zarówno w badaniu EUROPA, jak i w badaniu HOPE, na które łącznie powołało się niespełna 20% badanych, komparatorem dla perindoprilu i ramiprilu było placebo [5, 6]. Podobnie w badaniu CONSENSUS oceniano wpływ enalaprilu na rokowanie pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca, porównując lek z placebo [15].

Odnosząc się do kwestii terapii skojarzonej inhibitorem ACE i sartanem, prawie połowa uczestników badania sądziła, że takie połączenia nie powinny być stosowane. Ponad 40% bada-

nych deklarowało jednak, że zdarza im się łączyć te leki w przypadku dużego białkomoczu lub u niektórych chorych z NT opornym. Wyniki badania ONTARGET, w którym porównano telmisartan, ramipril i terapię skojarzoną dwoma preparatami w grupie chorych wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, jednoznacznie dowodzą szkodliwości łącznego stosowania inhibitora ACE i sartanu [16]. Terapia skojarzona nie niosła ze sobą dodatkowych korzyści, natomiast zwiększała ryzyko omdleń, hiperkaliemii i pogorszenia funkcji nerek [16]. W obliczu tych danych eksperci PTNT uznali połączenie obejmujące inhibitor ACE i sartan za niezalecane [1].

Część uczestników badania deklarowała, że skojarzenie inhibitorów ACE i sartanów zwiększa ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów. Rzeczywiście, wyniki metaanalizy oceniającej ryzyko rozwoju choroby nowotworowej podczas stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych wskazują, że marginalnie większy potencjał kancerogeny łączej terapii dwoma preparatami blokującymi układ RAA nie może być wykluczony [17]. Wiadomo jednak, że żadna grupa preparatów hipotensyjnych stosowanych w monoterapii nie zwiększa ryzyka rozwoju choroby nowotworowej [17]. Co więcej, ostatnie doniesienia naukowe wskazują, że długotrwałe stosowanie zarówno inhibitorów ACE, jak i sartanów może redukować ryzyko rozwoju raka jelita grubego i raka gruczołu krokowego, szczególnie w przypadku stosowania wysokich dawek tych preparatów [18, 19].

Diuretyki tiazydowe/tiazydopodobne tradycyjnie uważane są za leki z wyboru u pacjentów z NT w wieku podeszłym i u chorych z izolowanym NT skurczowym, u których zmniejszają ryzyko udaru mózgu, choroby niedokrwiennej serca i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Decydując się na zastosowanie diuretyku w terapii hipotensyjnej, jedynie 40% ankietowanych deklarowało wybór leku tiazydopodobnego. Zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 to właśnie chlortalidon i indapamid są lekami preferowanymi w terapii NT, natomiast u osób po 80. r.ż. zaleca się wyłącznie indapamid [1].

Stanowisko to wynika z dobrze udokumentowanej w badaniach klinicznych wyższości preparatów tiazydopodobnych nad tiazydowymi w zakresie redukcji śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej. W badaniu ALLHAT (*The Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), porównującym korzyści ze stosowania chlortalidonu, lisinoprilu i amlodipiny w terapii hipotensyjnej u pacjentów wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, pacjenci leczeni chlortalidonem mieli mniejsze ryzyko wystąpienia niewydolności serca i udaru mózgu niż osoby otrzymujące lisinopril [20]. Podobnie wyniki badania ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*) wykazały zmniejszenie śmiertelności całkowitej i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych

u pacjentów z cukrzycą otrzymujących preparat skojarzony zawierający indapamid i perindopril, niezależnie od wyjściowej wysokości ciśnienia tętniczego i kontroli cukrzycy [21]. Efektu tego nie zaobserwowano w przypadku placebo. Bezpośrednią wyższość diuretyków tiazydopodobnych nad preparatami tiazydowymi potwierdzono w opublikowanej niedawno metaanalizie obejmującej ponad 112 tysięcy osób, w której stwierdzono niższe ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i rozwoju niewydolności serca u osób leczonych diuretykiem tiazydopodobnym w porównaniu z preparatem tiazydowym [22].

Omawiając korzyści ze stosowania diuretyków tiazydopodobnych, warto zatrzymać się nad unikatowymi cechami należącego do tej grupy indapamidu. Preparat stosowany w formie o przedłużonym uwalnianiu (SR, *slow release*) w dawce 1,5 mg nie wpływa na parametry gospodarki lipidowej i węglowodanowej oraz istotnie rzadziej wywołuje hipokaliemię. Dodatkowo lek ma korzystny wpływ na powikłania narządowe NT, stymulując regresję przerostu lewej komory serca i zmniejszając mikroalbuminurię [23].

NT odporne definiowane jest jako wartości ciśnienia  $\geq 140/90$  mmHg mimo stosowania 3 leków hipotensyjnych, w tym diuretyku [1]. Przy wyborze leku moczopędnego w tej sytuacji klinicznej ponad połowa ankietowanych deklarowała wybór torasemidu, co piąty badany sięgnąłby po indapamid, a co dziesiąty – po furosemid. Marginalna część badanych deklarowała wybór spironolaktonu lub hydrochlorotiazydu. Tymczasem zgodnie z wytycznymi PTNT 2015 zalecanym lekiem moczopędnym w terapii trójlekowej jest diuretyk tiazydowy/tiazydopodobny [1]. Na następnym etapie zaleca się intensyfikację leczenia antagonistą aldosteronu (preferencyjnie eplerenonem) oraz dodanie leku  $\alpha$ - lub  $\beta$ -adrenolitycznego. Typowane przez ponad 60% uczestników badania diuretyki pętlowe powinny natomiast zostać wprowadzone do terapii zamiast leków tiazydowych/tiazydopodobnych dopiero przy nieskuteczności powyższej strategii [1].

Torasemid był lekiem, dla którego 2/3 ankietowanych widziało największe perspektywy w terapii hipotensyjnej. Dodatkowo prawie 90% uczestników badania deklaroowało przekonanie o jego wyższości nad furosemidem w obrębie klasy diuretyków pętlowych, przy czym pogląd ten ukształtowany był przede wszystkim przez stanowiska 2 sekcji PTK lub na podstawie własnego doświadczenia klinicznego. Podnoszono także argument dotyczący korzystnej farmakokinetyki i dodatkowych działań torasemidu, których nie wykazuje furosemid. Rzeczywiście, torasemid cechują: lepsza biodostępność, większy stopień wiązania z białkami i dłuższy niż w przypadku furosemidu czas połowicznego rozpadu, co warunkuje szybszy początek i stabilność efektu diuretycznego [24]. Warto podkreślić, że torasemid stosowany w małych dawkach dzia-

ła głównie naczyniorozszerzająco, co upodabnia go do diuretyków tiazydowych, natomiast w dużych dawkach dominuje efekt natriuretyczny, charakterystyczny dla diuretyków pętlowych [24]. W przeciwieństwie do obu wymienionych grup leków torasemid jest preparatem neutralnym metabolicznie. Zakłada się, że dodatkowym mechanizmem działania leku jest hamowanie wiązania aldosteronu z jego nerkowym receptorem, co powoduje blokadę osi RAA i korzystnie wpływa na regresję przerostu lewej komory serca [24]. Wyniki badania rejestrowego TORIC sugerują redukcję śmiertelności wśród pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca leczonych torasemidem w porównaniu z furosemidem i innymi diuretykami [25]. Mimo tak licznych dowodów na wyższość torasemidu w obrębie klasy diuretyków pętlowych 10% ankietowanych deklaroowało, że nadal częściej stosuje furosemid.

Ponad 1/4 uczestników badania prognozowała, że wśród diuretyków w leczeniu NT zwiększy się rola eplerenonu, głównie w małych dawkach. Efektywność hipotensyjna tego wybiórczego antagonisty receptora mineralokortykosteroidowego zależy od jego dawki, podobnie jak ryzyko hiperkaliemii [26]. Eplerenon nie jest w Polsce zarejestrowany w leczeniu NT, rekomenduje się go natomiast u osób z cechami niewydolności serca i obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory (w tym u pacjentów po zawale serca), u których poprawia rokowanie. Małe dawki eplerenonu pozwalają uzyskać niewielki efekt hipotensyjny, a jednocześnie zminimalizować ryzyko wystąpienia zaburzeń elektrolitowych [26]. Warto podkreślić, że wybiórczość eplerenonu wobec receptora mineralokortykosteroidowego umożliwia uniknięcie wielu działań niepożądanych charakterystycznych dla jego poprzednika – spironolaktonu, takich jak ginekomastia czy impotencja [26].

## WNIOSKI

Wyniki badania wskazują na istnienie preferencji dotyczących wyboru konkretnych preparatów w terapii NT wśród polskich specjalistów. Inhibitorem ACE, którego stosowanie wiąże się z korzyściami dla chorego udowodnionymi jako zmniejszenie śmiertelności i chorobowości sercowo-naczyniowej (tzw. twarde punkty końcowe), był przede wszystkim zofenopril lub ramipril. Uważano, że wytyczne PTNT powinny uwzględniać wyniki badania *head-to-head* lub wyniki randomizowanych, kontrolowanych i zaślepionych badań klinicznych z wpływem tych leków na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Wśród diuretyków największe perspektywy w terapii hipotensyjnej widziano dla torasemidu w różnych dawkach. Większość uczestników badania deklaroowała przekonanie o wyższości tego preparatu nad furosemidem. Niedoceniona pozostaje rola preparatów tiazydopodobnych, uznanych przez ekspertów PTNT za leki preferowane w klasie diuretyków.

**Adres do korespondencji**

lek. Aleksandra Gąsecka  
 I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
 Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny  
 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a  
 tel.: (22) 599-29-58; faks: (22) 599-19-57  
 e-mail: aleksandra.gasecka@wum.edu.pl

**Piśmiennictwo**

1. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 1-70.
2. Sayer G., Bhat G.: The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol. Clin.* 2014; 32: 21-32.
3. Cheng J., Zhang W., Zhang X. et al.: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174: 773-785.
4. Molnar M.Z., Kalantar-Zadeh K., Lott E.H.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker use, and mortality in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 650-658.
5. Fox K.M.; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
6. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145-153.
7. del Corso F., Pareo I., Borghi C.: Evolving concept of cardioprotection in myocardial infarction: from SMILE-1 to SMILE-5. *Kardiol. Pol.* 2013; 71(7): 667-674.
8. Shah A.D., Arora A.R.: Tissue Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Are They More Effective than Serum Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors? *Clin. Cardiol.* 2005; 28: 551-555.
9. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
10. Filipiak K.J., Gąsecka A., Lewandowski M. et al.: Stosowanie beta-adrenolityków i antagonistów wapnia w leczeniu hipotensyjnym w praktyce polskich lekarzy – raport końcowy z badania ankietowego ALMONDS. *Choroby Serca i Naczyń* 2016 [ahead of print].
11. Filipiak K.J., Gąsecka A., Lewandowski M. et al.: Postawy polskich lekarzy wobec nowych leków hipotensyjnych – raport końcowy z ankietowego badania ALMONDS. *Folia Cardiologica* 2016 [ahead of print].
12. Evangelista S., Manzini S.: Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33: 42-54.
13. Borghi C., Omboni S., Reggardo G.: Cardioprotective role of zofenopril in patients with acute myocardial infarction: a pooled individual data analysis of four randomised, double-blind, controlled, prospective studies. *Open Heart* 2015; 2: e000220.
14. Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E. et al.: Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? *Ann. Intern. Med.* 2004; 141: 102-112.
15. The CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1429-1435.
16. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al.: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1547-1559.
17. Bangalore S., Kumar S., Kjeldsen S.E.: Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 65-82.
18. Mao Y., Xu X., Wang X. et al.: Is angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers therapy protective against prostate cancer? *Oncotarget* 2016 [epub ahead of print].
19. Makar G.A., Holmes J.H., Yang Y.X.: Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and colorectal cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014; 106 [epub ahead of print].

20. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2197.
21. ADVANCE Collaborative Group: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-840.
22. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang D.W.: Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am. J. Hypertens.* 2015; 28: 1453-1463.
23. Brzezinska U., Tykarski A.: Diuretyki w leczeniu hipotensyjnym – nowe doniesienia, stare wątpliwości. Czas na rozsądny wybór? *Arterial Hypertension* 2005; 9: 474-488.
24. Dyrła W., Kuch M.: Torasemid i furosemid – podobieństwa i różnice. *Medycyna Faktów* 2014; 7: 7-11.
25. TORIC investigators: Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 507-513.
26. Trzaska E., Gumułka W., Makulska-Nowak H.E.: Antagoniści aldosteronu w farmakoterapii chorób układu krążenia. *Kardiol. Pol.* 2009; 67: 667-671.