

616-008.9 [:546.212:546 [541.135]]-085.761 [:547.92]

PŘÍNOS STEROIDNÍ TERAPIE A SPIRONOLAKTONU K LÉČBĚ CHOROBNÝCH STAVŮ S RETENCÍ TEKUTIN

Plukovník CSc. MUDr. Jan HAUER a podplukovník MUDr. Jan HÁŠA, II. int. oddělení ÚVN

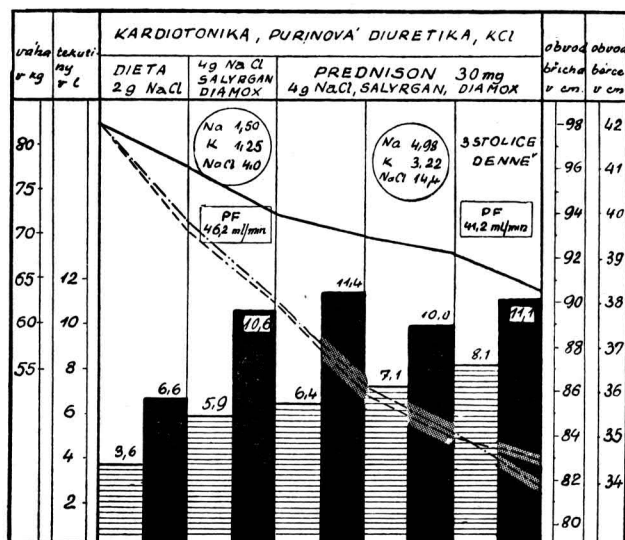
K padesátým narozeninám generálmajora MUDr. Jiřího SMRČKY

Od zavedení steroidní terapie platilo městnavé srdeční selhání i jiné stavy s retencí tekutin za jednu z hlavních kontraindikací proti léčebnému použití ACTH a tzv. starších kortikosteroidů (kortisonu a kortisolu), neboť významným vedlejším účinkem této léčby byla právě retence natria a vody.

V létech 1954–1956 bylo uveřejněno několik sdělení (4a, b, 5, 14, 21), jejichž autoři docílili těmito léky u otoků rezistentních na jakoukoli jinou léčbu, zdánlivě paradoxního účinku, tj. mohutné diurézy, vymizení otoků a zlepšení celkového stavu nemocných. Avšak teprve zavedením deltakortikoidů (prednisonu a prednisolonu) a zvláště dalších, ještě účinnějších syntetických protizánětlivých kortikoidů (medron, triamcinolon, betamethason aj.), které mají proti „starším“ kortikoidům zanedbatelný mineralokortikoidní účinek, byla dána možnost širšího použití kortikosteroidů při léčení různých chorobných stavů s retencí tekutin, jako městnavého srdečního selhání, dekompenzované jaterní cirózy s ascitem, nefrotického syndromu aj.

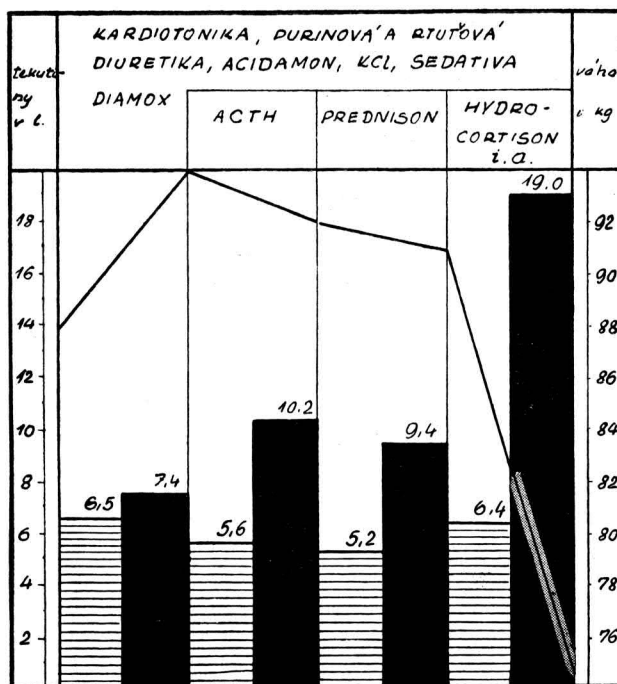
Na interních odděleních Ústřední vojenské nemocnice jsme podávali do roku 1959 steroidní terapii deseti nemocným s městnavým srdečním selháním. U pěti z nich šlo o kardiofibrózu, u čtyř o chlopenní vady (revmatické a luetické) a u jednoho o hypertenzní chorobu IIb s nefrosklerózou. Z této sestavy jsme vyloučili všechny takové dekompenzované kardiaky, u kterých by bylo možno příznivý efekt steroidní terapie vyloučit jejím protirevmatickým účinkem. Pět nemocným jsme podávali ACTH, pět prednison nebo prednisolon a třem kortison.

Zvýšení diurézy nebo aspoň potencování účinku rtuťových diuretik jsme dosáhli u sedmi z těchto nemocných; u tří se tento účinek nedostavil (u těchto šlo o luetickou mesaortitidu v terminálním stadiu, o nefrosklerózu s počínající urémií a o embolizaci plicnice). Jako příklad uvádíme průběh léčení R. Č. s městnavou oběhovou nedostatečností při koronární chorobě, opakovaném anteroseptálním infarktu myokardu, s mohutnými otoky dolních končetin, ascitem, hydrotoraxem a venostatickým zduřením jater. Na grafu č. 1 je vidět, že zde došlo po klasické léčbě k diuréze, k zmenšení otoků a ascitu a k úbytku na váze o 10 kg. Mineralogram séra byl normální, mineralogram moče ukazoval retenci natria a chloridů, poměr natria ku kaliu v moči byl 1,28. V dalších třech týdnech jsme přidali prednison 30 mg p. d. a došlo k ještě výraznější diuréze, k dalšímu úbytku na váze o 9 kg, úplnému vymizení otoků, ascitu i hydrotoraxu, podstatnému zlepšení celkového stavu i po oběhové



Graf 1: Průběh léčení nemocného R. Č.

Šrafované sloupce — příjem tekutin během jednoho týdne
Černé sloupce — výdej tekutin (diuréza) během jednoho týdne
Plná čára — tělesná váha
Čerchaná čára — obvod břicha
Čárkovaná čára — obvod pravé dolní končetiny
PF — průměrná filtrace



Graf 2: Průběh léčení nemocného J. S.

Šrafované sloupce — průměrný týdenní příjem tekutin
Černé sloupce — průměrná týdenní diuréza
Plná čára — tělesná váha

Poř. č.	Jméno	Věk	Pohl.	Diagnóza	Otoky Asцитy Hydrothorax	Přední plocha jater v cm	Váha v kg	Průměrný denní objem moči v ml	Na v moči v mEq/litr	K v moči v mEq/litr	Množství Na v dietě dávky léků
1.	F. H.	53	ž.	aortomitrální vada městnavé srdeční selhání	*** A	S U A 17 15 13	S U A 74,5 70 66,5	S U A 900 1900 1440	S U A 116 204 139	S U A 53 88 71	1 g Na Salyrgan 2 ml Ultracorténol 30 mg Aldacton 400 mg
2.	A. T.	44	ž.	aortomitrální vada městnavé srdeční selhání	** A, H	CH CH A 15 13 13	CH CH A 77 71 70	CH CH A 1300 600 1000	CH CH A 118 22 51	CH CH A 115 87 77	1 g Na Chlorothiazid 1000 mg Aldacton 400 mg
3.	K. Z.	65	ž.	hypertenzní nemoc městnavé srdeční selhání	*** A	S A T 14 13 12	S A T 65 60,5 58	S A T 1100 3200 1900	S A T 240 83	S A T 75 33	1 g Na Salyrgan 2 ml Aldacton 400 mg Triamcinolon 16 mg
4.	M. R.	68	ž.	dekomp. ciróza jater	A		P+CH A 78 76	P+CH A 1800 2500	P+CH A 20 88	P+CH A 60 33	1 g Na Prednison 20 mg Chlorothiazid 1000 mg Aldacton 400 mg
5.	K. S.	54	ž.	dekomp. ciróza jater	A.		CH+P CH+T 78 66	CH+P CH+T 1050 2000	CH+P CH+T 34 88	CH+P CH+T 60 34	Chlorothiazid 1000 mg 1 g Na Prednison 40 mg Triamcinolon 30 mg
6.	F. T.	36	m.	pericarditis constrictiva	• A. H.	K P M 18 16 16	K P M 83 77 71	K P M 1000 900 1900	K P M 154 14 33	K P M 35 56 90	1 g Na Kardiotonika Prednison 40 mg Medron 20 mg
7.	E. K.	43	m.	aortomitrální vada městnavé srdeční selhání	•	CH P D 15 13 13	CH P D	CH P D 350 1340 1750	CH P D 19 110 69	CH P D 24 27 11,5	1 g Na Chlorothiazid 1000 mg Prednison 30 mg Decadron 20 mg

stránce a k euforii nemocného: kardiotonika bylo možno redukovat na minimální udržovací dávku. Během podávání prednisonu se normalizoval i mineralogram moče, poměr Na^+/K^+ v moči stoupl na 1,54. Hodnoty glomerulární filtrace se během léčby nezměnily.

Na grafu č. 2 je zachycen průběh léčení J. S. s městnavým oběhovým selháním při kombinované mitrální vadě a hypertenzní nemocí IIa stadia. Po klasické léčbě zde nedošlo k diuréze, otoky neustoupily a tělesná váha ještě dále stoupla. Po přidání systémové léčby ACTH a později prednisonem se diuréza zvýšila a došlo k poklesu váhy a k zmenšení otoků. Ještě větší účinek v tomto směru nastal zde však až po intraarteriálním podání kortisolu, což bylo předmětem jiného našeho sdělení (49).

Od zavedení vysoce účinných perorálních diuretik thiazidové řady (chlorothiazid, hydrochlorothiazid, hydroflumethazid aj.) používáme v terapii stavů s retencí tekutin především tato léčiva. Přece však jsou nemocní, kteří jsou buď od počátku refrakterní proti léčbě všemi diuretiky včetně thiazidů, nebo se stávají refrakterními během léčby. U takových nemocných zkoušíme i nadále podávat kortikosteroidy a nejnověji i spironolakton "Aldactone" (dále jen: „aldakton“).

Na II. interním oddělení ÚVN jsme v tomto období podávali kortikosteroidy šesti takovým nemocným a třem z nich také aldakton; mimo to jedna další nemocná dostávala kromě thiazidů jen aldakton. Pět z těchto nemocných mělo městnavé oběhové selhání a 2 dekompenzovanou jaterní cirhózu s ascitem. Všichni nemocní měli po dobu pozorování konstantní denní příjem 1 g natria v potravě. Výsledky jsou přehledně uvedeny v tabulce.

U nemocné č. 1 ultracorténol (prednisolon) výrazně potencoval diuretický účinek salyrganu jak co do objemu moče, tak i co do natriurézy. Dodatečně přidáný aldakton udržel diurézu i natriurézu na vyšší úrovni než při pouhé léčbě salyrganem, ale jeho účinek nemohl už být tak markantní, neboť nemocná v době jeho dodání již většinu retinované tekutiny vyloučila. Přesto váha nemocné poklesla během podávání aldaktonu o další 3,5 kg. U nemocné č. 2 chlorothiazid sám vyvolal nejprve značnou diurézu i natriurézu; tento účinek se však po několika dnech vyčerpal a nyní dodaný aldakton znovu přechodně zvětšil i objem moče i vylučování natria. Nemocná č. 3 v období, kdy dostávala klasickou diuretickou léčbu, měla středně vydatnou diurézu (natriuréza nedopatřením nebyla stanovena); po přidání aldaktonu stoupla diuréza téměř na trojnásobek původního objemu a také natriuréza byla velmi vydatná. Po odeznění účinku aldaktonu dodaný triamcinolon vyvolal další uspokojivou diuretickou i natriuretickou odpověď. (Tato nemocná je v naší sestavě jediná, která dostávala k potencování diurézy jen aldakton a kortikoidy — bez thiazidových diuretik.) U nemocné č. 4 způsobil prednison přidání k chlorothiazidu zvětšení diurézy, avšak trvala retence natria; dodaný aldakton pak vyvolal podstatné další zvětšení diurézy i natriurézy (ovšem jen dočasně, neboť tato nemocná krátce poté upadla do encefalohepatického kómatu). U nemocné č. 5, která měla od počátku léčení chlorothiazid a prednison, nedošlo k výrazné diuréze ani natriuréze. Záměna prednisonu za triamcinolon způsobila výrazný vzestup objemu moče i odpadu natria. U nemocného F. T. (č. 6) byla klasická kardiotonická a diuretická léčba bez účinku na objem moče, zato byl přechodně dosti značný odpad natria; prednison sám, ani v kombinaci s chlorothiazidem neměl vlivu na

objem moče a natriuréza podstatně klesla. Po záměně prednisonu za medron se zvětšil objem moče dvojnásobně a stoupla také natriuréza. U nemocného č. 7 byl dobrý diuretický efekt po prednisonu, ještě větší po záměně prednisonu za decadron. Kortikosteroidy zde vyvolaly vyslovenou natriurézu.

Výsledky s touto skupinou nemocných je možno shrnout tak, že potenciální diuretický účinek kortikosteroidů závisí také na jejich složení — nové syntetické steroidy jako triamcinolon, medron a decadron působí v tomto směru podstatně mohutněji než ACTH a „starší kortikosteroidy“, ale i mohutněji než prednison. Zvětšení objemu moče bylo u našich nemocných spojeno téměř vždy s natriurézou; není však možno s určitostí stanovit, jaký podíl na této natriuréze měl sám kortikosteroid a jaký většinou konkurentně podávané thiazidové diuretikum. Aldakton vyvolal u tří ze čtyř našich nemocných velmi vydatnou diurézu i natriurézu, které byly vždy krátkodobé; v některých případech je bylo možno prodloužit dodatečným přidáním kortikosteroidu.

Rozprava

Na mechanismus zdánlivě paradoxního účinku hormonální léčby u chorobných stavů s retencí tekutin není dosud jednotný názor. Starší literární sdělení (2, 4a, b, 14, 15, 16, 21) uvádějí, že po ACTH a po protizánětlivých kortikosteroidech dochází hlavně k zvýšení glomerulární filtrace; někteří už také zdůrazňují jako hlavní účinek této léčby antagonismus proti aldosteronu (5, 6, 54), a to antagonismus nepřímý, který se uskutečňuje tím, že steroidy ovlivňují některé články řetězu dějů působících edém, vedoucí k hypersekreci aldosteronu a ADH) např. poruchu rozdělení elektrolytů a vody mezi oddíly tělesné tekutiny, zvýšenou permeabilitu kapilár při zvýšeném žilním návratu aj. (Dingman, cit. u 38; 5, 6).

Další práce (3, 10, 13, 19, 41, 42, 56) téměř vesměs pokládají za hlavní mechanismus účinku protizánětlivých kortikosteroidů a ACTH u stavů s retencí tekutin jejich antagonistické působení proti aldosteronu, ovšem vedle celého komplexu jiných dějů, jako je zvýšení glomerulární filtrace, přímé příznivé ovlivnění metabolismu myokardu, inhibice funkce štítné žlázy vedoucí k snížení spotřeby kyslíku, zlepšení plicní ventilace, erytropoetický účinek, zvýšená chuť k jídlu s celkovou euforií (19). Někteří autoři našli u stavů s retencí tekutin známky snížené funkce kůry nadledvinek, kterou hormonální léčba koriguje (29, Mickerson, cit. u 38); tím ovšem nelze vysvětlit protiedémový účinek.

Z dosud citovaných sdělení by tedy vyplývalo, že příznivý účinek steroidní léčby retence tekutin nereagující na obvyklou léčbu lze vysvětlit především funkčním antagonismem kortikosteroidů proti aldosteronu, který je u většiny těchto stavů vytvářen ve zvýšeném množství. U těchto nemocných, kde je sekundární hyperaldosteronismus významným faktorem, je možna kauzální terapie, a to v podstatě dvojí cestou: První cesta je inhibice sekrece aldosteronu

např. amfenonem [40, 48, 56], který je však pro praktické použití pro svou toxicitu nevhodný, nebo amfenonu podobnými látkami, jako je 2-2 bis-parachlorofenyl-1-1-dichloroethan čili DDD [9], nebo inhibitor beta-hydroxylace kortikosteroidů, „Su-4885“ čili metopiron [31]. Výsledek působení těchto látek se téměř rovná oboustranné adrenalektomii, kterou pro tyto stavy navrhuje Thorn [52].

Druhá cesta je medikamentózní kompetice s aldosteronem na úrovni tubulů ledvin, hlavně co se týče výměny Na^+ za K^+ a H^+ v distálním tubulu ledvin. Do skupiny takto účinkujících látek patří 3-beta-16-alfa-dihydroxyallopregnan-20-on-steroid s experimentálně prokázaným natriuretickým účinkem, izolovaný z nadledvinkové kůry Wettsteinem a spolupracovníky [35], který se však ukázal v klinickém použití neúčinným, jednak tzv. antagonisté aldosteronu — syntetické steroidy s natriuretickým účinkem [1]. Nyní jsou již známy tři takové látky; „SC5233“ (3-(3-keto-17-beta-hydroxy-4-androsten-17-alfa-yl)-gama lakton propionové kyseliny), „SC8109“

(3-(3-keto-17-beta-hydroxy-19-nor-4-androsten-17-alfa-yl)-gama lakton propionové kyseliny), a spironolakton „SC9420“ (3-(3-keto-7-alfa-acetylthio-17-beta-hydroxy-4-androsten-17-gama-yl)-gama lakton propionové kyseliny). Kdežto první dvě látky jsou účinné vlastně jen při parenterálním podání a tím nevhodné, SC9420 je nejúčinnější ze všech antialdosteronů per os a je už zaveden do terapie pod firemním názvem „Aldactone“ (popř. v kombinaci s thiazidem „Aldactazide“) Searle. V písemnictví je už řada sdělení o velmi příznivém účinku těchto antagonistů aldosteronu, zejména Aldactonu, u těchto stavů s retencí tekutin, kde je výrazný sekundární hyperaldosteronismus [1, 7, 8, 11, 12, 22, 25, 32, 34, 45, 46, 51, 53, 55].

Proti uvedeným dřívějším koncepcím, že i ACTH, protizánětlivé kortikosteroidy (a také progesteron-28) vyvolávají svůj potenciální diuretický účinek u stavů s retencí tekutin podobným mechanismem jako „antialdosterony“, tedy kompeticí s aldosteronem, panuje nejnověji názor, že tyto látky působí spíše svým extrarenálním, tkáňovým vlivem na distribuci elektrolytů a vody [1, 27, 36]. To je vidět zejména u diluční hyponatrémie, která je častou příčinou refraktérnosti některých nemocných na diuretickou léčbu. Přidání steroidní terapie k dosavadní diuretické léčbě zde zpravidla vyvolá diurézu přebytné „bezsolutové“ vody, a tak dojde k normalizaci natrémie, což má obvykle za následek, že nemocný přestane být refrakterní na diuretickou léčbu [1, 36]. Na druhé straně však není pochyby o tom, že jindy může steroidní léčba nemocných s retencí tekutin vyvolat spíše natriurézu než vodní diurézu, zvláště je-li kombinována s thiazidovými diuretiky, s aldaktonem nebo s oběma.

Závěr

ACTH nebo protizánětlivé kortikosteroidy — zvláště novější umělé kortikosteroidy — mohou

u chorobných stavů s retencí tekutin buď vyvolat samy vydatnou diurézu — někdy vodní, někdy natriovou — nebo odstranit refrakternost nemocných proti diuretické léčbě jinými prostředky. Jejich působení se ubírá mnoha cestami, z nichž hlavní je snad jejich extrarenální tkáňový účinek na distribuci elektrolytů a vody na obou stranách rozhraní mezi oddíly tělesné tekutiny, spíše než kompetice s aldosteronem. Naproti tomu antagonisté aldosteronu — spironolaktony a spironolakton — vyvolávají příznivou diuretickou odpověď u retencí tekutin přímou kompeticí s účinkem aldosteronu na úrovni tubulů ledvin. Retenci tekutin lze většinou zvládnout moderními diuretiky thiazidové řady; u menšiny těchto nemocných je nutno k docílení účinku přidat aldakton nebo kortikosteroidy, nebo aldakton i kortikosteroidy.

Vhodně volenou kombinací nových účinných diuretik s těmito léčivy — ovšem při ponechání základní komplexní léčby podle příčiny choroby — je dnes možno aspoň dočasně příznivě ovlivnit téměř všechny nemocné s retencí tekutin. V tom je veliký přínos steroidní terapie i spironolaktonu k léčení těchto až dosud mnohdy beznadějných stavů.

Souhrn

Po zhodnocení dosavadních zkušeností se steroidní terapií, popřípadě i s podáváním spironolaktonu u 17 nemocných s městnavým oběhovým selháním nebo s jaterní cirkózou v období dekompenzace, autoři upozorňují na příznivý efekt těchto léků u nemocných, u kterých běžná léčba včetně thiazidových diuretik nemá dostatečného účinku. Vhodnou kombinací diuretik s kortikosteroidy, se spironolaktonem, nebo s kortikoidy i se spironolaktonem je možno docílit mohutného diuretického účinku, který je spojen u spironolaktonu obvykle a u kortikosteroidů někdy se značným vylučováním natria.

Резюме

17 больных, страдающих сопровождающейся застойными явлениями недостаточностью кровообращения или циррозом печени в период декомпенсации, авторы лечили стероидами, иногда в сочетании со спиронолактоном. Подытожив приобретенный ими до настоящего времени опыт, авторы обращают внимание на благоприятный эффект этих лекарств у тех больных, у которых применяемое в повседневной практике лечение, включая диуретические средства группы тиазида, оказалось недостаточно эффективным. Подходящее сочетание диуретических средств с кортикостероидами, со спиронолактоном, или с кортикоидами и спиронолактоном позволяют добиться мощного диуретического эффекта, который у спиронолактона почти всегда, а у кортикостероидов иногда сочетается со значительным выделением натрия.

Summary

Steroids or a combination of steroids with spironolactone were used in 17 patients with

congestive heart failure or in cases of liver cirrhosis in the stage of ascites and oedema. Attention is drawn to the favourable effect of these drugs in patients responding only insufficiently to conventional treatment and to the administration of thiazide diuretics. A suitable combination of diuretics with corticosteroids, or with spironolactone, or with both, may produce a powerful diuresis. A marked sodium excretion was common with spironolactone and rarer also with the corticosteroids.

Přesměnictví

1. Bartter, F. C.: The Clinical Use of Aldosterone Antagonists. (Symposium) Ch. C. Thomas, Springfield, Ill. USA, 1960.
2. Bickel, G.: J. Amer. med. Ass. 160,11:994 (Foreign Letters 1956).
3. Buchborn, E.: Endokrinní regulace tekutin a elektrolytů vnitřního prostředí. (Přednáška na večeru endokrinolog. sekce Čs. lék. spol. J. Ev. P. v Praze dne 5. května 1959.)
4. a) Cámara, A. A., Schemm, F. R.: Circulation 11,5:702, 1955.
4. b) Cámara, A. A., Schemm, F. R.: World Congress of Cardiology, Washington, Sept. 1954.
5. Cattán, R., Vésin, P.: Sem. Hôp. Paris 32:712, 1956.
6. Cattán, R., Vésin, P.: Sem. Hôp. Paris 33:76, 1957.
7. Cejka, V., DeVries, L. A., Borst, J. G. G.: Lancet 7118,1:312 1960.
8. Clowdus, B. F., Summerskill, W. H. J. et al.: Proceed. Staff. Clin. Mayo 35:97/1960.
9. Cueto, C., Brown, J. H. V.: Endocrinology 62,3:326, 1958.
10. Dresdale, D. T. et al.: Amer. Heart. J. 55,6:851, 1958.
11. Ducommun, P., Muller, A. F., Veyrat, R., Engel, E.: Schweiz. Med. Wchschr. 90,18:494, 1960.
12. Edmonds, C. J., Wilson, G. M.: Lancet 1:509, 1960.
13. Emich, R., Köllner, M.: Wien. Klin. Wchschr. 69,52:989, 1957.
14. Fabre, J.: Helvet. Med. Acta 23:281, 1956.
15. Fabre, J.: Cardiologia 31,3:219, 1957.
16. Fabre, J.: Amer. med. Ass. 162,6:596, 1958.
17. Friedberg, Ch. H.: Circulation 16,3:437, 1957.
18. Greene, M. A., Gordon, A., Boltax, A.: Circulation 20,4 (Oct. 1959) Part 11:705.
19. Gutner, L. B., Moses, J. B., Dam, D., Kupperman, H. S.: Amer. J. Med. Sci. 234,3:281/1957.
20. Hauer, J., Kudlička, V.I.: Voj. zdrav. listy 27,1:12, 1958.
21. Heidorn, G. H., Schemm, F. R.: Amer. J. Med. Sci. 229:621, 1955.
22. Henley, K. S., Stretten, H. P., Pollard, H. M.: Gastroenterology 38,5:681, 1960.
23. Kagawa, C. M.: Science 126:1015, 1957.
24. Kay, C. F.: J. Amer. med. Ass. 164,659, 1957.
25. Kerr, D. N. S., Read, A. E., Haslans, R. M., Sherlock, S.: Lancet 2:1084, 1958.
26. Kúchel, O.: Čas. lék. Čes. 97,43:1358, 1958.
27. Kúchel, O., Pacovský, V.I.: Hospodářství elektrolytů v endokrinologii. (Přednáška na sjezdu o významu elektrolytů pro kliniku — květen 1959.)
28. Landau, R. L., Lugtbihl, K.: J. clin. Endocrinol. & Metabol. 18,11:1237, 1958.
29. Lasché, E. M., Durant, T. M.: Amer. J. Med. Sci. 233,1:1017, 80, 1956.
30. Liddle, G. W.: Science 126:1016, 1957.
31. Liddle, G. W., Estep, H. L., Kendall, J. W., Jr., Williams, W. C., Jr., Townes, A. W.: J. clin. Endocrinol. & Metabol. 19,8:875, 1959.
32. Manning, R. T., Behrke, F. C.: J. Amer. med. Ass. 176:769, 1961.
33. Mills, J. N., Thomas, S.: J. clin. Endocrinol. & Metabol. 17,1:41, 1958.
34. Murisasco, A., Reynaud, M., Bouissos, M.: Sem. Hôp. Paris 37,96:3421, 1961.
35. Neher, R., Desaulles, P., Vischer, E., Wieland, P., Wettstein, A.: Helvet. chim. acta 41:1667, 1958.
36. Newman, D. A.: New York State Journ. Med. 59:625, 1959.
37. Pitts, R. E.: Amer. J. Med. 24,5:745, 1958.
38. Radó, J. P., Blumenfeld, G., Hammer, S.: Amer. J. Med. Sci. 238,5:542, 1959.
39. Raisz, L. G. et al.: J. Clin. Investig. 36:767, 1957.
40. Renold, A. E., Crabbé, J., Thorn, G. W.: New Engl. Med. J. 256:16, 1957.
41. Riemer, A. D.: Bull. Johns Hopk. Hosp. 98:445, 1956.
42. Riemer, A. D.: Amer. J. Cardiol. 1:488, 1958.
43. Ross, E. J., Bethune, J. E.: J. Clin. Investig. 38,2:127, 1959.
44. Salassa, R. M., Mattox, V. R., Power, M. H.: J. clin. Endocrinol. & Metabol. 18,7:787, 1958.
45. Shaldon, S., McLaren, J. R., Sherlock, S.: Lancet 1:609, 1960.
46. Shaldon, S.: Proceed. Roy. Soc. Med. 52,4:259, 1961.
47. Stretten, D. H. P.: Gastroenterology 37,5:643, 1959.
48. Summerskill, W. H. J., Crabbé, J.: Lancet 70005, II:1091, 1957.
49. Šedivý, J., Hauer, J., Kudlička, V.I.: Voj. zdrav. listy 26,3:113, 1957.
50. Taylor, F. F., Faloon, W. W.: J. clin. Endocrinol. & Metabol. 19,12:1683, 1959.
51. Thomas, J. P., Bartter, F. C.: Brit. Med. J. 1:1134, 1961.
52. Thorn, G. W., Nelson, D. H., Renold, A. E.: J. Amer. med. Ass. 168,16:2130, 1958.
53. Tublin, J. N., Berman, L. B.: J. Amer. med. Ass. 174,7:869, 1960.
54. Vésin, P., Cattán, R.: Sem. Hôp. Paris 33:72, 1957.
55. Vésin, P., Cattán, R. et al.: Bullet. soc. méd. hôp. Paris, 77:522, 1961.
56. Wolfe, S. J. et al.: New Engl. J. Med. 257:215, 1957.
57. Wolff, H. P., Koczorek K. R., Buchborn, E.: Lancet 6985:63, 1957.