

# Diuretická liečba u pacientov s akútnym pľúcny edémom nevyvolala závažnú hyponatriémiu ani hypokaliémiu

Jozef Kalužay, Veronika Pokorná, Svetlana Bodíková, Natália Vahančíková, Peter Pontuch

IV. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Slovenská republika

## Súhrn

**Úvod:** Jedným z rizík diuretickej liečby pľúcneho edému je vznik hyponatriémie a hypokaliémie s proarytmogénym potenciálom. **Cieľom** našej štúdie bolo overiť vývoj hyponatriémie a hypokaliémie v reálnej klinickej praxi po prvom dni liečby. **Metodika:** Vykonali sme retrospektívnu analýzu dát získaných zo zdravotnej dokumentácie. Do súboru boli zaradení všetci pacienti s pľúcny edémom prijatí na koronárnu jednotku, ktorí nezomreli v prvom dni hospitalizácie. Analyzovali sme celkovú podanú dávku furosemidu, celkový príjem tekutín a diurézu, celkový príjem NaCl a KCl. Na posúdenie významnosti zmeny hladiny sérového nátría a kália sme použili neparametrický párový Wilcoxonov test. **Výsledky:** Súbor tvorilo 37 pacientov. Medián dávky podaného furosemidu v prvom dni liečby bol 120 mg (IQR 20–300 mg). Medián dosiahnutej diurézy bol 2 400 ml (IQR 1 425–3 225 ml). Medián rozdielu medzi diurézou a celkovým príjmom tekutín bol 315 ml (IQR 538–1 380 ml). Wilcoxonovým testom sme potvrdili prevažujúci štatisticky signifikantný trend k miernemu vzostupu sérového nátría po prvom dni hospitalizácie (sérové nátrium 138,0 IQR 132,8–139,6 vs 138,1; IQR 134,0–141,7 mmol/l;  $p = 0,0046$ ). Rozdiel v hladinách sérového kália nebol štatisticky signifikantný (sérové kálium 4,2 IQR 3,9–4,8 vs 4,2; IQR 3,8–4,8 mmol/l). **Záver:** Potreba cieľnej substitúcie strát sodíka a draslíka počas prvého dňa diuretickej liečby pacientov s pľúcny edémom na prevenciu hyponatriémie a hypokaliémie sa v našom súbore nepotvrdila.

**Kľúčové slová:** furosemid – hyponatriémia – pľúcny edém

## Diuretic treatment in patients with acute pulmonary edema did not produces severe hyponatremia or hypokalemia

### Summary

**Introduction:** One of the risks of diuretic therapy for pulmonary edema is the development of hyponatremia and hypokalemia with pro-arrhythmic potential. **The aim of our study** was to analyze the incidence of hyponatremia and hypokalemia after the first day of treatment in a real clinical practice. **Methods:** We performed a retrospective analysis of data obtained from medical records. We included all patients with pulmonary edema admitted to the coronary care unit, only patients which died within the first day of treatment were excluded. Absolute dose of administered furosemide, total fluid intake and urine output, saline and potassium intake were analyzed. Nonparametric paired Wilcoxon test was used to compare sodium and potassium levels changes. **Results:** 37 patients were included into analysis. The median dose of furosemide administered during the first day of treatment was 120 mg (IQR 20–300 mg). Median diuresis was 2 400 ml (IQR 1 425–3 225 ml). The median of difference between diuresis and total fluid intake was 315 ml (IQR 538–1 380 ml). Wilcoxon test confirmed a prevailing statistically significant trend of slight rise in serum sodium within the first day of treatment (serum sodium 138.0 IQR 132.8–139.6 vs 138.1 IQR 134.0–141.7 mmol/l,  $p = 0.0046$ ). The difference in serum potassium was not statistically significant (serum potassium 4.2 IQR 3.9–4.8 vs 4.2, IQR 3.8–4.8 mmol/l). **Conclusion:** Results did not confirmed the need for a substitution of sodium and potassium losses during the first day of diuretic therapy to prevent hyponatremia and hypokalemia in patients with pulmonary edema.

**Key words:** furosemide – hyponatremia – pulmonary edema

## Úvod

Za základ liečby pľúcneho edému možno popri oxygoterapii považovať parenterálne podanie furosemidu. Furosemid je silné kľúčkové diuretikum. V minulosti sa označoval aj pojmom saluretikum. Hlavným účinkom furosemidu je inhibícia aktívnej reabsorpcie chloridových iónov ( $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  kotransport), čo vedie k zvýšenej exkrécii sodíkových iónov a vody. Rizikom diuretickej liečby (furosemidu) je okrem poklesu krvného tlaku a zhoršenia renálnych funkcií zmena sérových hladín sodíka a draslíka s rizikom vzniku arytmií. Medzi publikovanými výsledkami štúdií možno nájsť široké rozpätie výskytu hyponatriémie u 1–9 % a hypokaliémie u 2–19 % pacientov s akútnou dekompenzovaným srdcovým zlyhaním liečených furosemidom [1,2]. V odporúčaníach zatiaľ nie je explicitný návrh u pacientov liečených pre akútny pľúcny edém furosemidom začať súčasne s podaním diuretika cielenú substitúciu strát iónov na prevenciu vzniku hyponatriémie a hypokaliémie, aj keď takýto postup sa môže javiť odôvodnený a býva v klinickej praxi niekedy používaný.

## Ciele a metódy

Cieľom našej štúdie bolo overiť výskyt hyponatriémie a hypokaliémie v bežnej klinickej praxi po prvom dni liečby pľúcneho edému furosemidom. Jednalo sa o retrospektívnu analýzu dát získaných pre účely štúdie výpisom z archivovanej zdravotnej dokumentácie pacientov hospitalizovaných na pracovisku autorov pre akútny pľúcny edém počas po sebe nasledujúcich 10 mesiacov roku 2014. Do súboru boli zaradení všetci pacienti ( $n = 37$ ) prijatí na koronárnu jednotku, u ktorých bola v rámci štandardnej klinickej praxe vykonaná kontrola sérového sodíka a draslíka ráno po prvom dni liečby. Do súboru nebolo zaradených 8 pacientov s pľúcny edémom prijatých v sledovanom období, ktorí zomreli v prvom dni hospitalizácie pred vykonaním laboratórnej kontroly.

V štúdiu sme okrem základných demografických a klinických charakteristík zaznamenaných pri prijatí pacientov do nemocnice registrovali výsledky kontroly sérového nátría a kália ráno v deň nasledujúci po prijatí pacientov na koronárnu jednotku. Analyzovali celkovú podanú dávku furosemidu, celkový príjem tekutín a diurézu, celkový príjem NaCl a KCl. U pacientov sa rutinne nesledovalo močové vylučovanie elektrolytov, tieto údaje sme preto nemohli analyzovať. Na posúdenie významnosti zmeny hladiny sérového nátría a kália po prvom dni hospitalizácie sme použili neparametrický párový Wilcoxonov test. Vzťah medzi sérovými hodnotami iónov a zaregistrovaným príjmom iónov sme analyzovali pomocou Spearmanovho korelačného koeficientu.

## Výsledky

Celkovo sme analyzovali údaje od 37 pacientov, z nich bolo 23 žien a 14 mužov. Medián veku bol 71 rokov, interkvartilové rozpätie (IQR) 63–82 rokov. Jednoznačná

príčina pľúcneho edému mohla byť určená iba u 13 pacientov, z ktorých 7 malo akútny infarkt myokardu, 4 mali akútnu renálnu insuficienciu a 2 pacienti hypertenznú emergenciu. U zostávajúcich 24 pacientov jednoznačná príčina pľúcneho edému nebola stanovená. Pacientom bola podávaná suplementácia kyslíku, u žiadneho z analyzovaných pacientov nebola použitá neinvazívna ani umelá pľúcna ventilácia.

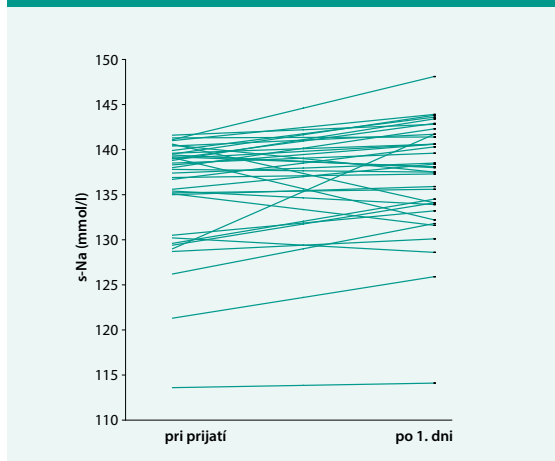
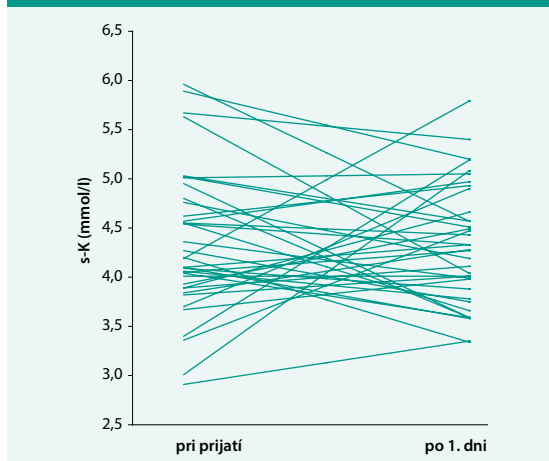
Medián celkovej dávky podaného furosemidu v prvom dni liečby akútneho pľúcneho edému bol 120 mg (IQR 20–300 mg). Medián dosiahnutej diurézy v prvom dni liečby bol 2 400 ml (IQR 1 425–3 225 ml). Medián rozdielu medzi diurézou a celkovým príjmom tekutín v prvom dni liečby bol 315 ml (IQR 538–1 380 ml), negatívna bilancia tekutín bola zaznamenaná u 21 (57 %) z celkovo analyzovaných 37 pacientov. Rozdiel v celkovej dávke furosemidu podaného pacientom s výslednou negatívnou a pozitívnou bilanciou tekutín v prvom dni hospitalizácie nebol štatisticky signifikantný.

Čiastočný pokles sérového nátría a kália po prvom dni liečby akútneho pľúcneho edému oproti vstupným hodnotám pri prijatí bol zaznamenaný u 9 (24 %) a u 19 (51 %) pacientov (graf 1 a graf 2). Wilcoxonovým testom sme v súbore pacientov potvrdili prevažujúci štatisticky signifikantný trend k miernemu vzostupu sérového nátría po prvom dni hospitalizácie oproti vstupným hodnotám (medián sérového nátría 138,0 IQR 132,8–139,6 vs 138,1 IQR 134,0–141,7 mmol/l;  $p = 0,0046$ ). Rozdiel v hladinách sérového kália v populácii pacientov pred liečbou a po prvom dni hospitalizácie nebol štatisticky signifikantný (medián sérového kália u populácie pacientov 4,2 IQR 3,9–4,8 vs 4,2, IQR 3,8–4,8 mmol/l).

Okrem jedného pacienta sme u všetkých ostatných pacientov zaregistrovali v prvom dni hospitalizácie parenterálne podanie malého množstva nátría (medián parenterálne podaného Na 31 mmol, 75% kvartil 105 mmol). Celková dávka parenterálne podaného nátría korelovala s hodnotou nátría pri prijatí (Spearmanovo  $\rho = -0,36$ ,  $p = 0,0422$ ) avšak už štatisticky nekorelovala s kontrolnou hodnotou nátría po prvom dni hospitalizácie ani so zmenou sérového nátría pri kontrole oproti vstupnej hodnote. 75% kvartil registrovaného príjmu parenterálne podaného kália bol 4 mmol, najvyššia podaná dávka kália v prvom dni hospitalizácie bola 46 mmol. Substitúciu draslíka dostávalo celkovo 9 (24 %) pacientov v súbore. Slabšia korelácia medzi dávkou podaného draslíka a vstupnou hodnotou sérového draslíka nebola štatisticky signifikantná. Rovnako nekorelovala dávka podaného draslíka s kontrolnou hodnotou sérového draslíka ani so zmenou hodnoty sérového draslíka pri kontrole v porovnaní so vstupnou hodnotou. Pacienti mali predpísanú diétu s obmedzením soli, pričom perorálny príjem pacientov v prvom dni hospitalizácie bol pre výraznú dušnosť obvykle nízky.

## Diskusia

V predloženej práci poskytujúcej pohľad na bežnú klinickú prax sme nepotvrdili závažný štatisticky signifi-

**Graf 1. Zmena hodnôt sérového natria po prvom dni hospitalizácie oproti vstupným hodnotám****Graf 2. Zmena hodnôt sérového kália po prvom dni hospitalizácie oproti vstupným hodnotám**

kantný pokles sérového natria a kália po prvom dni hospitalizácie u pacientov s akútnym pľúcnym edémom, ktorým bol v rámci terapie štandardne podávaný furosemid. U väčšiny sledovaných pacientov bol v štúdií zaregistrovaný len minimálny celkový príjem sodíka v bazálnej infúzii. NaCl bolo niektorým pacientom parenterálne podávané aj s cieľom čiastočne korigovať preexistujúcu hyponatriémiu, nakoľko celková dávka ošetrovujúcim lekárom parenterálne podaného sodíka signifikantne korelovala s hodnotou sérového natria pri prijatí. Draslík bol v malom množstve podľa rozhodnutia ošetrojúceho lekára podaný približne 1/4 pacientov, pričom sme nepotvrdili koreláciu medzi dávkou podaného draslíka a zmenou hodnoty sérového kália pri kontrole po prvom dni hospitalizácie v porovnaní so vstupnou hodnotou. Vplyv zaregistrovanej pacientom v súbore bežne podanej malej dávky sodíka a draslíka na hlavné výsledky práce by preto nemal byť významný.

Výsledky práce možno interpretovať tak, že furosemid podporuje vylučovanie skôr hypotonického moču s výraznejším vplyvom na diurézu ako na natriurézu (zvýšenie renálneho vylučovania vody je väčšie než natria). Práca nepodporila úvahu začať z dôvodu prevencie vzniku hyponatriémie a hypokaliémie popri diuretickej liečbe hneď v prvom dni liečby pacientov s pľúcnym edémom substitúciou strát sodíka a draslíka či už parenterálne alebo perorálne. Úvaha o substitúcii soli stojí dokonca v istom protiklade k odporúčeniu u pacientov so srdcovým zlyhávaním príjem soli a tekutín obmedziť. Napriek zisteniam však naďalej považujeme za dôležité zvažovať včasnú substitúciu potenciálnych strát draslíka pri intenzívnej diuretickej liečbe, a to aj vzhľadom k tomu, že viac ako 1/4 pacientov mala preexistujúce hodnoty sérového kália a hodnoty kália po prvom dni hospitalizácie < 4,0 mmol/l (z arytmiologického pohľadu riziková hodnota). Súčasťou klinickej praxe sa môže stať aj širšia aplikácia postupu podávania hypertonického roztoku natria spolu s furosemidom, ktorá by mohla súčasne

suplementovať časť strát sodíka navodených diuretickou liečbou.

Parenterálne podaný furosemid ešte pred vyvolaním intenzívnej diurézy spôsobuje aj miernu terapeuticky priaznivú vazodilataciu. Vazodilatačný účinok furosemidu vysvetľujú viaceré teórie, uvažuje sa napr. o uvoľnení vazodilatačne pôsobiacich prostaglandínov [3]. Liečba furosemidom zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu a môže viesť k vzostupu periférnej vaskulárnej rezistencie (afterloadu). Z patofyziologického pohľadu sa preto javí ako odôvodnená indikácia podania vazodilatačne pôsobiacich liekov pri akútnom pľúcnom edéme spolu s furosemidom, ak je krvný tlak pacienta vyhovujúci. Štúdie potvrdzujúce jednoznačný prínos vazodilatačne pôsobiacich nitrátov oproti ostatným liečebným stratégiám však chýbajú [4].

Furosemid sa v okamžitej liečbe pacientov s pľúcnym edémom rutinne používa s dobrými skúsenosťami bez individualizovanej patofyziologickej úvahy prakticky zohľadňujúcej aktuálny stav hydratácie pacienta. Typickým príkladom pacienta s pľúcnym edémom bez znakov celkovej hyperhydratácie je pacient s akútnym srdcovým zlyhaním v dôsledku hypertenznej emergencie. Tento zaužívaný štandardný postup má v sebe aj potenciál nepriaznivo ovplyvniť funkciu obličiek. U pacientov s akútnym pľúcnym edémom v dôsledku hypertenznej emergencie už bola publikovaná štúdia porovnávajúca prínos furosemidu oproti liečbe parenterálne podávaným anti-hypertenzívom (v štúdií bol použitý urapidil) [5]. Jednoznačný prínos furosemidu podľa predpokladov potvrdený nebol. Iná štúdia porovnávala liečbu pozostávajúcu z vyšších dávok mikrobolusovo podávaného izosorbitdinitrátu spolu s nižšou dávkou furosemidu oproti vysokodávkovanému furosemidu s nízko dávkovaným izosorbitdinitrátom. Pacienti, ktorým bola podaná nižšia dávka furosemidu a vyššia dávka izosorbitdinitrátu, mali o niečo lepšiu prognózu [6]. V rámci perspektívne výraznejšie individualizovanej liečby je preto vazodilatačne

pôsobiaci izosorbitdinitrát (obzvlášť vhodný u pacientov s hypertenznou emergenciou) priaznivo redukuje srdcový preload a čiastočne aj afterload možno voliť za základ liečby aj v našich podmienkach. Ďalšími alternatívami furosemidu sú pozitívne inotropne pôsobiace lieky, ako je dobutamín, či skôr výnimočne vzhľadom na cenu lieku, a preto v našich podmienkach najmä u pacientov s chronickým pokročilým refraktérnym srdcovým zlyhaním aj levosimendan (kalciový senzitizer). Kyslík, diuretiká, vazodilatačné pôsobiace lieky a selektívne opiaty a inotropiká sú odporúčané na liečbu pľúcneho edému aj európskou kardiologickou spoločnosťou [7]. Odporúčania európskej kardiologickej spoločnosti konštatujú, že dôkazov o prínose liečby pri akútnom pľúcnom edéme je menej, ako je k dispozícii dôkazov o prínose liečby u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním.

Dávka furosemidu podaná pacientovi pri akútnom srdcovom zlyhaní by mala zohľadniť doterajšiu diuretickú liečbu, iniciálna dávka by mala byť aspoň dvojnásobkom chronickej udržiavacej liečby. Pri nedostatčnom efekte je potrebné včasné a rozhodné podanie vyššej dávky diuretika, respektíve prechod na kontinuálne intravenózne podávanie. Viaceré štúdie porovnávali bolusové a kontinuálne podávanie diuretika, pričom prínos jedného z uvedených spôsobov podávania oproti druhému sa nepodarilo jednoznačne potvrdiť [1,2], a to dokonca ani u pacientov s vyššími dávkami diuretika predhospitalizačne [8]. Aj keď teda farmakokinetické a farmakodynamické poznatky o furosemide vytvárajú teoretický predpoklad k preferencii kontinuálnej infúzie pred intermitentným bolusovým podávaním furosemidu, prehľad realizovaných štúdií tento predpoklad nedokázal potvrdiť [9]. Ani vyššie dávkovaná diuretická liečba u akútne dekompenzovaných pacientov nie je asociovaná s perzistujúcou aktiváciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému s nepriaznivými konsekvenciami a podľa komentára belgických kardiológov by klinickí lekári nemali tolerovať ani reziduálnu kongesciu a odôvodnene použiť na dosiahnutie negatívnej bilancie tekutín aj vyššie dávky furosemidu [10]. Na obavy z vyšších dávok furosemidu v klinickej praxi poukazujú aj výsledky našej práce, v ktorej uvádzame dosiahnutú negatívnu bilanciu tekutín iba u mierne nadpolovičnej väčšiny pacientov.

V opise patofyziológie kardiogénneho pľúcneho edému má kľúčovú úlohu rovnováha tzv. Starlingových síl, teda hydrostatického a onkotického tlaku na oboch stranách alveolokapilárnej membrány. Terapeuticky priaznivým sa preto môže javiť pokus o zvýšenie osmolarity plazmy. Metaanalýza štúdií vykonaných u pacientov s akútnou dekompenzovaným srdcovým zlyhaním, ktorí často majú súčasnú hyponatriémiu, preukázala, že podanie hypertonického roztoku soli spolu s furosemidom vedie k zlepšeniu prognózy pacientov [11]. Skúsenosti sú s dávkou približne 150 ml 3% roztoku NaCl. Zvýšenie osmolarity plazmy podaním hypertonického roztoku však môže prispieť k mobilizácii intersticiálnej tekutiny a ďalšiemu zvýšeniu preloadu, čo môže mať aj nepriaznivé hemodynamické dôsledky. Podanie

hypertonického roztoku pri akútnom pľúcnom edéme zatiaľ nie je pre obmedzené množstvo praktických klinických skúseností v súčasnosti všeobecne odporúčaným štandardným postupom. Samotný účinok furosemidu pri liečbe akútneho pľúcneho edému môže byť okrem ovplyvnenia preloadu a afterloadu zmenou objemu cirkulujúcej krvi podporením diurézy čiastočne sprostredkovaný aj vyvolanou zmenou osmolarity plazmy. To naznačujú aj staršie experimentálne práce [12]. Obava z intravenózneho podávania hypertonických roztokov vyplýva z rizika vzniku flebitídy v mieste zavedenej intravenózne kanyly. Jedna z experimentálnych prác poukázala na riziko vzniku flebitídy pri podávaní roztoku s osmolalitou 820 mOsm/kg > 8 hod, pričom autori konštatujú, že na prevenciu vzniku poškodenia cievnej steny je vhodnejšie podávať hyperosmolárne roztoky čím kratšie a teda preferovať rýchlejšie podanie hyperosmolárneho roztoku pred opatrným pomalým dlhšie trvajúcim podávaním [13].

## Záver

Záverom možno zopakovať, že potreba substitúcie strát sodíka a draslíka počas prvého dňa diuretickej liečby pacientov s pľúcny edémom sa síce v našom súbore nepotvrdila, napriek tomu ju však považujeme za odôvodnenú napr. u pacientov s hodnotami sérového kálie na dolnej hranici normy a u pacientov s pokročilými formami srdcového zlyhávania a nízkymi vstupnými hodnotami natriémie. Liečba pacientov s akútnym pľúcny edémom by mala byť individualizovaná, mala by zohľadňovať stav hydratácie konkrétneho pacienta, pričom je možné zvoliť viaceré liečebné alternatívy intenzívnej diuretickej liečby, ktorá je zatiaľ základom liečby väčšiny pacientov. Na základe publikovaných štúdií je u pacientov možné postupne klinicky overiť potenciál podania roztoku hypertonického NaCl. Perspektívou v liečbe pacientov s akútnym pľúcny edémom v budúcnosti môžu byť lieky priamo ovplyvňujúce aktívny transport (catecholamín dependentný a independentný) izosmolárnej tekutiny cez epitel distálnej časti pľúc [14].

## Literatúra

1. Llorens P, Miró Ó, Herrero P et al. Clinical effects and safety of different strategies for administering intravenous diuretics in acutely decompensated heart failure: a randomised clinical trial. *Emerg Med J* 2014; 31(9): 706–713.
2. Felker GM, Lee KL, Bull DA et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 797–805.
3. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation* 1997; 96(6): 1847–1852.
4. Wakai A, McCabe A, Kidney R et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD005151. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005151.pub2>>.
5. Holzer-Richling N, Holzer M, Herkner H et al. Randomized placebo controlled trial of furosemide on subjective perception of dyspnoea in patients with pulmonary oedema because of hypertensive crisis. *Eur J Clin Invest* 2011; 41(6): 627–634.
6. Cotter G, Metzker E, Kaluski E et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose

furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351(9100): 389–393.

7. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33(14): 1787–1847. Erratum in *Eur Heart J* 2013; 34(2): 158.

8. Shah RV, McNulty S, O'Connor CM et al. Effect of admission oral diuretic dose on response to continuous versus bolus intravenous diuretics in acute heart failure: an analysis from diuretic optimization strategies in acute heart failure. *Am Heart J* 2012; 164(6): 862–868.

9. Gallusova J, Halacova M, Cerny D. Optimal way of administration of high dose intravenous furosemide – continuous infusion or bolus? *Vnitř Lék* 2014; 60(10): 885–892.

10. Verbrugge FH, Tang WH, Mullens W. Renin-Angiotensin-aldosterone system activation during decongestion in acute heart failure: friend or foe? *JACC Heart Fail* 2015; 3(2): 108–111.

11. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C et al. Hypertonic saline plus i.v. furosemide improve renal safety profile and clinical outcomes in acute

decompensated heart failure: A meta-analysis of the literature. *Herz* 2015; 40(3): 423–435.

12. Ali J, Duke K. Colloid osmotic pressure in pulmonary edema clearance with furosemide. *Chest* 1987; 92(3): 540–546.

13. Kuwahara T, Asanami S, Kubo S. Experimental infusion phlebitis: tolerance osmolality of peripheral venous endothelial cells. *Nutrition* 1998; 14(6): 496–501.

14. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002; 82(3): 569–600.

**MUDr. Jozef Kalužay, PhD.**

✉ [kaluzay@yahoo.com](mailto:kaluzay@yahoo.com)

IV. Interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda, Slovenská republika

**[www.fmed.uniba.sk](http://www.fmed.uniba.sk)**

*Doručeno do redakce 8. 9. 2015*

*Přijato po recenzi 9. 1. 2016*