

Primární hyperaldosteronizmus a hypertenze

P. Vysočanová

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Primární hyperaldosteronizmus, nejčastější příčina sekundární hypertenze, který vzniká při nadprodukcí aldosteronu v nadledvinách, je popisován u 4,3 % hypertoniků. Bývá spojen nejen s těžkou až farmakorezistentní hypertenzí, výskytem hypokalemie, ale také se zvýšenou kardiovaskulární morbiditou. Základním screeningovým vyšetřením je poměr aldosteronu k plazmatickému reninu, po kterém následuje potvrzení nálezu konfirmačními testy, separovanými odběry a morfoloickým zobrazením. Při nálezu jednostranného postižení je doporučena laparoskopická adrenalectomie. Při oboustranném postižení nebo pokud si pacient operační výkon nepřeje, je základní léčbou farmakoterapie blokátorem mineralokortikoidního receptoru spironolaktonem. Časná diagnostika a léčba primárního hyperaldosteronizmu nejen zlepšuje kontrolu kalemie a krevního tlaku, ale také může zabránit rozvoji kardiovaskulárních komplikací.

Klíčová slova

primární hyperaldosteronizmus – hypertenze

Primary aldosteronism and hypertension

Abstract

Primary aldosteronism (PA), the most common cause of secondary hypertension, is reported in 4.3% of hypertensive patients. It is caused by the overproduction of aldosterone due to an adrenal disorder. Primary aldosteronism is associated with resistant hypertension, hypokalaemia and increased cardiovascular morbidity. Primary aldosteronism is diagnosed through a multistep procedure, beginning with measurement of the aldosterone-to-renin ratio, a basic screening test. Then confirmatory tests, the collection of blood samples and morphologic imaging need to be performed. A unilateral laparoscopic adrenalectomy for patients with documented unilateral primary aldosteronism is recommended. Medical treatment with a mineralocorticoid receptor (MR) antagonist (spironolactone) is recommended for patients with PA due to a bilateral adrenal disease or patients unwilling or unable to undergo surgery. Early diagnostics and treatment of the PA may resolve hypokalaemia, lower the blood pressure and reverse the cardiovascular morbidity caused by the aldosterone excess.

Key words

primary aldosteronism – hypertension

Primární hyperaldosteronizmus (PH), poprvé popsán Connem v r. 1955 a také nazývaný Connův syndrom, je současný nejčastější typ sekundární hypertenze. Bývá způsoben aldosteron produkcí adenomem (30 %) nebo bilaterální adrenální hyperplazií (cca 60 %), ostatní formy (unilaterální hyperplazie nadledviny, familiární typy hyperaldosteronizmu, karcinom) jsou vzácné.

Toto onemocnění se vyskytuje mnohem častěji, než se dříve předpokládalo. Jeho výskyt byl prokázán u 4,3 % všech hypertoniků, u pacientů s těžkou nebo rezistentní hypertenzí dokonce až ve 13–23 % [1]. Lze tak odhadovat, že v ČR by se mohlo vyskytovat více než 100 000 lidí s PH. Je tedy zřejmé, že se s těmito pacienty musí ve svých praxích setkávat většina nejen praktických lékařů, ale i internistů nebo kardiologů.

Je zajímavostí, že Conn při popsání hyperaldosteronizmu v 50. letech minulého století

předpokládal jeho výskyt asi u 10–15 % hypertoniků. Dlouho byl tento odhad pokládán za přehnaný. Pokud použijeme k diagnostice PH moderní vyšetřovací algoritmy a vezmeme v úvahu tíži tehdy léčené hypertenze, zjistíme, že byl vlastně docela přesný.

Primární hyperaldosteronizmus je charakterizován endogenní nadprodukcí aldosteronu v nadledvinkách za současné nízké koncentrace reninu. Aldosteron působí na buňky distálního tubulu ledvin, kde indukuje reabsorpci sodíku a vody a sekreci draslíku a vodíkových iontů. Důsledkem je hypertenze, hypokalemie a alkalóza. Nadbytek aldosteronu vyvolává fibrózu myokardu a hypertrofii levé komory, následně diastolickou dysfunkci a vyšší výskyt srdečního selhání, ale způsobuje také vyšší výskyt dalších kardiovaskulárních (KV) komplikací – např. fibrilace síní, mrtvice, infarkt myo-

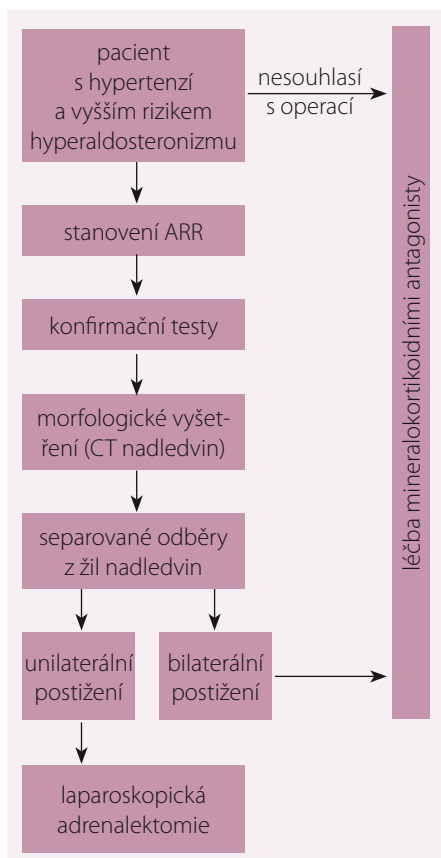
kardu. Je také popisován vyšší výskyt renální insuficience a metabolického syndromu s inzulinorezistencí. Tyto změny vedou k tomu, že pacienti s PA mají vyšší KV morbiditu a mortalitu než stejně staří pacienti s esenciální hypertenzí a stejnou výší krevního tlaku (TK) [2–5].

Projevy hyperaldosteronizmu

Nejvýznamnější projevy PH:

- těžká, často farmakorezistentní hypertenze – často jediný příznak,
- hypokalemie a její následky (svalová slabost, neuromuskulární poruchy, změny na EKG),
- hypnatremie (hraniční),
- metabolická alkalóza.

Onemocnění zachytíme většinou mezi 30. a 50. rokem věku, častěji u žen. Hypertenze se rozvíjí u nemocných s PH prakticky vždy a bývá



Obr. 1. Zjednodušený algoritmus vyšetření při podezření na primární hyperaldosteronismus. Upraveno podle [8].

ARR – plazmatická reninová aktivita;
CT – počítačová tomografie; MR antagonisté – antagonisté mineralokortikoidních receptorů

těžká až farmakorezistentní. Hypokalemie se objevuje u méně než poloviny nemocných a může u nich vyvolat arytmie či svalovou slabost, neuromuskulární poruchy a poruchy srdečního rytmu. Mezi nespecifické příznaky patří bolesti hlavy, slabost, únavnost, polyurie, nykturie, žížeň či parestezie. Normální hodnota kalemie by nás neměla odradit od dalšího vyšetření. Zatímco před 50 lety patřila hypokalemie k základním symptomům hyperaldosteronismu, nyní je její význam méně důležitý a řadí se spíše mezi méně časté příznaky, nevyskytuje se ani u poloviny příznaků (max. 46 %). U pacientů s unilaterálním adenomem bývá výskyt hypokalemie kolem 50 % a s bilaterální formou PH jen asi 25 % [6].

Kdy myslet na diagnózu PH?

Na diagnózu PH je třeba myslet:

- u hypertoniků s hypokalemií (spontánní nebo diuretiky indukovanou) (cca 50 %),
- u pacientů s těžkou a farmakorezistentní hypertenzí (8–20 %),

- u pacientů s náhodně zjištěným nádorem nadledviny (cca 1 %),
- u mladých hypertoniků, hlavně s časným orgánovým postižením,
- u hypertoniků příbuzných pacientů s PH.

Pravděpodobnost diagnózy PH stoupá s tíží arteriální hypertenze. Důležité je myslet na PH hlavně u nemocných se spontánní nebo indukovanou hypokalemií nebo u těch, kteří mají kalemii na dolní hranici normy i přes kombinaci léků spíše kalium šetřících (blokáda renin-angiotenzinového systému, kalium šetřící diuretika) [7].

Jak provádět diagnostiku PH?

Postup při diagnostice PH je následující:

- stanovení aldosteronu, reninu a poměru aldosteron/renin,
- konfirmační testy (infuze fyziologického roztoku, podání fludrokortizonu, posturální test),
- zobrazovací metody – CT nadledvin, event. nukleární MR (NMR) nadledvin,
- katetrizace ledvinných žil a separované odběry aldosteronu a reninu.

Základním nástrojem pro screening PH je stanovení poměru aldosteron/renin (plazmatická reninová aktivita – ARR). Jeho hodnota je stanovena arbitrárně a konkrétní hodnota se liší podle používaných jednotek a vyšetřovací metody používané na konkrétním pracovišti. Kromě zvýšené hodnoty ARR by současně měla být hodnota aldosteronu vyšší nebo alespoň na horní hranici normy (jinak hrozí záměna za jiné typy nízkoreninové hypertenze). Pro zlepšení senzitivity vyšetření je nutné dodržet standardní podmínky odběru (odběr v ranních hodinách, nejméně 2 hod po probuzení, vstoje, s upravenou antihypertenzní medikací, kalemii a dietou) [8].

Příprava pacienta (před vyšetřením aldosteronu, reninu a ARR)

Při přípravě pacienta před vyšetřením je třeba:

- 6 týdnů před – vysadit spironolakton,
- 4 týdny před – vysadit diuretika a eplerenon,
- 2 týdny před – vysadit ostatní antihypertenzní medikaci – lze ponechat pouze verapamil (až 480 mg denně) a doxazosin (až 16 mg denně),
- s předstihem substitucí upravit hypokalemií (cílem je hodnota 4,0 mmol/l),
- neužívat hormonální antikoncepci ani ne-steroidní antirevmatika,

- dieta s dostatečným příjmem soli, nejíst potraviny s lékořicí.

Hodnoty aldosteronu, reninu a následně poměru ARR podléhá mnoha vlivům. Na prvním místě se jedná o vliv podávané antihypertenzní terapie, dále je to vliv diety, pohlaví, kalemie, u žen ve fertilním věku záleží na fázi menstruačního cyklu (optimálně vyšetření provádíme při vysazené hormonální antikoncepci, ve folikulární fázi cyklu). Nejproblematičtější momentem vyšetření je právě úprava antihypertenzní medikace. U těžkých hypertoniků, zvláště s komplikujícími onemocněními, lze jen stěží vysadit většinu zavedené antihypertenzní léčby na více týdnů. Rovněž kontrola kalemie u pacienta s vysazeným spironolaktonem a úpornou hypokalemií může být značným problémem (není vzácností, že pacienti užívají více než 6 g kalium chloratum denně).

V případech zvýšeného ARR nebo nejasného výsledku je ve většině případů nutné doplnit ještě konfirmační test s podáním 2 l fyziologického roztoku během 4 hod u sedícího pacienta. U pacienta s PH po podání fyziologického roztoku nedojde k očekávanému poklesu hladiny aldosteronu. Tento test by se neměl provádět u pacientů s kardiální nebo renální insuficiencí nebo významnou hypokalemií (můžeme nahradit fludrokortizonovým testem). Pokud je i tento nálezní pozitivní, je dalším krokem doplnění zobrazovacího vyšetření (CT nebo NMR nadledvin). Evropská guidelines pro diagnostiku a léčbu hyperaldosteronismu doporučují provedení CT vyšetření u všech nemocných s laboratorně prokázaným PH nejen kvůli volbě terapeutického postupu, ale hlavně kvůli vyloučení možného adrenokortikálního karcinomu. Negativní nálezní na zobrazovacím vyšetření nevylučuje patologii, protože onemocnění může být způsobeno lézí velikostně pod hranicí detekce dané vyšetřovací metody. U pacientů do 35 let, s velkým unilaterálním nálezem na CT nadledvin a s výraznou symptomatologií – hypokalemie, suprimovaný renin, zvýšený aldosteron, vysoce pozitivní ARR, můžeme na základě provedených vyšetření indikovat přímo operační řešení. Ve všech ostatních případech je nutné doplnit diagnostický postup ještě o provedení separovaných odběrů z renálních žil k posouzení lateralizace nadprodukce aldosteronu, kterými vylučujeme oboustranné postižení nadledvin [9]. Tato metoda je technicky náročná a je nutné ji provádět pouze na pracovištích s dostatečnou zkušeností.

Vzhledem k poměrně složitému algoritmu vyšetření, s velkým rizikem zkrácení řadou dalších parametrů (např. antihypertenzní terapie, dieta, fáze menstruačního cyklu), je vhodné pacienty se zvýšeným ARR nebo již při podezření na PH odeslat do hypertenzního centra k další diagnostice (obr. 1).

Kdy neprovádět vyšetření

Před zahájením poměrně složitého, časově, organizačně i finančně náročného vyšetření je nejdříve potřeba zhodnotit celkový stav nemocného a jeho postoj k dalšímu vyšetřování, event. k operačnímu řešení. Pokud si pacient došetřování nepřeje, nesouhlasí s operačním výkonem nebo kvůli dalším přidruženým onemocněním by pro něj vyšetřovací algoritmus a operace byly příliš rizikové, je vhodné vyzkoušet terapeutický efekt přidání spironolaktonu [7]. Spironolakton je podle současných doporučení jako účinné hypertenzivum vhodným lékem do kombinace (jako 4. lék) u většiny pacientů s rezistentní hypertenzí.

Léčba

Léčbu lze rozdělit na chirurgickou a farmakologickou:

- chirurgická – laparoskopická unilaterální adrenalectomie,
- farmakologická – spironolakton, event. eplerenon, amilorid.

Při rozhodování o volbě léčebného postupu je klíčové odlišení etiologie PH. V případě bilaterální hyperplazie je pacient léčen farmakologicky – antagonisty aldosteronu, adenomy jsou většinou indikovány k jednostranné adrenalectomii.

Po chirurgické léčbě – jednostranné laparoskopické adrenalectomii – se prakticky u všech nemocných zlepšila kontrola hypertenze a téměř u poloviny dojde k úplné normalizaci TK bez nutnosti užívat antihypertenziva. Rozhodující je věk, délka trvání onemocnění, stav renálních funkcí a množství užívaných antihypertenziv. Přetrvávání hypertenze po operaci může být také způsobeno koincidencí PH s esenciální hypertenzí.

Kde není chirurgická léčba vhodná, zahajujeme léčbu farmakologickou. I u farmakologicky léčených pacientů při použití kauzální terapie antagonisty mineralokortikoidních receptorů (spironolakton, eplerenon) lze dosáhnout zlepšení kontroly hypertenze. Léčbu spironolaktonem zahajujeme dávkou 12,5 nebo 25 mg 1x denně, dávku postupně navyšujeme

během několika měsíců. Řídíme se dle tolerance léku, kontroly TK a hladiny kalemie, kterou je potřeba pravidelně monitorovat. Doporučená max. dávka je 100 mg denně. U většiny dochází k výraznému zlepšení kontroly TK za současné redukce počtu podávaných antihypertenziv, asi u 15–20 % stačí ke kontrole TK podávat samotný spironolakton [10]. Velmi dobrý klinický efekt u nemocných je bohužel negativně ovlivňován vedlejšími účinky spironolaktonu (gynekomastie, bolesti prsů, poruchy erekce), které často vedou k vysazení léku. Vedlejší účinky jsou závislé na dávce a při dávkách > 100 mg se vyskytují u více než poloviny pacientů (cca 7 % při dávkách pod 50 mg/d). Možným řešením je snížení podávané dávky spironolaktonu a přidání např. amiloridu do kombinace.

Při nesnášenlivosti spironolaktonu je možné použít eplerenon, který je t. č. u nás podle SPC schválen pouze k léčbě srdečního selhání, takže u každého pacienta s PH musíme jeho použití podrobně zdůvodnit v dokumentaci. Eplerenon je slabší antagonist mineralokortikoidního receptoru a je potřeba podávat přibližně 2násobnou dávku ve srovnání se spironolaktonem [11].

Při intoleranci blokátorů mineralokortikoidních receptorů je poslední alternativou amilorid, kalium šetřící diuretikum, které vede ke zvýšené natriureze při současném snížení renálního vylučování kalia. Ačkoli je amilorid méně účinný než spironolakton, dokáže ovlivnit hodnotu TK i kalemie a je velmi dobře tolerován. I zde řešíme problémy s dostupností. V současnosti je amilorid dostupný buď ve fixních kombinacích s thiazidovým diuretikem, nebo samostatně připravený magistra liter v lékárně.

Závěr

Primární hyperaldosteronismus je mezi hypertonií poměrně častá diagnóza a v současnosti patří mezi nejvýznamnější možné příčiny sekundární hypertenze. Při včasné diagnóze PH je po adrenalectomii velká pravděpodobnost normalizace TK nebo alespoň výrazné zlepšení kontroly předtím často špatně kontrolované rezistentní arteriální hypertenze. Jak při použití chirurgického přístupu, tak při léčbě spironolaktonem dochází ke snížení KV rizika pacienta na úroveň nemocných s esenciální hypertenzí. Pokud na diagnózu primárního hyperaldosteronismu není v praxi včas pomýšeno, může dojít nejen k oddálení stanovení správné diagnózy, ale také ke snížení pravděpodobnosti vyléčení hypertenze a nárůstu rizika rozvoje orgánových poškození [12].

Literatura

1. Hannemann A, Wallaschowski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies—a review of the current literature. *Horm Metab Res* 2012; 44(3): 157–162. doi: 10.1055/s-0031-1295438.
2. Milliez P, Girerd X, Plouin PF et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8): 1243–1248. doi: 10.1016/j.jacc.2005.01.015.
3. Stowasser M, Sharman J, Leano R et al. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5070–5076. doi: 10.1210/jc.2005-0681.
4. Reincke M, Fischer E, Gerum S et al. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension* 2012; 60(3): 618–624. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.197111.
5. Somlóová Z, Widimský J, Rosa J et al. The prevalence of metabolic syndrome and its components in two main types of primary aldosteronism. *J Hum Hypertens* 2010; 24(10): 625–630. doi: 10.1038/jhh.2010.65.
6. Douma S, Petidis K, Doumas M et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371(9628): 1921–1926. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60834-X.
7. Funder JW, Carey RM, Mantero F et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(5): 1889–1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061.
8. Zelinka T, Ceral J, Widimský J. Jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus? *Hypertenze & kardiiovaskulární prevence* 2017; 6(1): 32–35.
9. Sarlon-Bartoli G, Michel N, Taieb D et al. Adrenal venous sampling is crucial before an adrenalectomy whatever the adrenal-nodule size on computed tomography. *J Hypertens* 2011; 29(6): 1196–1202. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834666af.
10. Ghose RP, Hall PM, Bravo EL. Medical management of aldosterone-producing adenomas. *Ann Intern Med* 1999; 131(2): 105–108.
11. Parthasarathy HK, Ménard J, White WB et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011; 29(5): 980–990. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283455ca5.
12. Indra T, Holaj R, Štrauch B et al. Long-term effects of adrenalectomy or spironolactone on blood pressure control and regression of left ventricle hypertrophy in patients with primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16(4): 1109–1117. doi: 10.1177/1470320314549220.

Doručeno do redakce: 16. 8. 2018

Přijato po recenzi: 24. 8. 2018

MUDr. Petra Vysočanová
www.fnbrno.cz
vysocanova.petra@fnbrno.cz