



Cykl „Przypadek Kliniczny” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Michała Mysliwca,  
Kierownika Kliniki Nefrologii i Transplantologii UM w Białymstoku

## 46-letni mężczyzna z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie

Nicholas M. Orme, MD<sup>1</sup>

Phil A. Hart, MD<sup>1</sup>

Karen F. Mauck, MD, MSc<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Resident in Internal Medicine, Mayo School of Graduate Medical Education, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

<sup>2</sup> Adviser to resident and Consultant in General Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

46-Year-Old Man With Treatment-Resistant Hypertension

Mayo Clin Proc 2010;85(10):e70-e73

Tłum. lek. Małgorzata Załoga

**46**-letni mężczyzna zgłosił się do lekarza w celu oceny nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie. Pamiętał, że już w szkole średniej mówiono mu, że ma wysokie ciśnienie skurczowe, jednak do 42. r.ż. nie przyjmował żadnych leków przeciwnadciśnieniowych. Później, pomimo stosowania licznych schematów terapeutycznych, nie udało się uzyskać u niego kontroli nadciśnienia, które stale, niezależnie od okoliczności pomiaru (w gabinecie lekarskim czy w domu), przekraczało wartości graniczne (140/90 mmHg). Obecnie pacjent przyjmuje codziennie 320 mg walsartanu, 200 mg metoprololu w postaci o przedłużonym uwalnianiu i 10 mg amlodypiny, poza tym nie stosuje innych leków. Poprzednio przyjmował hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/24 h (w połączeniu z walsartanem i metoproleolem), leczenie to jednak przerwano, ponieważ nie spowodowało ono obniżenia ciśnienia do wartości docelowych i wiązało się z wystąpieniem hipokalemii (stężenie potasu: 2,8 mmol/l). Z wywiadu wynikało, że pacjent ściśle przestrzega diety niskosodowej, rzadko pije alkohol, nigdy nie palił i codziennie przez godzinę ćwiczy na stacjonarnym rowerze. W ciągu 4 lat mężczyźnie udało się też schudnąć ok. 11,4 kg. W wywiadzie stwierdzono otyłość, hiperlipidemię, nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo, niedoczynność tarczycy leczoną hormonalnie, dnę moczanową i zespół bezdechu podczas snu leczony urządzeniem wytwarzającym stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP – *continuous positive airway pressure*). Niedawno pacjent był badany w klinice zaburzeń snu i stwierdzono, że zastosowane parametry CPAP skutecznie eliminują u niego napady bezdechu podczas snu. Pacjent twierdził, że przestrzegał zarówno zasad przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych, jak i zasad używania CPAP. Nie stosował niesteroidowych leków przeciwzapalnych ani substancji psychostymulujących. Nie występowały u niego bóle głowy, kołatanie serca ani zlewne poty.

Podczas badania przedmiotowego stwierdzono: ciśnienie tętnicze 158/88 mmHg (średnia z 6 pomiarów wykonanych w pozycji siedzącej, na lewym ramieniu); tętno 51 uderzeń/min, regularne; BMI (wskaźnik masy ciała obliczany jako masa ciała w kilogramach dzielona przez kwadrat wzrostu wyrażonego

w metrach) 47. Poza otyłością nie stwierdzono odchyień. Wyniki badań laboratoryjnych były następujące (w nawiasach podano zakresy wartości referencyjnych): stężenie sodu 140 mEq/l (135-145 mEq/l), stężenie potasu 4,0 mmol/l (3,6-5,2 mmol/l), stężenie kreatyniny 1,0 mg/dl (0,8-1,3 mg/dl). W badaniu elektrokardiograficznym ujawniono bradykardię zatokową z cechami granicznego przerostu lewej komory. USG jamy brzusznej uwiarydociło nerki prawidłowej wielkości, bez oznak zwężenia tętnicy nerkowej. Badanie echokardiograficzne uwiarydociło niewielkie pogrubienie ścian lewej komory przy jej prawidłowej czynności i bez oznak nieprawidłowości zastawkowych.

### 1. Poza zachęcaniem pacjenta do dalszych wysiłków w celu redukcji masy ciała, które z wymienionych poniżej działań należy uznać za najwłaściwsze w leczeniu stwierdzanego u opisywanego pacjenta nadciśnienia tętniczego?

- Zalecenie zgłoszenia się na ponowne badanie i pomiar ciśnienia za 3 miesiące
- Zwiększenie dawki metoprololu o przedłużonym uwalnianiu do 300 mg/24 h
- Poszukiwanie innych (wtórnych) przyczyn nadciśnienia tętniczego
- Skierowanie pacjenta na konsultację do specjalisty hipertensjologa
- Dodanie klonidyny do stosowanego schematu leczenia

Duża masa ciała i liczne współistniejące choroby (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, upośledzenie tolerancji glukozy i zespół bezdechu podczas snu) wskazują, że u pacjenta wystąpiły powikłania otyłości. Dalsze zmniejszanie masy ciała (w tym rozważenie skierowania pacjenta na operacyjne leczenie otyłości) jest najważniejszym warunkiem uzyskania lepszej kontroli ciśnienia tętniczego i zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Konieczna jest zmiana leczenia przeciwnadciśnieniowego, gdyż obecny schemat nie jest wystarczająco skuteczny. Zwiększanie dawki  $\beta$ -adrenolityku nie spowoduje zapewne dalszego spadku

ciśnienia, a biorąc pod uwagę obecne tętno spoczynkowe chorego, może doprowadzić do objawowej bradykardii. Nadciśnienie tętnicze uznano za odporne ze względu na niemożność uzyskania zakładanych wartości ciśnienia mimo przyjmowania trzech zalecanych w takich sytuacjach leków. Po zebraniu szczegółowego wywiadu, uwzględniającego przestrzeganie zaleceń dotyczących stylu życia i przyjmowania leków, najodpowiedniejszym kolejnym krokiem wydaje się poszukiwanie wtórnych przyczyn nadciśnienia, takich jak bezdech podczas snu, zwężenie tętnic nerkowych, pierwotny hiperaldosteronizm, zespół Cushinga, guz chromochłonny nadnerczy, czy choroby tarczycy. Wczesny początek choroby (<20. r.ż.) i hipokalemia podczas stosowania leków moczopędnych również wskazują, że należy poszukiwać innych przyczyn nadciśnienia tętniczego. W przypadku nadciśnienia opornego na leczenie konieczne bywa skierowanie pacjenta na konsultację do specjalisty, ale na tym etapie postępowania dalsza diagnostyka może być prowadzona przez lekarza ogólnego. W leczeniu pierwotnego nadciśnienia uzasadnione byłoby włączenie klonidyny, jednak na tym etapie wskazane jest raczej poszukiwanie innych przyczyn choroby.

Wyniki badań laboratoryjnych: stężenie TSH 3,14 mj.m./ml (0,30-5,0 mj.m./ml), stężenie wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu 17  $\mu\text{g}$  (3,5-45  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ ), stężenie wolnych metanefryn w osoczu <0,20 nmol/l (<0,50 nmol/l), stężenie wolnej normetanefryny w osoczu 0,24 nmol/l (<0,90 nmol/l), stężenie aldosteronu w osoczu (PAC – *plasma aldosterone concentration*) 16 ng/dl (1-21 ng/dl), aktywność reninowa osocza (PRA – *plasma renin activity*) <0,6 ng/ml/h (0,6-3,0 ng/ml/h), współczynnik PAC:PRA 27 (<20).

## 2. Wskaż najbardziej prawdopodobną przyczynę niskiej aktywności reninowej osocza u pacjenta:

- Pierwotna niedoczynność nadnerczy
- Pierwotny hiperaldosteronizm
- Stosowanie walsartanu
- Przestrzeganie diety niskosodowej
- Pheochromocytoma (guz chromochłonny nadnerczy)

Przy prawidłowo działającej osi renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) hipoadosteronizm (np. w pierwotnej niedoczynności nadnerczy) prowadzi do podwyższenia aktywności reninowej osocza (PRA), a nie do jej obniżenia (jak w tym przypadku). Z kolei pierwotny hiperaldosteronizm, hamując układ RAA, prowadzi do obniżenia aktywności reninowej osocza. Interpretując wyniki oznaczeń reniny i aldosteronu, trzeba uwzględnić stosowane przez pacjenta leki przeciwnadciśnieniowe. Inhibitory ACE hamują przekształcanie angiotensyny I w angiotensynę II, co z kolei obniża stężenie aldosteronu. Ich działanie przez sprzężenie zwrotne z układem RAA prowadzi do zwiększenia wydzielania reniny, dlatego mała aktywność reninowa osocza u chorego przyjmującego inhibitory ACE lub leki z grupy antagonistów receptorów angiotensyny II (sartany), tak jak w tym przypadku, powinna wzbudzić u lekarza podejrzenie pierwotnego hiperaldosteronizmu.<sup>1</sup> Zmniej-

szanie podaży sodu w diecie prowadzi, przez zwiększenie wydzielania reniny, do nasilenia produkcji aldosteronu. Przy obecności guza chromochłonnego dochodzi do uwalniania katecholamin, które podnoszą napięcie układu współczulnego i stężenie reniny.

## 3. Który test będzie najwłaściwszy do potwierdzenia rozpoznania?

- Obciążenie sodem i pomiar wydalania aldosteronu w 24-godzinnej zbiórce moczu
- Tomografia komputerowa nadnerczy
- Pobranie próbek krwi z żył nadnerczowych
- Rejestracja zmian ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na podanie antagonisty aldosteronu
- Biopsja cienkoigłowa nadnerczy

Samo podwyższenie współczynnika PAC:PRA nie pozwala rozpoznać pierwotnego hiperaldosteronizmu. Rozpoznanie musi zostać potwierdzone przez wykazanie nieprawidłowego wydzielania aldosteronu.<sup>1</sup> Można to zrobić, oceniając stężenie tego hormonu w dobowej zbiórce moczu po obciążeniu sodem, i to jest prawidłowa odpowiedź na pytanie nr 3. Takie działanie najbardziej hamuje podstawowe wydzielanie aldosteronu. Tomografia komputerowa nadnerczy nie jest dobrym testem potwierdzającym, ponieważ nie dostarcza informacji o stanie czynnościowym potencjalnych wykazanych nieprawidłowości. Chirurgiczne usunięcie gruczolaka o niepotwierdzonej aktywności byłoby działaniem przedwczesnym, nie miałyby zatem znaczenia dla obecnego schematu leczenia pacjenta. Pobieranie próbek krwi z żył nadnerczowych (AVS – *adrenal venous sampling*) to badanie przydatne przy różnicowaniu podtypów pierwotnego hiperaldosteronizmu, ale jest wskazane dopiero po wykonaniu potwierdzających rozpoznanie badań krwi. Przedwczesne byłoby również empiryczne leczenie antagonistami aldosteronu, ponieważ część chorych może odnieść korzyści z leczenia operacyjnego. Biopsja cienkoigłowa nadnerczy nie jest przydatna w diagnostyce pierwotnego aldosteronizmu. Niekiedy jest użyteczna w badaniu potencjalnych przerzutów do nadnerczy przy rozpoznanej chorobie nowotworowej, jednak w diagnostyce pojedynczych guzów nadnerczy nieznanego pochodzenia nie można w ten sposób rozróżnić łagodnego gruczolaka nadnerczy od raka tego narządu.

Pacjent został skierowany na test obciążeniowy sodem i pomiar wydalania aldosteronu w dobowej zbiórce moczu. Przez 3 dni spożywał 6000 mg sodu dziennie. Wyniki badania moczu z 24-godzinnej zbiórki: objętość 3008 ml, stężenie kreatyniny 0,8 mg/dl (0,8-1,3 mg/dl), ilość sodu 343 mmol/24 h (40-217 mmol/24 h); stężenie sodu: 114 mmol/l (135-145 mmol/l), wydalanie aldosteronu: 17  $\mu\text{g}/24\text{ h}$  (<12  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , jeśli ilość sodu >200 mmol/24 h). Stężenie aldosteronu w moczu znacznie przekraczało granicę 12  $\mu\text{g}/24\text{ h}$ , rozpoznano więc pierwotny hiperaldosteronizm spowodowany przez gruczolaka lub idiopatyczny przerost nadnerczy. W tomografii komputerowej jamy brzusznej na 3-milimetrowych przekrojach nadnerczy nie uwidoczniiono żadnych guzów.

#### 4. Która z poniższych procedur byłaby w tym przypadku najwłaściwsza?

- Scyntygrafia nadnerczy
- Rezonans magnetyczny nadnerczy
- Kolejne badanie tomograficzne po 6 miesiącach
- Pobranie próbek krwi z żył nadnerczowych
- Zabieg operacyjny

Dawniej do powiązania czynności nadnerczy z uwidocznionymi zmianami anatomicznymi, a co za tym idzie do identyfikacji ewentualnych zmian możliwych do operacyjnego usunięcia, wykorzystywano scyntyografię z użyciem radioaktywnego ( $^{131}\text{I}$ ) jodocholesterolu. W badaniach radiologicznych nie uwidoczniłoby jednak u pacjenta wyraźnych zmian gruczołakowatych. Rezonans magnetyczny nadnerczy nie pozwala wykluczyć jednostronnej choroby prowadzącej do nadprodukcji aldosteronu i w tym przypadku nie dostarczyłby dodatkowych informacji. Seryjna tomografia komputerowa może uwidoczniać niezauważone wcześniej zmiany w nadnerczach, ale u pacjentów >40. r.ż. często występują nieaktywne zmiany (tzw. incydentaloma), a badanie nie wnosi żadnych informacji na temat ich aktywności hormonalnej. Co więcej, gruczołaki wytwarzające aldosteron mogą być bardzo małe i za pomocą badania tomograficznego nie można całkowicie wykluczyć ich istnienia. Jedynym sposobem ustalenia, po której stronie znajduje się hormonalnie czynny guzek, jest pobranie próbek krwi z żył nadnerczowych (AVS) przez doświadczonego radiologa zabiegowego. Nie jest to powszechnie dostępna metoda diagnostyczna, należy jednak rozważyć jej zastosowanie u wszystkich chorych zdecydowanych na ewentualny zabieg operacyjny, a także u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia farmakologicznego lub nie odnoszą z niego korzyści. W opisywanym przypadku niewskazane byłoby bezpośrednie przeprowadzenie adrenalektomii (bez wcześniejszego AVS) ze względu na możliwość występowania obustronnej nadczynności nadnerczy. Pacjentowi zaproponowano AVS, ale odstąpiono od zabiegu, gdyż chory nie wyraził zgody na ewentualne leczenie operacyjne. Nie wykryto raka czy gruczołaka nadnerczy i w związku z tym podejrzewano, że przyczyną pierwotnego hiperaldosteronizmu był idiopatyczny, obustronny przerost nadnerczy.

#### 5. Wskaż najwłaściwszą metodę leczenia empirycznego tego pacjenta:

- Glikokortykosteroidy w małych dawkach
- Antagonista aldosteronu
- Triamteren
- Dalsze ograniczenie podaży sodu w diecie
- Przezkórna ablacja prądem o częstotliwości radiowej

Glikokortykosteroidy w małych dawkach są leczeniem z wyboru tylko w jednym z podtypów pierwotnego hiperaldosteronizmu, określanym jako hiperaldosteronizm poddający się lecze-

niu glikokortykosteroidami i będącym niezwykle rzadką chorobą genetyczną wymagającą przed rozpoczęciem leczenia potwierdzenia rozpoznania za pomocą swoistych testów genetycznych. U pacjenta z obustronną nadprodukcją aldosteronu w nadnerczach najlepszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie antagonisty receptorów mineralokortykoidowych, np. spironolaktonu lub eplerenonu. Triamteren jest lekiem moczopędnym oszczędzającym potas i działa także w dalszych kanalikach nerkowych, ale w przeciwieństwie do spironolaktonu i eplerenonu nie jest antagonistą aldosteronu i z tego względu nie jest tu lekiem z wyboru. Dieta z ograniczeniem soli może być zalecana wszystkim pacjentom z nadciśnieniem tętniczym, ale u tego pacjenta nie przyniosłaby wystarczających efektów. Przezkórna ablacja prądem o częstotliwości radiowej bywa niekiedy stosowana w leczeniu jednostronnych zmian, ale z pewnością nie miałaby zastosowania w tym przypadku.

U pacjenta rozpoczęto próbę leczenia antagonistą aldosteronu eplerenonem w doustnej dawce 50 mg dwa razy dziennie. Po 2 miesiącach można było obniżyć o połowę dawkę walsartanu i metoprololu, utrzymując skurczowe ciśnienie tętnicze w zakresie 135-145 mmHg.

#### Omówienie

O nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie mówimy, gdy mimo jednoczesnego stosowania 3 leków przeciwnadciśnieniowych z różnych grup farmakologicznych nie udaje się uzyskać wartości docelowych ciśnienia tętniczego. Najlepiej, jeśli jednym z tych leków jest diuretyk, przy czym wszystkie powinny być podawane w optymalnych dawkach.<sup>2</sup> Etiologia nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie jest często złożona. Skuteczne leczenie wymaga identyfikacji i wyeliminowania przyczyniających się do oporności czynników związanych ze stylem życia (otyłości, nadmiaru soli w diecie, braku aktywności fizycznej, niestosowania się do zaleceń lekarskich) oraz wdrożenia skutecznych schematów wielolekowych.

Po wyeliminowaniu tych czynników należy skupić się na poszukiwaniu możliwych do wyleczenia przyczyn wtórnego nadciśnienia tętniczego, z których za najczęstszą uważa się pierwotny hiperaldosteronizm. Należy brać go pod uwagę u wszystkich pacjentów, u których: 1) występuje nadciśnienie tętnicze i samostanna hipokalemia (u większości stężenie potasu jest jednak w normie), 2) podczas stosowania diuretyków dochodzi do nadmiernego spadku stężenia potasu w surowicy, 3) nadciśnienie wystąpiło w młodym wieku (<20. r.ż.), 4) nadciśnieniu towarzyszą gruczołaki nadnerczy, 5) nadciśnienie tętnicze jest odporne na leczenie lub 6) występuje ciężkie nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze >160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze >100 mmHg).<sup>1,3,4</sup> Z obserwacji wynika, że nawet u 13% pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym występuje jakaś postać pierwotnego hiperaldosteronizmu, przy czym odsetek ten wzrasta u chorych z ciężkim nadciśnieniem.<sup>1,3,4</sup> Należy brać to pod uwagę, ponieważ u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i pierwotnym hiperaldo-

steronizmem ryzyko uszkodzenia narządów wewnętrznych jest większe niż przy nadciśnieniu o innej etiologii.<sup>5</sup>

Jak już wcześniej omawiano, dla pierwotnego hiperaldosteronizmu podstawowym testem przesiewowym jest podwyższony współczynnik PAC:PRA ( $>20:1$ ).<sup>6</sup> Badanie to jest najbardziej czułe, gdy próbki krwi zostaną pobrane rano, co najmniej 2 h po wstaniu pacjenta z łóżka, przy czym przed pobraniem pacjent powinien przez 5-15 min pozostawać w pozycji siedzącej. Najlepiej, jeśli przed badaniem chorzy nie ograniczali podaży soli w diecie. Niektóre leki i inne substancje mają wyraźny wpływ na wynik badania współczynnika PAC:PRA i należy je odstawić na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym badaniem. Są to: 1) spironolakton, eplerenon, amilorid, triamteren, 2) diuretyki obniżające stężenie potasu, 3) produkty zawierające korzeń lukrecji lub jego pochodne.<sup>6</sup> Przy stosowaniu inhibitorów ACE i sartanów aktywność reninowa osocza (PRA) może być fałszywie wysoka ze względu na ujemne sprzężenie zwrotne z układem RAA. Niska lub niewykrywalna aktywność reninowa osocza u pacjentów zażywających te leki (jak w tym przypadku), powinna wzbudzić czujność lekarza i kazać mu myśleć o pierwotnym hiperaldosteronizmie. Rozpoznanie tej choroby należy brać pod uwagę, gdy współczynnik PAC:PRA wynosi  $\geq 20$  oraz gdy PAC wynosi  $> 15$  ng/dl. W celu potwierdzenia rozpoznania można zmierzyć wydalanie aldosteronu w 24-godzinnej zbiorce moczu po 3-dniowym obciążeniu sodem. W celu zapewnienia jak najpełniejszego hamowania endogennej produkcji aldosteronu ważne jest, by pacjenci stosowali dietę wysokosodową (5000-6000 mg/24 h) i nie byli odwodnieni. Dobową zbiorke moczu należy prowadzić od rana trzeciego dnia diety do rana dnia następnego. Pierwotny hiperaldosteronizm jest wysoce prawdopodobnym rozpoznaniem, jeśli ilość aldosteronu przekracza  $12 \mu\text{g}$ .<sup>6</sup>

Pierwotny hiperaldosteronizm ma wiele podtypów, jednak najczęściej wynika z obustronnego, idiopatycznego przerostu nadnerczy lub obecności hormonalnie czynnego gruczolaka opisanego przez Conna.<sup>7</sup> Inne przyczyny tej choroby są rzadkie. Wybór metody leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu zależy od tego, czy zmiany występują tylko po jednej stronie (wówczas stosuje się na ogół leczenie chirurgiczne), czy w obu nadnerczach (wówczas wskazane jest leczenie farmakologiczne). Z tego względu kolejnym badaniem jest często komputerowa tomografia nadnerczy, z kontrastem lub bez niego. W niedawnym przeglądzie wykazano jednak, że w porównaniu z badaniem polegającym na pobraniu próbek krwi z żył nadnerczowych (AVS) obraz nadnerczy uzyskany w badaniu TK lub MRI nie pozwala w ponad 1/3 przypadków na precyzyjną identyfikację źródła nadmiaru aldosteronu.<sup>8</sup> Pacjentom, u których podejrzewa się z dużym prawdopodobieństwem istnienie gruczolaków wytwarzających aldosteron (ciężkie nadciśnienie tętnicze, samoistna lub bardziej nasiloną hipokalemia oraz wysokie stężenie aldosteronu) i u których rozważane jest leczenie chirurgiczne, należy więc zaproponować wykonanie AVS.

Przy jednostronnej nadprodukcji aldosteronu procedurą z wyboru jest laparoskopowa adrenalektomia, zwłaszcza że u pacjentów z hormonalnie czynnym gruczolakiem zabieg niemal za-

wsze prowadzi do normalizacji wartości ciśnienia tętniczego i stężenia potasu. U ok. 1/3 chorych po operacji ciśnienie wraca do normy bez potrzeby stosowania leków przeciwnadciśnieniowych.<sup>9</sup> W przypadku raka kory nadnerczy wytwarzającego aldosteron leczenie jest bardziej złożone i problem ten wykracza poza tematykę artykułu. Przy obustronnym idiopatycznym przerostem kory nadnerczy leczeniem z wyboru jest podawanie antagonistów receptorów mineralokortykoidowych. Tradycyjnie lekiem z wyboru był w tej grupie spironolakton, o najlepiej udowodnionym działaniu kontrolującym ciśnienie krwi, jednak ze względu na nieswoiste wiązanie z wieloma receptorami steroidowymi lek ten ma progesteronopodobne i antyandrogenne działania niepożądane, co u mężczyzn może prowadzić do ginekomastii, zaburzeń erekcji i zmniejszenia libido, a u kobiet do nieregularnych krwawień miesięczkowych. Nowszy, bardziej swoisty antagonist receptorów dla mineralokortykoidów, eplerenon, w znacznie mniejszym stopniu wchodzi w reakcje zarówno z receptorami dla testosteronu, jak i dla progesteronu, dzięki czemu ma o wiele korzystniejszy profil działań niepożądanych.<sup>10</sup> Z niedużego prospektywnego badania z randomizacją porównującego eplerenon ze spironolaktonem u pacjentów z obustronnym, idiopatycznym przerostem nadnerczy wynika, że eplerenon był równie skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego, co spironolakton, a ryzyko nieznacznej hiperkalemii podczas stosowania obu leków było zbliżone.<sup>11</sup> Eplerenon jest wprawdzie lepiej tolerowany za sprawą bardziej swoistego antagonizmu względem receptorów mineralokortykoidowych, jednak jest też droższy, a ponadto nie są znane długoterminowe efekty działania tego leku u osób z pierwotnym hiperaldosteronizmem. W obustronnym, idiopatycznym przerostem nadnerczy lekiem pierwszego rzutu pozostaje spironolakton. Eplerenon należy jednak brać pod uwagę, zwłaszcza u mężczyzn, ze względu na ograniczone działania niepożądane.<sup>6</sup>

Podsumowując, pierwotny hiperaldosteronizm jest częstym powodem wtórnego nadciśnienia tętniczego. W razie podejrzenia takiego rozpoznania należy oznaczyć współczynnik PAC:PRA. Gdy jest podwyższony przy jednoczesnym wzroście PAC, należy dla potwierdzenia rozpoznania przeprowadzić pomiar wydalania aldosteronu w dobowej zbiorce moczu po obciążeniu sodem. Po uzyskaniu pewności co do istnienia pierwotnego hiperaldosteronizmu jego podtyp określa się w badaniu tomograficznym i, o ile to możliwe, w AVS. Zmiany jednostronne leczy się zazwyczaj chirurgicznie, zaś obustronne farmakologicznie, stosując lek z grupy antagonistów receptorów mineralokortykoidowych. Właściwe leczenie prowadzi zwykle do poprawy kontroli nadciśnienia tętniczego lub nawet do ustąpienia choroby.

*Pravidlowe odpowiedzi: 1c, 2b, 3a, 4d, 5b*

Adres do korespondencji: Karen F. Mauck, MD, MSc, Division of General Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, USA. E-mail: mauck.karen@mayo.edu

Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

#### Piśmiennictwo:

1. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66:607-618.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117:e510-e526.
3. Mattsson C, Young WF Jr. Primary aldosteronism: diagnostic and treatment strategies. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2:198-208.
4. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension*. 2003;42:161-165.
5. 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;45:1243-1248.
6. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266-328.
7. Conn JW. Presidential address: I, painting background; II, primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*. 1955;45:3-17.
8. Kempers MJ, Lenders JW, van Outhousden L, et al. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med*. 2009;151:329-337.
9. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*. -2001;135:258-261.
10. Burgess ED, Lacourciere Y, Ruilope-Urioste LM, et al. Long-term safety and efficacy of the selective aldosterone blocker eplerenone in patients with essential hypertension. *Clin Ther*. 2003;25:2388-2404.
11. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A, et al. Spironolactone versus eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9:509-515.



#### Komentarz:

prof. dr hab. med. Andrzej Januszewicz

dr n. med. Aleksander Prejbisz

Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

Autorzy artykułu przedstawili kolejne etapy rozumowania, które ukierunkowały diagnostykę i pozwoliły na rozpoznanie u pacjenta pierwotnego hiperaldosteronizmu jako przyczyny wtórnego nadciśnienia tętniczego. Zwrócili uwagę na trudności, jakie mogą towarzyszyć ustalaniu rozpoznania i podejmowaniu decyzji o optymalnej metodzie leczenia tej hormonalnie uwarunkowanej postaci nadciśnienia tętniczego.

W ostatnich latach problem opornego nadciśnienia tętniczego jest tematem coraz większej liczby opracowań skierowanych do lekarzy różnych specjalności: hipertensjologów, kardiologów, nefrologów oraz lekarzy rodzinnych. Podkreśla się, że u pacjenta z opornym nadciśnieniem tętniczym ryzyko powikłań narządowych oraz powikłań ze strony układu krążenia jest większe niż u pacjentów ze skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym.

Należy pamiętać, że zasady postępowania w przypadku opornego nadciśnienia tętniczego zostały przedstawione w aktualnych wytycznych European Society of Hypertension i European Society of Cardiology (ESH/ESC) z 2007 r. oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (PTNT/KLR) z 2008 r. Stały się one rów-

nież przedmiotem odrębnych, ogłoszonych w 2008 r. zaleceń American Heart Association (AHA), w których podkreślono znaczenie wykrywania wtórnych postaci nadciśnienia tętniczego i przedstawiono algorytm diagnostyki zmierzający do wykrycia przyczyny rozwoju nadciśnienia wtórnego. Zaznaczono w nich także, że im starszy wiek pacjenta, cięższy charakter nadciśnienia tętniczego, poważniejsze powikłania narządowe i słabsza reakcja na leczenie hipotensyjne, tym większe prawdopodobieństwo, że nadciśnienie tętnicze ma charakter wtórny. Konieczne jest wykluczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu, zwężenia tętnicy nerkowej, guza chromochłonного czy choroby nerek. Nierzadką przyczyną nadciśnienia tętniczego opornego jest obturacyjny bezdech podczas snu, który również rozpoznano i leczono u opisanego pacjenta.

Ważnym zagadnieniem są problemy związane z diagnostyką i leczeniem pierwotnego hiperaldosteronizmu jako przyczyny rozwoju opornego nadciśnienia tętniczego. Należy dodać, że częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu jest tym większa, im wyższy jest stopień referencyjności ośrodka, w którym przeprowadzono badanie. Wyniki dotychczasowych badań klinicznych wskazują, że częstość występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym wynosi 11-23%. Warto również wspomnieć, że w 2007 r. na łamach „Current Hypertension Reports” ukazało się obszernie opracowanie Pimenty i Calhouna<sup>1</sup> poświęcone zagadnieniu związku opornego nadciśnienia tętniczego z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

Autorzy artykułu słusznie zwracają uwagę na wybrane problemy związane z diagnostyką i leczeniem pierwotnego hiperaldosteronizmu:

- Wprowadzenie współczynnika aldosteronowo-reninowego jako metody przesiewowej przyczyniło się do zwiększenia częstości rozpoznawania pierwotnego hiperaldosteronizmu, głównie z powodu rozpoznawania wtórnej postaci nadciśnienia tętniczego u chorych, u których stężenie aldosteronu jest prawidłowe, ale aktywność reninowa osocza jest zmniejszona. W niektórych ośrodkach częstość

rozpoznawania pierwotnego hiperaldosteronizmu zwiększyła się nawet 10-krotnie.

- U niektórych pacjentów stężenie potasu w osoczu bywa okresowo prawidłowe, a hipokaliemia może ujawnić się w toku leczenia nadciśnienia tętniczego diuretykami. W ostatnio opublikowanych pracach obserwowano duży odsetek chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, u których nie występowała hipokaliemia.
- Przed rozpoczęciem diagnostyki pierwotnego hiperaldosteronizmu należy odstawić leki wpływające na gospodarkę sodowo-potasową oraz na aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron.
- Potwierdzenie rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu wymaga stwierdzenia, że na stężenie aldosteronu w osoczu lub jego dobowe wydalenie z moczem nie wpływają czynniki hamujące lub zwiększające aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron. Metodyka przeprowadzania opisanych badań różni się w poszczególnych ośrodkach.
- Według niektórych autorów cewnikowanie żył nadnerczowych jest metodą z wyboru w różnicowaniu postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu. W posiadających duże doświadczenie ośrodkach skuteczność tego badania, rozumiana jako uzyskanie diagnostycznie przydatnych wy-

ników, sięga 90%. Na odnotowanie zasługuje najnowsze wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzone w Niemczech przez Vonenda i wsp.<sup>2</sup> i opublikowane w 2011 r. na łamach czasopisma „Hypertension”, oceniające przydatność tej metody w diagnostyce pierwotnego hiperaldosteronizmu.

- W idiopatycznym przeroście kory nadnerczy metodą leczenia z wyboru jest stosowanie antagonistów receptora aldosteronu – spironolaktonu i eplerenonu. Niektórzy autorzy stosują mniejsze dawki spironolaktonu na początku leczenia i podczas jego kontynuacji (12,5-25 mg/24 h) z dobrym efektem ocenianym w kilkumiesięcznej obserwacji. Jak wspomniano w artykule, pojawiły się pierwsze badania oceniające skuteczność eplerenonu w leczeniu chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Pomimo niewątpliwych zalet tego leku zwraca uwagę wysoki koszt leczenia i brak wskazań rejestracyjnych w terapii nadciśnienia tętniczego w naszym kraju.

**Piśmiennictwo:**

1. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:353-359.
2. Vonend O, Ockenfels N, Gao X et al. Adrenal Venous Sampling. Evaluation of the German Conn's Registry. *Hypertension*. 2011 Mar 7.