

¹Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie
²Warszawa

Leczenie pierwotnego hiperaldosteronizmu — dyskusja wciąż trwa. Część II

Treatment of primary aldosteronism — debate continues. Part II

Summary

Primary aldosteronism has been first described by Polish doctor Michał Lityński in 1953. Improved screening methods have shown that primary aldosteronism is more common than it has been previously suspected. It has been estimated that primary aldosteronism affects 5–10% of patients with hypertension. Idiopathic bilateral adrenal hyperplasia and aldosterone-producing adrenal adenoma are the leading causes of primary aldosteronism. The diagnosis of primary aldosteronism must be confirmed by demonstrating autonomous aldosterone secretion with confirmatory testing. The subtype evaluation is based on biochemical and localizing methods. Because of the deleterious cardiovascular effects of excess aldosterone, normalization of circulating aldosterone or aldosterone receptor blockade should be part of the management plan for all patients with primary aldosteronism.

key words: primary aldosteronism, prevalence, screening, diagnosis, treatment

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 5, pages 293–296.

Leczeniem z wyboru u chorych z gruczolakiem kory nadnercza jest adrenalectomia, ostatnio wykonywana coraz częściej metodą laparoskopową. Niekiedy podejmuje się również próby wyluszczenia gruczolaka z oszczędzeniem pozostałej części nadnercza — tak zwana adrenalectomia oszczędzająca. Adrenalectomia laparoskopowa jest znacznie mniej obciążająca dla pacjenta i ostatnio w wielu ośrodkach staje się metodą z wyboru w leczeniu chirurgicznym gruczolaka nadnercza. Zastosowanie tej metody w leczeniu hormonalnie czynnych guzów nadnerczy wyczerpująco omówiono na łamach *Nadciśnienia Tętniczego* [1]. W okresie przedoperacyjnym zaleca się, oprócz diety niskosodowej i bogatopotasowej, trwające kilka tygodni stosowanie spironolaktonu, umożliwiające normalizację stężenia potasu w osoczu i wyrównanie gospodarki kwasowo-zasadowej. Leczenie operacyjne sprawia, że ustępują istniejące zaburzenia metaboliczne i zazwyczaj prowadzi do normalizacji lub lepszej kontroli ciśnienia tętniczego [1–7].

W przypadku idiopatycznego przerostu kory nadnerczy metodą z wyboru jest leczenie farmakologiczne, polegające na podawaniu spironolaktonu w dawce 100–200 mg/d. Zazwyczaj po kilku miesiącach leczenia istnieje możliwość zmniejszenia dawki leku, najczęściej do 50 mg/d. Niektórzy autorzy stosują obecnie mniejsze dawki przy rozpoczęciu i kontynuacji leczenia (12,5–25 mg/d.) z dobrym efektem ocenianym w kilkumiesięcznej obserwacji. Wyniki niektórych badań wskazują, że podczas długotrwałej terapii spironolaktonem, zwiększanie dobowej dawki powyżej 100 mg nie powoduje większego efektu hipotensyjnego. Należy pamiętać o działaniach niepożądanych występujących podczas przewlekłego leczenia spironolaktonem, takich jak rozwój ginekomastii, zaburzenia potencji u mężczyzn, miesiączkowania

Leczenie

Celem leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu jest zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności, które wiążą się z nadciśnieniem tętniczym, hipokalemią i powikłaniami w układzie sercowo-naczyniowym.

Adres do korespondencji: dr med. Aleksander Prejbisz
Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie
ul. Alpejska 42, 04-628 Warszawa
tel.: (027) 226-43-39, faks: (027) 226-45-17
e-mail: alekp@mp.pl

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428-5851

u kobiet oraz obniżenie libido. Oceniono, że częstość ginekomastii u chorych leczonych dawkami mniejszymi niż 50 mg wynosi 7%, natomiast przy dawkach większych niż 150 mg częstość tego powikłania wynosi 52%. Szczególną uwagę należy zwrócić na potencjalnie groźne dla życia działania niepożądane, takie jak hiperkalemia, u chorych z nieprawidłową funkcją nerek. U wszystkich pacjentów otrzymujących spironolakton należy regularnie oceniać stężenie potasu i kreatyniny w osoczu [8–10].

Nowym lekiem z grupy kompetencyjnych antagonistów aldosteronu jest eplerenon. Dotychczas w badaniach nad eplerenonem wykazano jego efekt hipotensyjny w leczeniu chorych z łagodnym i umiarkowanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym porównywalny ze spironolaktonem. Warto również podkreślić fakt, że u chorych leczonych eplerenonem częstość ginekomastii i bolesnego powiększenia piersi jest mniejsza niż u pacjentów przyjmujących spironolakton. Eplerenon w porównaniu z spironolaktonem wykazuje bowiem znacznie mniejsze powinowactwo do receptorów dla androgenów i progesteronu. Obecnie trwają badania z zastosowaniem eplerenonu w leczeniu chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Spośród innych leków zastosowanie w leczeniu pierwotnego hiperaldosteronizmu znajdują amilorid i triamteren, których działanie polega na zmniejszeniu wydalania potasu przez nerki niezależnie od receptora dla aldosteronu. Ich skuteczność jest mniejsza w porównaniu z spironolaktonem i są raczej stosowane w przypadkach nietolerancji tego leku. Ponadto należy wymienić hydrochlorotiazyd, który w połączeniu z poprzednimi lekami korzystnie wpływa na hiperwolemię występującą w przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu. Stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę II teoretycznie jest uzasadnione u pacjentów z przerostem kory nadnerczy i z gruczolakiem reagującym na angiotensynę, jednak w praktyce ich skuteczność nie jest wysoka. Podobnie antagoniści wapnia charakteryzują się mniejszą skutecznością niż spironolakton. Antagoniści receptora AT1 angiotensyny II w leczeniu pierwotnego hiperaldosteronizmu oczekują jeszcze na pełną ocenę. Wyniki badania z zastosowaniem irbesartanu w terapii pierwotnego hiperaldosteronizmu, przeprowadzonego na małej liczbie grupie chorych, wskazują na przydatność tego leku w leczeniu skojarzonym [10, 11].

W przypadku konieczności stosowania schematu kilkulekowego Young zaleca dodanie do diuretyku oszczędzającego potas, diuretyku tiazydowego lub pętłowego, a następnie antagonisty wapnia [12, 13].

Nie należy także zapominać o zaleceniach dotyczących modyfikacji stylu życia. Ograniczenie spo-

życia soli (< 100 mEq Na/d.), zachowanie prawidłowej masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu i regularny, umiarkowany wysiłek fizyczny istotnie przyczyniają się do skuteczności leczenia farmakologicznego [10, 12, 13].

Leczenie innych postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu

W przypadkach aldosteronizmu poddającego się leczeniu glikokortykoidami skuteczne są niewielkie dawki deksametazonu (0,5–1 mg/d.). W celu uniknięcia objawów zespołu Cushinga korzystne może być połączenie glikokortykosterydów w zmniejszonej dawce z tradycyjnie stosowanymi lekami [14].

Wyniki leczenia

Dotychczasowe obserwacje kliniczne oparte na dużej populacji chorych z gruczolakiem kory nadnerczy leczonych operacyjnie, wskazują na polepszenie kontroli ciśnienia tętniczego, rozumianej jako zmniejszenie ilości leków hipotensyjnych lub brak dalszej konieczności stosowania leczenia hipotensyjnego, u większości pacjentów. Częstość normalizacji ciśnienia tętniczego po adrenalektomii ocenia się na 30–70%. Zdaniem wielu autorów wpływ zabiegu operacyjnego na ciśnienie tętnicze zazwyczaj ujawnia się po 3–6 miesiącach i następuje później niż normalizacja stężenia potasu i innych parametrów biochemicznych. Czynniki wpływającymi na częstość uzyskania normalizacji ciśnienia tętniczego według Younga i innych autorów są: młodszy wiek, krótszy czas trwania nadciśnienia tętniczego, stosowanie przed rozpoznaniem dwóch lub mniej leków hipotensyjnych. Obserwowano zmniejszenie grubości ściany i masy lewej komory u chorych z operacyjnie usuniętym gruczolakiem. Większość pacjentów po operacji zgłasza poprawę samopoczucia i jakości życia [12, 15–20].

Wyniki nielicznych badań oceniających skuteczność leczenia farmakologicznego pacjentów z przerostem kory nadnerczy wskazują na poprawę kontroli ciśnienia tętniczego u ponad połowy chorych, u których po ustaleniu rozpoznania, rozpoczęto terapię spironolaktonem. W odległej obserwacji materiału Kliniki Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie nie zaobserwowano wpływu leczenia farmakologicznego u chorych z przerostem kory nadnerczy na zmniejszenie masy lewej komory serca, mimo poprawy kontroli ciśnienia tętniczego i wyrównania zaburzeń metabolicznych [21].

Podsumowanie

Niektórzy autorzy sugerują, że obserwowana obecnie zwiększona częstość rozpoznawania pierwotnego hiperaldosteronizmu może wynikać ze zmiany definicji tej postaci nadciśnienia tętniczego i podejmowania diagnostyki u chorych z niską aktywnością reninową osocza i prawidłowym stężeniem aldosteronu. Podkreśla się, że większa częstość rozpoznawania pierwotnego hiperaldosteronizmu dotyczy głównie rozpoznawania obustronnego przerostu kory nadnerczy. Należy odnotować hipotezę sformułowaną przez Padfielda i wsp., którzy już ponad 20 lat temu sugerowali, że przerost kory nadnerczy wiąże się z nadciśnieniem niskoreninowym i może stanowić kolejny etap jego rozwoju. Podkreśla się też znaczenie niskiej aktywności reninowej osocza, malejącej wraz z wiekiem, co powoduje nadmiernym wzrost wskaźnika aldosteronowo-reninowego. U wielu chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem rozpoznawanym według kryteriów omawianych powyżej stężenie aldosteronu w osoczu pozostaje w granicach wartości prawidłowych. Przeciwnicy koncepcji częstszego występowania pierwotnego hiperaldosteronizmu podkreślają ograniczoną ilość danych, w tym brak badań oceniających dystrybucję wskaźnika aldosterono-reninowego w populacji oraz brak prospektywnych badań oceniających wpływ stosowanych schematów diagnostycznych na skuteczność leczenia nadciśnienia tętniczego oraz zmniejszenie częstości jego powikłań [22–28].

Wobec rosnącej ilości dowodów, niekorzystnego wpływu aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, wykraczającego poza wpływ na wysokość ciśnienia tętniczego, rozpoznanie i wybranie właściwej metody leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu ma istotne znaczenie. Niektórzy autorzy sugerują, że im dłużej pierwotny hiperaldosteronizm pozostaje nieleczone, tym większe są szkody spowodowane przez niego w układzie sercowo-naczyniowym. Wskazują na to wyniki prac oceniających wpływ adrenalectomii z powodu gruczolaka kory nadnerczy na wysokość ciśnienia tętniczego. Wpływ ten jest tym większy im młodszy jest pacjent oraz im krótszy jest znany czas trwania nadciśnienia.

Streszczenie

Pierwotny hiperaldosteronizm opisał po raz pierwszy w 1953 roku polski lekarz Michał Lityński. W ostatnich latach trwa dyskusja dotycząca definicji, częstości oraz metod diagnostycznych tej wtórnej po-

staci nadciśnienia. Obecnie uważa się, że pierwotny hiperaldosteronizm, definiowany jako autonomiczne wytwarzanie aldosteronu, obecnie występuje u 5–10% chorych z nadciśnieniem tętniczym. W artykule omówiono metody diagnostyczno-biochemiczne i lokalizacyjne pierwotnego hiperaldosteronizmu. Omówiono również metody biochemiczne i lokalizacyjne służące różnicowaniu dwóch najczęściej występujących postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu — przerostu kory nadnerczy i gruczolaka kory nadnerczy. Ze względu na zwiększającą się liczbę dowodów niekorzystnego wpływu aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, dotyczącego nie tylko wpływu na wysokość ciśnienia tętniczego, rozpoznanie i wybranie właściwej metody leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu mają istotne znaczenie.

słowa kluczowe: pierwotny hiperaldosteronizm, częstość występowania, badania przesiewowe, diagnostyka, leczenie

Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 5, strony 293–296.

Piśmiennictwo

- Otto M., Kasperlik-Zaluska A., Januszewicz A. i wsp. Leczenie zmian w obrębie nadnerczy o typie incidentaloma u chorych z nadciśnieniem uwarunkowanym hormonalnie — przydatność metody laparoskopowej. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 139–146.
- Porpiglia F., Destefanis P., Fiori C. i wsp. Does adrenal mass size really affect safety and effectiveness of laparoscopic adrenalectomy? *Urology* 2002; 60: 801–805.
- Proye C.A.G., Mulliez E.A.R., Carnaille B.M.L. i wsp. Essential hypertension: First reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? *Surgery* 1998; 124: 1128–1133.
- Pujol J., Viladrich M., Rafecas A. i wsp. Laparoscopic adrenalectomy. *Surg. Endosc.* 1999; 13: 488–492.
- Korman J.E., Taylor H.O., Hiatt J.R., Phillips E.H. Comparison of laparoscopic and open adrenalectomy. *Am. Surgeon.* 1997; 63: 908–912.
- Rutherford J.C., Stowasser M., Tunny T.J., Klemm S.A., Gordon R.D. Laparoscopic adrenalectomy. *World J. Surg.* 1996; 20: 758–761.
- Duncan J.L., Fuhrman G.M., Bolton J.S., Bowen J.D., Richardson W.S. Laparoscopic adrenalectomy is superior to an open approach to treat primary hyperaldosteronism. *Am. Surgeon.* 2000; 66: 932–936.
- Stowasser M., Gordon R.D., Gunasekera T.G. i wsp. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after “non-selective” screening of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2149–2157.
- Nishizaka M.K., Zaman M.A., Calhoun D.A. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 925–930.
- Lim P.O., Young W.F., MacDonald T.M. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J. Hypertens.* 2001; 19: 353–361.
- Stokes G.S., Monaghan J.C., Ryan M., Woodward M. Efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in managing hyperaldosteronism. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1161–1165.

12. Young W.F. Primary aldosteronism. Management issues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 970: 61–76.
13. Young W.F. Minireview: primary aldosteronism — changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003; 144: 2208–2213.
14. Stowasser M., Gordon R.D. Primary aldosteronism. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 17: 591–605.
15. Kuch-Wocial A., Pruszczyk P., Kostrubiec M. i wsp. Masa lewej komory u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem leczonych operacyjnie i zachowawczo. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 8: 89–95.
16. Sawka A.M., Young W.F., Thompson G.B. i wsp. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 258–261.
17. Celen O., O'Brien B.J., Melby J.C., Beazley R.M. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. *Arch. Surg.* 1996; 131: 646–650.
18. Sywak M., Pasieka J.L. Long-term follow-up and cost benefit of adrenalectomy in patients with primary hyperaldosteronism. *Br. J. Surg.* 2002; 89: 1587–1593.
19. Feltynowski T., Wocial B., Chodakowska J. i wsp. Ciśnienie tętnicze u chorych po jednostronnej adrenalectomii z powodu gruczolaka kory nadnerczy wytwarzającego aldosteron. *Polski Tygodnik Lekarski* 1991; 46: 649–651.
20. Stowasser M., Klemm S.A., Tunny T.J., Storie W.J., Rutherford J.C., Gordon R.D. Response to unilateral adrenalectomy for aldosterone-producing adenoma: effect of potassium levels and angiotensin responsiveness. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1994; 21: 319–322.
21. Dobrucki T., Pęczkowska M., Prejbisz A. i wsp. Effect of surgical or medical treatment on left ventricular mass index and blood pressure in patients with primary aldosteronism — retrospective analysis. *J. Hypertens.* 2004; 22 (supl. 2): S148.
22. Rossi G.P. Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on fifth avenue? *Curr. Hypertens. Rep.* 2004; 6: 1–4.
23. Padfield P.L. Prevalence and role of a raised aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: a debate on the scientific logic of the use of the ratio in practice. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 422–426.
24. Lim P.O., MacDonald T.M. Primary aldosteronism, diagnosed by the aldosterone to renin ratio, is a common cause of hypertension. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 427–430.
25. Connell J.M.C. Is there an epidemic of primary aldosteronism? *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 151–152.
26. Plouin P.F., Amar L., Chatellier G. Trends in the prevalence of primary aldosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 774–777.
27. Lim P.O., Jung R.T., MacDonald T.M. Is aldosterone the missing link in refractory hypertension?: aldosterone-to-renin ratio as a marker of inappropriate aldosterone activity. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 153–158.
28. Padfield P.L. Primary aldosteronism, a common entity? The myth persists. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 159–162.