

# Jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus?

doc. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.<sup>1</sup>, doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.<sup>2</sup>,  
prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika VFN v Praze a 1. LF UK

<sup>2</sup>Oddělení preventivní kardiologie, I. interní kardiologická klinika FN Hradec Králové a LF UK

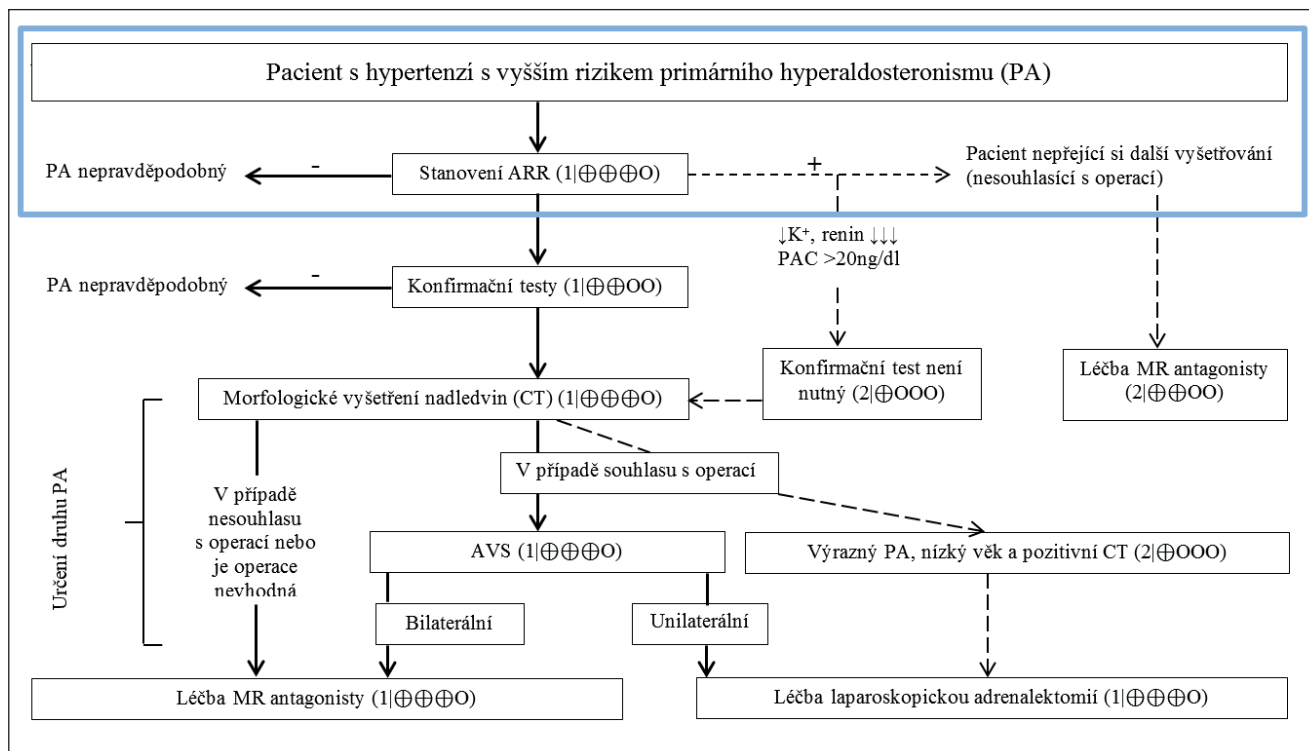
<sup>3</sup>Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu hypertenze, III. interní klinika VFN v Praze a 1. LF UK

Primární hyperaldosteronismus (PA) patří mezi nejčastější příčiny sekundární arteriální hypertenze. Na rozdíl od jiných častých příčin jako je například renoparenchymatosní hypertenze nebo syndrom obstrukční spánkové apnoe vede jeho diagnosa a následná specifická léčba k výraznému obratu v léčbě arteriální hypertenze (ke zlepšení kontroly arteriální hypertenze nebo dokonce k plnému vyléčení). Diagnostika PA není jednoduchá, a proto by měla být prováděna ve specializovaných hypertenzních centrech s komplexními zkušenostmi s diagnostikou endokrinních hypertenzí. Důvodem pro to je

především absence standardních postupů a také i používání různých laboratorních metod, které mohou dávat různé výsledky. Dalším důvodem je i celosvětový ústup od používání plazmatické reninové aktivity a zavedení reninu do rutinní laboratorní praxe.

Podezření na PA bychom měli vyslovit především v těchto klinických situacích – u pacientů s rezistentní nebo těžkou arteriální hypertenzí, dále u hypertoniků s hypokalemií (jak spontánní, tak i diuretiky indukovanou), u mladých hypertoniků (u nich myslíme na sekundární etiologii arteriální hypertenze prakticky vždy) a u hypertoniků s náhodně

zjištěným tumorem nadledviny (u této skupiny pacientů je však pravděpodobnost záchytu PA velmi malá) (tabulka č. 1). V poslední době je popisována i určitá souvislost mezi syndromem obstrukční spánkové apnoe a PA. V tomto případě se domníváme, že i u těchto pacientů by měla být důvodem pro screening PA rezistentní/těžká arteriální hypertenze nebo hypertenze spojená s hypokalemií. Rozhodně by nám neměli ujít především mladší pacienti s rezistentní/těžkou hypertenzí a hypokalémií. Časná diagnóza PA je totiž nejlepší prevencí orgánových komplikací, především pak kardiovaskulárních a renálních (1).



**Obr. 1:** Algoritmus pro screening, confirmaci, rozlišení podtypů a léčbu PA.

ARR: nejčastěji používaná hodnota je 5,7 (ng/dl/ng/l) nebo 144 (pmol/l/ng/l).

Legenda: 1 znamená „je doporučeno“; 2 „je vhodné“; ⊕⊕⊕⊕ vyjadřuje velmi slabou sílu důkazu, naopak ⊕⊕⊕⊕ vyjadřuje již středně významnou kvalitu důkazů. ARR, poměr aldosteron renin; PAC, koncentrace plazmatického (sérového) aldosteronu; MR, mineralokortikoidní receptor; CT, výpočetní tomografie; AVS, separované odběry z nadledvinných žil.

Pokud tedy vzneseme podezření na PA u pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí, měli bychom nejdříve vyloučit případnou pseudorezistenci (nejčastěji výrazný fenomén bílého pláště a špatná compliance k léčbě). Ne všichni nemocní také mohou z podrobného vyšetřování profitovat – na mysl máme především starší a polymorbidní nemocné stejně tak i ty pacienty, kteří si další vyšetřování nebo operaci nepřejí. Pro tyto pacienty je vhodnou alternativou nasazení blokátorů mineralokortikoidního receptoru (2).

Základním screeningovým nástrojem pro diagnózu PA je stanovení poměru plazmatický (sérový) aldosteron/plazmatický renin (ARR) (Obrázek). Protože se dnes již nepoužívá plazmatická reninová aktivita ale přímo stanovený renin, odpovídá dřívějším nejčastěji používaným diskriminačním hodnotám ARR pro PA 30 (ng/ml/h/ng/dl) nebo 750 (ng/ml/h/pmol/l) hodnota 5,7 (ng/l/ng/dl) nebo 144 (ng/l/pmol/l). Systém renin – angiotensin – aldosteron (RAAS) je ovlivňován mnoha faktory, které je nutné je brát v úvahu nejen při jeho hodnocení, ale i při vlastním plánování odběru (na mysl máme nejen interferující medikaci, ale také dietu, věk, pohlaví, průběh vlastního odběru nebo dokonce i transport zkumavek) (tabulka č. 2). Ideální situací je, když můžeme pacienta vyšetřit bez jakékoliv antihypertenzní medikace, což je však ve většině případů nemožné. Naopak se často setkáváme s polymorbidními nemocnými, u nichž musíme vždy zvážit individuální profit pro pacienta, tedy zda ho případnou úpravou antihypertenzní medikace před stanovením ARR neohrozíme. Na mysl máme především pacienty po infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, s anamnézou srdečního selhání nebo ty pacienty, o kterých si myslíme, že by je úprava antihypertenzní medikace mohla ohrozit výrazným vzestupem hodnot krevního tlaku (typicky se jedná o úzkostné pacienty)(3). Pokud je to ale jinak možné, pacienty převádíme

Skupina pacientů	Prevalence
Rezistentní hypertenze (TK $\geq$ 140/90 mm Hg navzdory 3trojkombinaci antihypertenziv včetně diuretika)	17-23 %
Hypertenze a spontánní hypokalemie <sup>5</sup>	50 %
Hypertenze a diuretika indukovaná hypokalemie (především při současném podávání ACEI či sartanů nebo K <sup>+</sup> šetřících diuretik)	Nejasná
Hypertenze a náhodně zjištěný tumor nadledviny	Medián 2 % (rozpětí od 1,1 do 10 %)
Přímí příbuzní hypertonicí pacientů s primárním hyperaldosteronismem	Nejasná
Hypertenze u pacientů s časným výskytem hypertenze v rodinné anamnéze	Nejasná
Hypertenze a cévní mozková příhoda, především u mladších 40 let s krvácením do CNS	Nejasná
Mladí hypertonicí (mladší 30 let)*	Nejasná

<sup>5</sup>Včetně lehké hypertenze; \*jako součást vyloučení sekundární etiologie arteriální hypertenze. Upraveno podle (1, 5).

Parametr	Aldosteron	Renin	ARR
<b>Antihypertenziva</b>			
$\beta$ -blokátory	↓	↓↓	↑
Centrálně působící antihypertenziva	↓	↓↓	↑
Diuretika	→↑	↑↑	↓
K <sup>+</sup> -šetřící diuretika	↑	↑↑	↓
ACE-inhibitory + sartany	↓	↑↑	↓
Blokátory kalciového kanálu (dihydropyridinového typu)	→↑	↑	↓
<b>Ostatní léky</b>			
Nesteroidní antirevmatika	↓	↓↓	↑
Hormonální antikoncepce	↑	↓	↑↑
Drospirenon	↓	↓↓	↑
<b>Hodnoty kalemie</b>			
Hypokalemie	↓	→↑	↓
Hyperkalemie	↑	→↑	↑
<b>Příjem sodíku</b>			
Restrikce sodíku	↑	↑↑	↓
Nadbytek sodíku	↓	↓↓	↑
Pokročilý věk	↓	↓↓	↑
<b>Další stavy</b>			
Postižení ledvin	→	↓	↑
Těhotenství	↑	↑↑	↓
Renovaskulární hypertenze	↑	↑↑	↓
Maligní hypertenze	↑	↑↑	↓
Premenopauzální ženy (vs. muži)+	→↑	↓	↑

ARR, poměr aldosteron renin; K, kalium; ACE, angiotensin konvertující enzym.  
<sup>+</sup>ARR je u premenopauzálních žen vyšší než u mužů, v luteální fázi cyklu hodnota dále narůstá, takže je ještě větší riziko falešně pozitivního výsledku.

na terapii neinterferující s RAAS – doxazosin a verapamil. V poslední době se ukazuje, že neutrální efekt může mít i moxonidin, u něj je ale otazná jeho schopnost výrazněji snížit krevní tlak. Měli bychom se také vždy snažit o to, aby pacient měl normální kalemii i za cenu výraznější substituce KCl (u zvlášt

aktivních forem PA se nám to většinou nepodaří) a aby zbytečně nedodržel dietu s nízkým obsahem soli (u těch pacientů, co užívali diuretika je možné přechodné přísolování). Určitý návod, jak se zachovat u jednotlivých skupin pacientů před odběrem ARR, je uveden v tabulce č. 3 a jak je připravit na něj,

<b>Tabulka 3.</b> Modelové klinické situace, jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus	
<b>Klinická situace</b>	<b>Postup</b>
Zdravý mladší nemocný (muž)	Převedení na neinterferující medikaci (verapamil + doxazosin). Vysadit spironolakton 6 týdnů, diuretika 4 týdny, a ostatní léky 2 týdny před vyšetřením.
Zdravá (mladší) nemocná	Převedení na neinterferující medikaci (verapamil + doxazosin). Vysadit spironolakton 6 týdnů, diuretika 4 týdny, a ostatní léky 2 týdny před vyšetřením. Pokud to klinická situace umožní, tak vysadit i antikoncepci na 2 menstruační cykly, odběr na začátku folikulární fáze.
Pacient s výraznější hypokalemií	Vhodné ihned odeslat co hypertenzního centra (ideální je přímá domluva, ne jen objednání na ambulanci)* k urychlení diagnostického procesu s ohledem na velkou pravděpodobnost PA. Vždy se snažíme o korekci hypokalemie, musíme však počítat s tím, že to u těžkých forem PA není možné.
Polymorbidní nemocný	Zvážení přínosu vyšetření pro pacienta (pozitivní efekt můžeme očekávat především u pacientů s výraznou hypokalemií). Iniciální screening je vhodné provádět bez výraznějšího zásahu do antihypertenzní medikace, případně je možné jen vysadit diuretikum. Pokud má již nasazený spironolakton, tak je asi vhodnější pacienta již dále nevyšetřovat a posoudit jen efekt nasazeného spironolaktonu.
Pacient se systolickou dysfunkcí nebo po infarktu myokardu	Screeningové vyšetření je vhodné provést bez vysazení medikace, kromě spironolaktonu, který bychom měli vysadit na 6 týdnů.
Starší nemocný bez výraznější hypokalemie	Nejvhodnějším postupem je nasazení spironolaktonu (pokud nejsou přítomné kontraindikace nebo není přítomný sklon k hyperkalemii)
Starší (polymorbidní) nemocný s výraznou hyperkalemií	V tomto případě je možné postupovat individuálně, u zvlášť aktivních forem může operace přinést výrazné snížení počtu antihypertenziv a normalizaci kalemie.
Pacient s hypertenzní krizí (maligní hypertenzí)	Je vhodné provést odběr až po stabilizaci hodnot TK a terapie. Vstupní hypokalemie bývá často díky aktivaci reninu ( <i>Tabulka č. 2</i> )
Pacient s náhodně zjištěným tumorem nadledviny	Pokud nemá pacient středně těžkou až těžkou arteriální hypertenzi a hypokalemii či kaliem v dolním pásmu normy je pravděpodobnost záchytu PA malá.

\*Někdy mohou být objednáci lhůty delší než 2 měsíce, při vysoké pravděpodobnosti záchytu PA u těchto pacientů je vhodnější je vyšetřit co možná nejdříve bez dalšího zdržení.

<b>Tabulka 4.</b> Příprava pacienta před stanovením poměru aldosteron/renin	
<b>Opatření</b>	<b>Provedení</b>
Úprava antihypertenzní (ostatní) medikace	Spironolakton vysadit na 6 týdnů, diuretika 4 týdny, ostatní léky na 2 týdny (betablokátory, centrálně působící léky, ACEI, sartany, Ca-blokátory dihydropyridinového typu a NSAID)
Snaha o korekci kalemie	Substituce KCl s cílem dosažením kalemie 4,0 mmol/l (kontroly kalemie i před stanovením ARR), je nutné však počítat s tím, že se nám to u zvlášť aktivních forem PA nemůže podařit.
Úprava diety	Dieta s normálním obsahem NaCl, vynechání potravin či přípravků obsahujících lékořiči (žvýkácké tabáky)
Menstruace	Dle možností vysazení perorální antikoncepce na 2 cykly nebo HRT

ACEI, inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, NSAID, nesteroidní antirevmatika, ARR, poměr aldosteron/renin, HRT, hormonální substituční terapie.

<b>Tabulka 5.</b> Faktory při odběru krve, které mohou ovlivnit hodnotu poměru aldosteron/renin	
<b>Opatření</b>	<b>Provedení</b>
Čas odběru	<b>Ráno</b> (dopoledne), u menstrujících žen na začátku folikulární fáze
Poloha při odběru	Vsedě (po 5–10 min sedu) po nejméně <b>60–90 min vertikalizace</b> (sed, stoj, chůze)
Způsob odběru	Nejlépe odběr po uvolnění škrtila nebo jen po krátkém zaškrcení (delší čas vede k hemolýze)
Způsob transportu zkumavek	Pokožová teplota (nízká teplota může vést ke kryoaktivaci reninu)

nalezneme v tabulce č. 4. I vlastní odběr krve pro ARR by měl být proveden za standardních podmínek (*tabulka č. 5*).

Po obdržení výsledku ARR bychom měli zhodnotit všechny faktory, které ho mohou ovlivnit (*tabulka č. 6*). Z tohoto důvodu se domníváme, že není vhodné, abychom diagnózu stanovali na základě komentářů, které můžeme najít na výsledcích některých laboratoří. Zvýšené hodnoty reninu a současně aldosteronu odpovídají sekundárnímu hyperaldosteronismu. U hypertoniků mohou vzbudit podezření na stenózu renální tepny, vyskytují se však velmi často u mladých hypertoniků. Pokud jsme ARR stanovili bez interferující medikace, může nám jeho výsledek ukazovat i na volbu příští terapie – vyšší hodnota reninu nás může nasměrovat pro volbu ACEI nebo sartanu (případně betablokátoru) jako léku první volby, naopak nízká hodnota reninu ukazuje na tzv. volumdependentní hypertenzi, pro niž je volbou diuretikum nebo Ca blokátor (4).

I vlastní hodnocení zvýšeného ARR vyžaduje určitou obezřetnost. Jedná se o poměr dvou čísel, jehož výsledek je více ovlivňován jmenovatelem. Proto bychom si měli být vždy vědomi, že extrémně nízká hodnota reninu vede i při nízké hodnotě aldosteronu k výrazně zvýšené hodnotě ARR. Tomu bývá typicky u diabetiků s postižením ledvin, u starších osob a u některých vzácných forem arteriální hypertenze jako je např. Liddleův syndrom. Proto někteří autoři udávají minimální hodnotu aldosteronu, která je nutná pro diagnózu PA (nejnižší bývá okolo 6–8 ng/dl). To samé platí i po renin, kde se doporučuje pro výpočet ARR brát v úvahu jako nejnižší hodnotu jen 1–2 ng/l. Vždy bychom měli dbát na to, abychom výsledky aldosteronu a reninu uváděli s jednotkami. Často se nám může stát, že nám u pacientů s vyšší pravděpodobností PA (rezistentní arteriální hypertenze, hraniční hypokalemie i bez diuretika) vyjde hodnota ARR lehce snížená.

V tomto případě se vyplatí stanovení ARR zopakovat s jistým časovým odstupem (některá pracoviště doporučují při screeningu PA dvojí stanovení ARR).

Pacienty se zvýšeným ARR, kteří souhlasí s dalším vyšetřením, bychom měli odeslat do hypertenzního centra, které se specializuje na endokrinní formy arteriální hypertenze. I provádění konfirmačních testů k potvrzení diagnózy PA vyžaduje určitý díl klinické zkušenosti.

Časný screening PA může vést nejen k výraznému zlepšení kompenzace arteriální hypertenze, ale dokonce k jejímu plnému vyléčení. To by mělo být naším základním cílem.

**Tabulka 6.** Faktory, které je nutné brát v úvahu při hodnocení výsledku poměru aldosteron/renin.

Proměnná	Projev
Věk	Vyšší věk (>65 let) vede k vzestupu ARR (výraznější pokles reninu ve srovnání s aldosteronem)
Pohlaví	Perorální antikoncepce nebo HRT (estrogeny) vede k vzestupu aldosteronu a poklesu reninu; v luteální fázi cyklu může dojít k vzestupu ARR v případě přímo stanovovaného reninu
Současná (antihypertenzní medikace)	viz. tabulka 2
Kalemie	viz. tabulka 2
Renální funkce	Renální insuficience může vést k falešnému zvýšení ARR
Čas odběru	Hodnota aldosteronu může být v některých případech ovlivněna diurnálním rytmem ACTH
Poloha	Normy pro ARR jsou stanoveny pro <b>vertikalizovanou</b> polohu (tedy kdy, je RAAS aktivován)
Dieta	Dieta s nízkým obsahem NaCl může vést ke zvýšení reninu
<i>HRT, hormonální substituční terapie. RAAS, systém renin – angiotensin – aldosteron.</i>	

## LITERATURA

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1889-916.
- Zelinka T, Widimský J, Ceral J, Filipovský J. Jak postupovat při podezření na sekundární arteriální hypertenzi. *Vnitř Lék* 2016;62:740-5.
- Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Met Disord* 2011;12(1):43-8.
- Egan BM, Basile JN, Rehman SU, Davis PB, Grob CH, 3rd, Riehle JF, et al. Plasma Renin test-guided drug treatment algorithm for correcting patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2009;22:792-801.
- Schwartz GL. Screening for Adrenal-Endocrine Hypertension: Overview of Accuracy and Cost-effectiveness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011;40:279-94.