

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор
Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм
Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.
Endokr. zabol.

Год. XLVII

2018

Брой 1

ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО ПРИ ПЪРВИЧЕН АЛДОСТЕРОНИЗЪМ – СКРИНИНГ, ДИАГНОЗА, ЛЕЧЕНИЕ (2016 Г.)

Funder JW, Carey RM, Mantero F. 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.

КЛИНИЧНО РЕЗЮМЕ

Първичен алдостеронизъм (ПА) се търси при пациенти с артериална хипертония с висок риск и при комбиниране на хипертония с хипокалиемия. Като скринингов тест се определя съотношението алдостерон/ренин. Втори тест трябва да потвърди или отхвърли диагнозата (обременяване със солеви разтвори, каптоприлов тест, супресионен тест с флудрокортизон и други). Следва провеждането на компютърна томография на надбъбречните жлези. С нея се визуализира евентуално наличен аденом или хиперплазия, причиняващи хипералдостеронизма и се отхвърля надбъбречен карцином. Лечението е оперативно, като най-добре е да се извърши лапароскопска адреналектомия. Опитен специалист трябва да отхвърли или да потвърди диагнозата едностранен първичен алдостеронизъм, като се вземе кръв за изследване от двете надбъбречни вени. Пациентите с двустранна надбъбречна хиперплазия се лекуват медикаментозно – с антагонисти на минерал-кортикоидния рецептор. Пациентите с едностранна надбъбречна хиперплазия, при които не може да се извърши оперативно лечение поради контраиндикации или нежелание от страна на пациента, също се лекуват с антагонисти на минералкортикоидния рецептор.

Кой да бъде изследван?

Пациентите, които трябва да бъдат изследвани за ПА, са: 1) с високо артериално налягане над 150/100 mm Hg. Тези стойности трябва да бъдат потвърдени в три различни дни; 2) с високо артериално налягане > 140/90 mm Hg на фона на лечение с три антихипертензивни медикамента, един от които е диуретик; 3) с контролирана артериална хипертония (артериално налягане < 140/90 mm Hg) на фона на лечение с четири или повече антихипертензивни медикамента. На изследване за първичен алдостеронизъм подлежат и пациентите, при които се съчетават: 1) хипертония с хипокалиемия, спонтанна или диуретик-индуцирана; 2) хипертония с адренален инциденталом; 3) хипертония със сънна

апнея; 4) хипертония с фамилна анамнеза за член от семейството с хипертония с ранно начало или мозъчносъдов инцидент в млада възраст (< 40-годишна възраст). Всички родственици от първа линия на пациент с доказан първичен алдостеронизъм също подлежат на скрининг.

Кой тест се използва при скрининга?

Препоръчва се изследването на съотношението алдостерон/ренин в плазма. Втори тест (каптоприлов, супресионен с флудрокортизон, обременяване с натрий пер ос или инфузионно) потвърждава диагнозата. Потвърдителен тест не се налага и **диагнозата е сигурна** само ако се касае за **млад пациент (< 35 години)** и едновременно са налице **спонтанна хипокалиемия, недоловимо нисък плазмен ренин и повишен плазмен алдостерон > 550 pmol/L (> 20 ng/dL).**

Установяване на причината за първичния алдостеронизъм

Препоръчва се при всички пациенти с лабораторно доказан ПА, да бъде направена компютърна томография (КТ). Целта е да се визуализира надбъбречен аденом или хиперплазия, да се определи уни- или билатерална е алдостероновата продукция (по време на КТ опитен рентгенолог взема проба от двете надбъбречни вени, за да се определи има ли градиент между тях и кой надбъбрек да се оперира) и да се изключи адренален карцином. Не се налага да се вземат преди операцията проби от двете надбъбречни вени само в случаите на млади пациенти < 35-годишна възраст със спонтанна хипокалиемия, с изразен алдостеронов излишък и с изобразяваща се при КТ едностранна надбъбречна лезия, с радиологични характеристики, отговарящи на надбъбречен аденом. При подобно съчетание хирургът има яснота кой надбъбрек трябва да бъде опериран.

При кого се налага генетичен тест?

Младите пациенти с доказан ПА преди 20-годишна възраст подлежат на генетичен тест за търсене на фамилен хипералдостеронизъм тип 1 (глюкокортикоид-зависима форма, при която лечението с глюкокортикоиди води до спадане на алдостерона). Генетичен тест може да се направи и при пациентите с доказан ПА, които имат родственици със същата диагноза или получили

инсулт преди 40-годишна възраст. При деца е възможно диагнозата да е фамилен хипералдостеронизъм тип 3, който се причинява от герминативна мутация в гена KCNJ5.

Лечение

Първо средство на избор при двете основни форми на ПА – едностранен надбъбречен аденом и едностранна надбъбречна хиперплазия, е едностранната лапароскопска адреналектомия. Ако пациентът не може да се оперира, се лекува с антагонист на минерал-кортикоидния рецептор. Подобно, ако при даден пациент е доказано повишено съотношение алдостерон/ренин, но той не може или не желае да проведе уточняващите изследвания, той се лекува медикаментозно.

При доказана билатерална форма на ПА първо средство на избор е медикаментозното лечение с антагонист на минерал-кортикоидния рецептор. Най-подходящ е медикаментът спиронолактон. Негова алтернатива е еплеренон.

При глюкокортикоид-зависимата форма на ПА се започва с най-ниската доза глюкокортикоид. Така се нормализират артериалното налягане, калият и адренкортикотропният хормон (АКТХ). Ако артериалното налягане не се повлияе от монотерапията с глюкокортикоид, може да се добави антагонист на минерал-кортикоидния рецептор. При деца дозата на глюкокортикоида се съобразява с възрастта и телесното тегло на детето. Прицелните стойности за артериалното налягане при деца също се съобразяват с възрастово- и полово-специфичните норми.

Заключителни бележки

При едностранните форми на ПА, лапароскопската адреналектомия води до излекуване на хипералдостеронизма и хипокалиемията, както и до излекуване или значително по-добър контрол на артериалната хипертония. При двустранна форма на ПА медикаментозното лечение води до спадане на артериалното налягане и премахване на негативното действие на алдостерона върху сърдечно-съдовата система. Ето защо Ендокринното дружество призовава търсенето на случаите на ПА да бъде по-активно, тъй като много пациенти с артериална хипертония и скрит ПА продължават (спрямо препоръките от 2008 година) да не бъдат диагностицирани или, ако изобщо им бъде направен скрининг, те биват субоптимално лекувани (не приемат антагонист на минерал-кортикоидния рецептор).

ПЪЛЕН ТЕКСТ

Първичният алдостеронизъм (ПА) включва група заболявания, при които производството на алдостерон е несъответно високо спрямо концентрацията на натрия. Това производство е относително автономно и не зависи от главните регулаторни механизми на алдостероновата секреция (ангиотензин II, плазмена концентрация на калия). Последствията на хипералдостеронизма са артериална хипертония, сърдечно-съдова увреда, задръжка на натрий, потискане на плазмения ренин и повишена екскреция на калий, която, ако е продължителна и тежка, води до хипокалиемия. Най-честите причини за ПА са надбъбречен аденом и едностранна или двустранна надбъбречна хиперплазия, а най-редките – надбъбречен карцином и наследствени заболявания, причиняващи фамилените форми на хипералдостеронизъм.

Другото название на ПА е синдром на Кон. Преди се е смятало за много рядко състояние, но сега е известно, че ПА е причина за артериалната хипертония при 5-10% от хората както в специализираните звена, така и в общата популация. Колко често обаче клиничната картина е типична? Хипокалиемия например се регистрира само в 9-37% от случаите. Така нормокалиемичната хипертония продължава да бъде най-честата изява на заболяването. Хипокалиемията вероятно се явява в най-тежките случаи. В единственото голямо проучване, което е правено относно ПА, хипокалиемия (калий < 3,5 mmol/l) има при половината от пациентите с алдостерон-продуциращ аденом и 17% от пациентите с идиопатичен хипералдостеронизъм. Следователно наличието на хипокалиемия е показател с ниска чувствителност за откриване на случаи с ПА, а липсата на хипокалиемия има ниска предиктивна стойност за отхвърляне на диагнозата.

Защо е важно да се откриват случаите на ПА? Оказва се, че пациентите с ПА имат по-голяма сърдечно-съдова заболяемост и смъртност от пациентите на същата възраст и от същия пол с есенциална хипертония и същите стойности на артериалното налягане. Нещо повече, съществува специфично лечение (хирургично и медикаментозно), което ако не излекува напълно заболяването, то поне прави контрола на артериалната хипертония по-лесен, намалява се броят на приеманите антихипертензивни медикаменти, нормализира се нивото на калия, подобрява се функ-

цията на сърдечно-съдовата и бъбречната система. Продължава дебатът дали при едностранен ПА, лечението с антагонист на минералкортикоидния рецептор не е също толкова ефективно, колкото и лапароскопската адреналектомия. При системния анализ на наличната литература се установява, че адреналектомията е по-ефективна в намаляване на артериалното налягане, но не и на левокамерната хипертрофия. Пациентите са проследявани около 4 години. Така че на въпроса кое лечение е по-ефективно, още не е отговорено, но засега консенсусът е при едностранен ПА да се предприеме лапароскопска адреналектомия.

Честотата на повишеното съотношение алдостерон/ренин в първичната помощ е 16,5%, а на ПА – 4,3%. При насочените към специалист пациенти честотата е 19,6% за съотношението алдостерон/ренин и 9,5% за ПА.

Колко точни са **образните изследвания** за установяване на латерализацията на процеса? При 37,8% от пациентите резултатите от КТ/МРТ не съответстват на резултатите от билатералната катетеризация на надбъбречните вени. Затова последната се приема за „златен стандарт“.

Няма проучвания, оценяващи безопасността на диагностичния процес при търсене на ПА. На пациентите може да се навреди неволно при спиране на цялата антихипертензивна терапия, която приемат, при тестовете с обременяване със солни разтвори, при селективната катетеризация на надбъбречните вени, както и по време на самата адреналектомия. Ендокринното дружество съветва това да не спира лекарите в провеждането на диагностичните тестове и терапевтичните процедури, тъй като ползата от откриването на ПА е по-голяма от това да се избегне даден риск, тъй като пациентът ще бъде лекуван със специфично лечение и то е възможно да го излекува дефинитивно.

Кои са групите с висока честота на ПА? На първо място, това са пациентите с **умерена и тежка степен на артериална хипертония**. В препоръките относно ПА е ползвана класификацията от 1997 г. (съгласно VI доклад на Обединения национален комитет): стадий 1 – САН 140-159 mm Hg, ДАН 90-99 mm Hg; стадий 2 – САН 160-179 mm Hg, ДАН 100-109 mm Hg; стадий 3 – САН > 180 mm Hg, ДАН > 110 mm Hg. Когато систолното (САН) и диастолното артериално налягане (ДАН) попадат в различни категории, се избира по-тежката. Честотата на ПА общо сред пациентите с ар-

териална хипертония е 6,1%; разпределението по стадии на хипертоничната болест е, както следва: стадий 1 – 2%; стадий 2 – 8%, и стадий 3 – **13%**. Освен тежестта на хипертонията насочваща за клинициста може да бъде и нейното неподдаване на лечение – **17-23%** от случаите на **резистентна хипертония** се дължат на ПА. Определението за резистентна хипертония е САН > 140 mm Hg и ДАН > 90 mm Hg, въпреки лечението с три антихипертензивни медикамента. Друга група пациенти, при която честотата на ПА е голяма, са тези със спонтанна или диуретик-индуцирана **хипокалиемия**. ПА трябва да се търси и при пациентите с хипертония и надбъбречен инциденталом. Честотата в тази група е средно 2% (между 1,1 и 10%). При **34%** от новодиагностицираните пациенти с артериална хипертония и обструктивна **сънна апнея** се намира ПА при насочване към специализирани звена.

Съотношението алдостерон/ренин, измерено в плазмата, е най-чувствителният **скринингов тест** при пациенти със съмнение за ПА. Той е по-чувствителен от изследването на калия, алдостерона или ренина поотделно. Както всички лабораторни тестове обаче, и този дава фалшивоположителни и фалшивоотрицателни резултати. Много лекарства и състояния могат да доведат до такива резултати (табл. 1). Например при пременопаузални жени нивата на алдостерона по време на фоликулната фаза на менструалния цикъл са както при мъжете, но се покачват бързо по време на лутеалната фаза. Нивото на ренина при тези жени е по-ниско. Така съотношението алдостерон/ренин при пременопаузални жени е винаги по-високо спрямо мъжете на същата възраст, но тази разлика е най-видима през лутеалната фаза на менструалния цикъл. Тогава могат да се отчетат фалшивоположителни резултати, но само ако ренинът е измерен като директен ренин (или активен ренин). Ако се ползва плазмена ренинова активност, не се наблюдава този феномен. Едно разумно решение е жените да бъдат изследвани по време на фоликулната фаза на цикъла. Незаместената хипокалиемия, ограничаването на солта в диетата, бременността, реновазалната хипертония и малигнената хипертония са състояния, водещи до **фалшивонегативни резултати** при изследване на съотношението алдостерон/ренин. Напредналата възраст, пременопаузата, приемът на голямо количество сол са предпоставка за **фалшивоположителни резултати**.

Таблица 1. Фактори, водещи до фалшивопозитивни и фалшивонегативни резултати при изследване на съотношението алдостерон/ренин

Фактор	Ефект върху алдостерон	Ефект върху ренин	Ефект върху съотношението алдостерон/ренин
Лекарства			
В-адренергични блокери	Понижава се	Понижава се по-силно	Повишава се (ФП)
Централни агонисти – клонидин, α-метилдопа	Понижава се	Понижава се	Повишава се (ФП)
Нестероидни противовъзпалителни К+-губещи диуретици	Понижава се Не се променя или се повишава	Понижава се Повишава се	Повишава се (ФП) Намалява (ФО)
К+-съхраняващи диуретици	Повишава се	Повишава се	Намалява (ФО)
АСЕ инхибитори	Намалява	Повишава се	Намалява (ФО)
АРБ	Намалява	Повишава се	Намалява (ФО)
Ca2+антагонисти (дихидропиридинови)	Не се променя или намалява	Повишава се	Намалява (ФО)
Ренинови инхибитори*	Намалява	Намалява или се повишава*	Намалява (ФО) или се повишава (ФП)
Ниво на калия			
Хипокалиемия	Понижава се	Не се променя или се повишава	Намалява (ФО)
Вливане на калий	Повишава се	Не се променя или намалява	Повишава се

Продължение на таблица 1

Фактор	Ефект върху алдостерон	Ефект върху ренин	Ефект върху съотношението алдостерон/ренин
Прием на сол с храната Ограничен прием на сол Вливане на солеви разтвори Пременопаузални жени	Повишава се Намалява Не се променя или се повишава	Повишава се Намалява Намалява	Намалява (ФО) Повишава се (ФП) Повишава се (ФП)
Напреднала възраст (над 65 год.)	Намалява	Намалява	Повишава се (ФП)
Други състояния			
Бъбречна недостатъчност	Не се променя	Намалява	Повишава се (ФП)
Псевдохипоалдостеронизъм тип 2	Не се променя	Намалява	Повишава се (ФП)
Бременност	Повишава се	Повишава се	Намалява (ФП)
Реновазална хипертония	Повишава се	Повишава се	Намалява (ФО)
Малигнена хипертония	Повишава се	Повишава се	Намалява (ФО)

ФП – фалшивоположително; ФО – фалшивоотрицателно; АРБ – ангиотензин II тип 1 рецепторни блокери; рениновите инхибитори понижават плазмената ренинова активност, но повишават директната ренинова концентрация. Така че резултатите ще бъдат ФП или ФО, съобразно използвания лабораторен метод за отчитане на ренина. При псевдохипоалдостеронизъм тип 2 се наблюдават хиперкалиемия, фамилна хипертония и нормална скорост на гломерулната филтрация. Навсякъде в таблицата, където промените в алдостерона и ренина са еднопосочни, ренинът се променя по-силно (намалява или се повишава), за да може крайното съотношение алдостерон/ренин да се промени в противоположна посока. Например при бременност алдостеронът се покачва, ренинът се повишава повече от алдостерона и така крайният резултат е намаляване на съотношението алдостерон/ренин.

Ето защо тестът трябва да бъде повторен, ако има съмнения, че е извършен при неправилни обстоятелства, или ако клиничното подозрение е много силно, въпреки негативния резултат. Своевременното откриване на пациентите с ПА има значение за тяхната прогноза. Много проучвания сочат, че продължителността на хипертонията е с негативна предиктивна стойност по отношение на изхода от едностранната адреналектомия при алдостерон-продуциращ аденом. Така забавянето на диагнозата може да стане причина за неуспешно лечение на болестта.

Технически аспекти на лабораторните изследвания

Съотношението алдостерон/ренин трябва да се изследва сутрин поне 2 часа след събуждане и ставане от леглото, като пациентът трябва да е поставен в седнало положение поне за 5-15 минути преди теста (табл. 2). Преди теста е желателно пациентът да е приемал достатъчно количество сол с храната, т.е. да не се е ограничавал. Той трябва да бъде с нормално ниво на калия в кръвта, т.е. хипокалиемията да бъде предварително заместена. Антагонистите на минерал-кортикоидния рецептор трябва да бъдат спрени за поне 4 седмици преди изследването. Често изследването може да бъде направено и без да са спрени медикаментите от антихипертензивната терапия, които биха интерферирали с резултатите. На практика спирането на антихипертензивната терапия е уместно при лекостепенна хипертония, но може да се окаже проблем при пациентите с умерена и тежка степен на хипертонията. Спирането на цялата антихипертензивна терапия обикновено не се налага, тъй като има голям брой групи антихипертензивни медикаменти, които не влияят на съотношението алдостерон/ренин (табл. 3). Ако все пак не може да бъде спряно някое лекарство, което има отношение към теста, тестът трябва да се направи, като резултатът се съобрази със страничните фактори. Например при пациенти с тежък първичен хипералдостеронизъм, не е безопасно да се спира терапията с антагонист на минерал-кортикоидния рецептор. В тези случаи се гледа ренинът – ако той е потиснат, може да се проведе изследването.

Таблица 2. Изследване на съотношението алдостерон/ренин – предложен подход

<p>А. Подготовка:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Коригирайте хипокалиемията. Целта е плазменият К⁺ да бъде 4 mmol/L; 2. Кажете на пациента да не ограничава приема на сол; 3. Спрете постепенно следните медикаменти 4 седмици преди изследването: <ul style="list-style-type: none"> – Спиронолактон, еплеренон, амилорид, триамтерен; – К⁺-губещи диуретици; – продукти, добити от корен на женско биле; 4. Ако резултатите не са категорични и хипертонията може да се контролира с някои от лекарствата, които не влияят върху съотношението алдостерон/ренин (табл.3), спрете постепенно и други медикаменти, които влияят върху изследването поне 2 седмици преди него: <ul style="list-style-type: none"> – β-блокери, централни α-2 агонисти (клонидин, α-метилдопа); нестероидни противовъзпалителни средства; – АСЕ инхибитори, АРБ, ренинови инхибитори, калциеви антагонисти (дихидропиридили). 5. Ако се налага, включете нови антихипертензивни медикаменти като верапамил с бавно освобождаване, празозин, доксазозин и др. (табл. 3); 6. Установете има ли прием на контрацептиви или хормонозаместителна терапия, които могат да понижат директния ренин и да доведат до фалшивоположителен резултат; не спирайте контрацептивите, освен ако няма друг ефективен метод за предпазване от бременност.
<p>Б. Условия при вземане на кръв:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Вземете кръв сутринта, 2 часа след като пациентът е станал от сън (седал, стоял изправен или ходил) и е бил седнал 5-15 мин преди изследването. 2. Вземете кръвта внимателно, като избягвате стаза и хемолиза. 3. Съхранявайте пробата на стайна температура (не на лед – това води до конверсия на неактивния ренин в активен) до пристигането ѝ в лабораторията и центрофугирането ѝ. След това лаборантите отделят плазмата и бързо я замразяват, ако пробата го изисква.
<p>В. Фактори, които да се вземат под внимание при интерпретиране на резултатите (виж табл. 1):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Възраст > 65 год. – ренинът може да е понижен само поради възрастта на пациента, водеща до високо съотношение алдостерон/ренин; 2. Пол – жени преди менопауза имат високо съотношение алдостерон/ренин в лутеална фаза на менструалния цикъл (ако се ползва директен ренин); 3. Време на вземане на пробата, хранене в предходните дни, положение при вземане на пробата, продължителност на заеманото положение (спазено ли е изискването за 5-15 мин в седнало положение); 4. Приемани лекарства; 5. Метод на събиране на кръв – имало ли е трудности? 6. Ниво на калия 7. Ниво на креатинина (бъбречната недостатъчност води до ФП резултат)

Бележка: Вземането на кръв за изследване на калия трябва да става бавно, с игла и спринцовка, по възможност не във вакутейнер, за да се намали рискът от лъжливо покачване на калия. По време на манипулацията избягвайте стискане на юмрука и изчакайте поне 5 секунди след отпускане на турникета (ако ползвате такъв). До 30 мин пробата трябва да се занесе в лабораторията за разделяне на плазмата от клетките. По подобен начин се взема кръв за алдостерон и ренин.

Таблица 3. Лекарства с минимален ефект върху нивото на алдостерона, които да се ползват по време на диагностичния процес за ПА

Лекарство	Клас	Обичайна доза	Коментар
Верапамил с бавно освобождаване	Недихидропиридинов калциев антагонист	90-120 mg два пъти дневно	Като монотерапия или в комбинация с друго лекарство от таблицата
Хидралазин*	Вазодилатор	10-12,5 mg два пъти дневно, с покачване на дозата при нужда	Да се добави към верапамил
Празозин хидрохлорид	α-адренергичен блокер	0,5-1 mg два или три пъти дневно, с покачване на дозата при нужда	Да се следи за постурална хипотония
Доксазозин	α-адренергичен блокер	1-2 mg веднъж дневно, с покачване на дозата при нужда	Да се следи за постурална хипотония
Теразозин хидрохлорид	α-адренергичен блокер	1-2 mg веднъж дневно, с покачване на дозата при нужда	Да се следи за постурална хипотония

* Риск от рефлексорна тахикардия при монотерапия с хидралазин; да се започне с много ниска доза за избягване на странични ефекти като главоболие, зачервяване и сърцебиене.

Значение на клиничната лаборатория

Могат да се изследват както директен ренин, така и плазмена ренинова активност. Последната не се влияе от приема на естроген-съдържащи препарати. Независимо кое от двете се изследва, трябва да се ползва съвременен лабораторен метод. Напоследък е налична и тандем маспектрометрична методология за изследване на плазмената ренинова активност. Имуноаналитичните анализи също са надеждни. Тъй като съотношението алдостерон/ренин е математически силно зависимо от стойността на ренина, то методът за измерване на ренин трябва да е много чувствителен и да отчита стойности от порядъка на 0,2-0,3 ng/mL/h (съответно за директен ренин – 2 mU/L). Недопустимо е в съвременни условия все още да се използват радиоимунологични анализи за определяне на плазмен и уринен алдостерон. Например при отчитането на плазмен алдостерон с такъв метод резултатът надценява реалното му количество в плазмата с 50-100%, вероятно поради кръстосана реактивност с разтворимите метаболити на алдостерона.

Интерпретация на резултата

Ограничение на много чувствителните методи е, че понякога те отчитат изключително ниски стойности. Например при ниво на ренина 0,1 ng/mL/h съотношението алдостерон/ренин ще бъде повишено, дори когато алдостеронът също е нисък, например 4 ng/dL. Почти сигурно е, че този пациент няма да има ПА. За да се избегне това затруднение, някои изследователи включват в скрининговите си критерии ниво на плазмения алдостерон > 15 ng/dL (410 pmol/L). Под тази граница търсенето на ПА не продължава. От друга страна, в едно проучване 36% от изследваните пациенти с доказан ПА са имали плазмен алдостерон < 15 ng/dL и той не се е потиснал по време на теста с флудрокортизон. Полезен извод от това проучване е, че в случаите на по-нисък плазмен алдостерон, се касае по-често за двустранна надбъбречна хиперплазия, отколкото за едностранен алдостерон-продуциращ аденом на надбъбрека. В друго проучване 16 от 37 пациенти с диагноза ПА имат плазмен алдостерон между 9 и 16 ng/dL (250-440 pmol/L). Диагнозата е потвърдена с тест за потискане с флудрокортизон. Ето защо има изследователи, които пристъпват към потвърдителен тест за доказване на ПА при всички пациенти с повишено съотношение алдостерон/ренин с изключение на тези, при които алдостеронът е много нисък (под нивото, което се използва, за да се дефинира нормално потискане при тестовете за потискане; за теста с флудрокортизон това е долна граница от 6 ng/dL или 170 pmol/L). В друго проучване, от 125 пациенти, оперирани по повод алдостероном, 16% са имали плазмен алдостерон в изправено положение < 15 ng/dL, а при 4% той е бил < 10 ng/dL. Следователно, ако вероятността да се пропусне алдостероном при плазмен алдостерон < 10 ng/dL изглежда малка, то тази вероятност далеч не е малка за билатералната надбъбречна хиперплазия.

В табл. 4 са представени най-честите прагови стойности на съотношението алдостерон/ренин, над които се преминава към потвърдителни тестове.

Таблица 4. Прагови стойности на съотношението алдостерон/ренин

	ПРА (ng/mL/h)	ПРА (pmol/L/min)	*Директен ренин (mU/L)	*Директен ренин (ng/L)
Плазмен алдостерон (ng/dL)	20	1,6	2,4	3,8
	30**	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Плазмен алдостерон (pmol/L)	750**	60	91	144
	1000	80	122	192

*Стойности на директния ренин в таблицата са резултат от преобразуването на плазмения алдостерон, като е използван коефициент на преобразуване 8,2

****Най-често използваните прагови стойности на съотношението алдостерон/ренин, над които се пристъпва към потвърдителни тестове**

Потвърждаване на диагнозата

Четирите най-широко използвани потвърдителни теста са: 1) обременяване с натриев хлорид р.о.; 2) инфузионно обременяване с натриев хлорид; 3) супресионен тест с флудрокортизон; 4) каптоприлов тест (табл. 5). Няма препоръки относно това кой от четирите теста да бъде използван. Не е установено превъзходство на един спрямо друг, съответно няма и „златен стандарт“. Някои автори отбелязват, че бионаличността на медикамента каптоприл може да се различава при отделните хора.

По време на потвърдителните тестове се спазват същите правила за подготовка на пациента, както при изследването на съотношението алдостерон/ренин – да е коригирана хипокалиемията, да са заменени антихипертензивните медикаменти и т.н. Ако се избере тест с натриев хлорид, приеман р.о. или венозно, трябва да се има предвид, че той не е особено подходящ при пациенти с неконтролирана хипертония и застойна сърдечна недостатъчност. Също така не бива да се прилага фуросемид при пациенти с повишен риск от аритмия.

След потвърждаване на диагнозата първичен алдостеронизъм при всички пациенти се пристъпва към образно изследване.

Таблица 5. Потвърдителни тестове при ПА

Тест и процедура	Интерпретация	Коментари
<p>1) Обременяване с натрий р.о. Пациентът приема над 6 g (> 200 mmol) сол на ден за 3 дена. Проверява се нивото на 24-ч натриурия за доказване на този прием. Приема се и калиева добавка. От сутринта на ден 3 се събира 24-ч урина за уринен алдостерон</p>	<p>При уринен алдостерон < 10 µg/24 h (28 pmol/ден) диагнозата ПА е малко вероятна. Изключение: при бъбречна недостатъчност ПА може да е налице и при нисък уринен алдостерон. При уринен алдостерон > 12 µg/24 h (> 33 pmol/ден) (Mayo Clinic) или > 14 µg/24 h (> 39 pmol/ден) диагнозата ПА е потвърдена</p>	<p>– Противопоказания за провеждане на теста: тежка неконтролирана хипертония; бъбречна недостатъчност; сърдечна аритмия; тежка хипокалиемия. – 24-ч уринен алдостерон може да не е точно измерен, ако лабораторията използва радиоимунологичен анализ. – алдостерон 18-оксоголюкоронид е бъбречен продукт и може да не е повишен при пациенти с бъбречна недостатъчност</p>
<p>2) Инфузионно обременяване с натриев хлорид. Пациентът е в легнало положение 1 час преди процедурата и по време на процедурата; Вливат се 2 l 0,9% физиологичен р-р бавно, венозно в рамките на 4 часа, с начало 8-9.30 ч. сутринта. На 0-вата мин и на 4-тия час се измерват в кръвта: ренин, алдостерон, кортизол, плазмено ниво на калия; следят се артериалното налягане и пулсът на пациента. Вариант в седнало положение – пациентът е седнал поне 30 мин преди теста и по време на провеждането му. Този вариант изглежда много по-чувствителен за доказване на ПА.</p>	<p>При плазмен алдостерон на 4-тия час < 5 ng/dL (140 pmol/L) диагнозата ПА е малко вероятна. При плазмен алдостерон > 10 ng/dL (280 pmol/L) диагнозата е силно вероятна. Стойности между 5 и 10 ng/dL са неопределени. При варианта в седнало положение, плазмен алдостерон на 4-тия час > 6 ng/dL (170 pmol/L) потвърждава диагнозата ПА. Трябва да е изпълнено и условието, плазменият кортизол да е по-нисък, сравнено с изходната му стойност</p>	<p>Противопоказания: тежка неконтролирана хипертония, бъбречна недостатъчност, сърдечна аритмия, тежка хипокалиемия</p>

Продължение на таблица 5

Тест и процедура	Интерпретация	Коментари
<p>3) Супресионен тест с флудрокортизон. Пациентът приема по 1 табл. 0,1 mg флудрокортизон (Кортинеф) през устата през 6 часа за 4 дена; също приема калиева добавка (КС) с бавно освобождаване на всеки 6 часа в такава доза, че K⁺ да е около 4 mmol/L. Той се мери в кръвта четири пъти на ден. Пациентът приема също натрива добавка (NaCl) с бавно освобождаване и допълнително сол с храната, така че скоростта на натриевата екскреция да е поне 3 mmol/kg телесно тегло. На 4-тия ден в седнало положение в 10 ч. сутринта се отчитат плазмен алдостерон и плазмена ренинова активност. Плазменият кортизол се измерва в 7 и в 10 ч. сутринта</p>	<p>Плазмен алдостерон в седнало положение на 4-тия ден в 10 ч. сутринта > 6 pg/dL (166 pmol/l) потвърждава диагнозата ПА. Трябва да са изпълнени и други две условия – плазмената ренинова активност да е под 1 ng/mL/h и плазменият кортизол в 10 ч. да е по-нисък от този в 7 ч. (за да се отхвърли влиянието на АКГХ)</p>	<p>Тестът може да се проведе и амбулаторно, но най-често е нужна хоспитализация. Според някои автори този тест е най-чувствителен за намиране на ПА и по-безопасен от венозното обременяване със солевы разтвори</p>
<p>4) Каптоприлов тест. Пациентът получава 25-50 mg каптоприл през устата, след като е седял или стоял прав поне 1 час. На 0-вата мин и на 1-вия или 2-рия час се изследват плазмена ренинова активност, плазмен алдостерон и кортизол. Пациентът е седнал през цялото време!</p>	<p>Обичайно каптоприлът потиска плазменния алдостерон и той спада с около 30%. При пациенти с ПА, той остава повишен, а плазмената ренинова активност остава потисната. Има и изключения – понякога при пациенти с идиопатична надбъбречна хиперплазия може алдостеронът да спадне леко от каптоприла</p>	<p>Фалшивонегативните резултати не са рядкост</p>

Компютърна томография и двустранна катетеризация на надбъбречните вени

Алдостерон-продуциращите аденоми обикновено са малки образувания < 2 cm с ниска плътност на КТ. Идиопатичната надбъбречна хиперплазия се характеризира с лека нодулираност на надбъбречните жлези или нормален образ на КТ. Големите едностранни доброкачествени аденоми могат да имат смесена секреция – на алдостерон и кортизол. В тези случаи се прави тест за потискане с дексаметазон. Ако се докаже смесена секреция, в някои центрове се преминава директно към операция, в други се провежда и венозна катетеризация на надбъбречните вени. И в двата случая пациентът ще има нужда от малка доза хидрокортизон след операцията. Алдостерон-произвеждащите надбъбречни карциноми обикновено са с размер > 4 cm и имат характерни КТ признаци.

Резултатите от КТ могат да бъдат подвеждащи. Например рентгенолозите могат да интерпретират алдостерономите като идиопатична хиперплазия на базата на двустранната нодулираност, която виждат или нормалния КТ образ. Валидно е и обратното, зад рентгенологичното заключение за алдостероном всъщност може да се крие хиперплазия или нефункциониращ аденом, при които едностранната адреналектомия ще е неуместна. Трябва да се подчертае, че нефункциониращите макроаденоми са особено чести след 35-годишна възраст и с КТ са неразличими от алдостерономите. Едностранната надбъбречна хиперплазия може и да не се визуализира с КТ.

В едно проучване, включващо 203 пациенти, се установява, че КТ дава точна диагноза само в 53% от случаите. При 22% на пациентите не е направена необходимата адреналектомия, а при 25% адреналектомията е щяла да бъде излишна. Затова „златният стандарт“ е двустранната венозна катетеризация на надбъбречните вени. Тази процедура може да бъде пропусната, когато само големият размер на нодула (> 4 cm) и белезите за малигност от КТ са достатъчни пациентът да бъде насочен към операция. Важно е да се спомене, че за уточняване на причината за ПА МРТ няма предимства пред КТ.

Катетеризацията на надбъбречните вени („златен стандарт“ за доказването и типизирането на ПА) може да се проведе по три протокола: със и без синтетичен АКТХ (cosyntropin), като, ако той се прилага, може да се направи болусно или като постоянна инфузия. Оттам идват и различните прагови стойности. **При продължителната стимулация с cosyntropin, градиентът между двете страни трябва да е поне 4:1**, за да се приеме едностранна свръхпродукция на алдостерон (мери се съотношението алдостерон/кортизол в двете надбъбречни вени). Ако градиентът е под 3:1, процесът е двустранен. В сивата зона между 3:1 и 4:1 не може да се направи заключение. Много изследователи избират именно този подход, защото: 1) продължителната инфузия на косинтропин премахва физиологичното покачване на алдостерона по време на стрес (което се наблюдава при протоколите без косинтропин); 2) повишава се секрецията на кортизол от надбъбречните жлези и съответно се улеснява измерването му; катетеризацията на дясната надбъбречна вена е по-трудна, тя е по-тъсна и се влива директно в долната вена кава; 3) повишава се секрецията на алдостерон от алдостерономите.

При протокола без косинтропин градиентът между двете страни трябва да е над 2:1. При този протокол процедурата се прави сутрин, за да се използва физиологичното пиково покачване на АКТХ в сутрешните часове. Пациентът трябва да е лежал цяла нощ, за да се избегне влиянието на позицията на тялото върху секрецията на алдостерон при ангиотензин II-чувствителните форми на ПА.

Някои изследователи наблюдават, че при болусното прилагане на 250 µg cosyntropin, секрецията на алдостерон може да се повиши повече от страната на здравия надбъбрек, отколкото от страната на алдостеронома. При продължителната стимулация се прилага инфузия от 50 µg/час, която започва 30 мин преди катетеризацията и продължава до завършването ѝ.

Самата катетеризация може да бъде трудна процедура, особено вдясно. За да е сигурно, че е катетеризирана именно надбъбречната вена, се изследва съотношението надбъбречен кортизол/периферен кортизол – то трябва да е над 5:1 при протокола с постоянна инфузия на косинтропин и над 2:1 без косинтропин.

При неуспешна катетеризация и данни от КТ за едностранен процес в надбъбречната жлеза, някои автори използват **стимулационния тест със смяна на позата** за по-нататъчно диференциране на формата на ПА. При алдостерономите секрецията на алдостерон следва дневните вариации, присъщи за здрави индивиди (алдостеронът се покачва под влиянието на АКТХ), но не се влияе от промени в ангиотензин II. При идиопатичната надбъбречна хиперплазия минимални промени в ангиотензин II, например при преминаване в седнало положение, повишават продукцията на алдостерон. Има и ред изключения – някои алдостерон-продуциращи аденоми са чувствителни на промените в ангиотензин II, както и има пациенти с идиопатична надбъбречна хиперплазия, при които алдостеронът следва денонощните вариации, присъщи и за аденом на Кон, и за здрави.

Генетика на първичния алдостеронизъм

Фамилният хипералдостеронизъм тип 1 (зависим от глюкокортикоиди) е автозомно-доминантно заболяване. На него се дължат 1% от случаите на ПА. Характерно за него е, че хипералдостеронизмът се потиска с прием на глюкокортикоиди. Причината е хибриден ген – дупликация между гените CYP11B1 и CYP11B2. Хибридният ген е под контрола на АКТХ в по-голяма степен, отколкото спрямо РААС. Клиничната картина е хетерогенна – пациентите могат да имат нормално артериално налягане или тежка хипертония. Метод на първи избор при доказването му е генетичното тестване със Southern blot или PCR. Измерването на уринните нива на 18-оксокортизол и 18-хидрокортизол, както и тестът за потискане с дексаметазон са индиректни методи за потвърждаване на диагнозата и вече не се прилагат.

Фамилният хипералдостеронизъм тип 2 е автозомно-доминантно заболяване, което за разлика от тип 1 не се поддава на лечение с глюкокортикоиди. Фамилният хипералдостеронизъм тип 2 е по-чест от тип 1 – на него се дължат около 7% от случаите на ПА. Пациентите могат да имат алдостерон-продуциращ аденом, идиопатична надбъбречна хиперплазия или и двете, т.е. тази форма на ПА е клинично неразличима от спорадичните

форми. Нарушението на молекулярно ниво още не е известно. Обсъжда се засягане на хромозомния регион 7p22.

Фамилният хипералдостеронизъм тип 3 се извява в детска възраст, с характерната триада – хипокалиемия, хипералдостеронизъм и резистентна на лечение хипертония. В едно проучване засегнатите деца са около 6-годишни или по-малки. При половината се налага двустранна адреналектомия. Често операцията е единственият начин да се контролира артериалното налягане, макар че има и по-леки фенотипни изяви, с по-късно начало, които могат да се контролират медикаментозно. Причината за фамилния хипералдостеронизъм тип 3 е мутация в KCNJ5 гена, който кодира калиевия канал Kir 3.4. Мутацията засяга селективността на калиевия филтър, при което се засилва пропускливостта за натрий и клетъчната мембрана се деполяризира. Отварят се волтаж-зависими калциеви канали, което води до преминаване на калций в клетката, повишено производство на алдостерон и клетъчна пролиферация.

Спорадичните форми на алдостерон-продуциращите аденоми също имат своето обяснение – намират се мутации в KCNJ5 гена, ATP1A1 гена (кодира α -субединицата на Na⁺/K⁺-АТФ-аза), ATP2B3 гена (кодира АТФ-аза 3, мембранен протеин, транспортиращ калция през плазмената мембрана) и CACNA1D гена. И накрая, макар и рядко, алдостерономите могат да бъдат част от извявата на множествена ендокринна неоплазия тип 1.

Какво да очакваме след операцията?

След едностранна лапароскопска адреналектомия хипертонията се излекува при 50% от пациентите. За излекуване се говори, когато артериалното налягане е трайно под 140/90 mm Hg без прилагане на антихипертензивни медикаменти. Това става след 1-6 месеца. Спадането на артериалното налягане може да продължи до една година след операцията. Най-честата причина за персистиране на хипертонията след адреналектомията е съпътстваща есенциална хипертония. Дългото време без правилна диагноза, т.е. продължителната хипертония и по-напредналата възраст също могат да бъдат причини. При макроскопско изследване

на екстирпирания надбъбрек в 27% от случаите се намират множество нодули.

Скоро след операцията трябва да се проследят нивата на алдостерона и ренина. През ден 1-ви след операцията се спира калиевата суплементация и се влива само физиологичен разтвор без добавка на калий, освен ако той не е трайно под 3 mmol/l. На пациента се препоръчва богата на сол диета. Това е нужно, за да се противодейства на хиперкалиемията, развиваща се поради продължителното потискане на контралатералния надбъбрек и хипоалдостеронизма, персистиращ в дните след операцията. Трайно потискане на контралатералната zona glomerulosa настъпва при 5% от пациентите. При тях се налага заместително лечение с флудрокортизон. Предвестници на постоперативната хиперкалиемия са понижената скорост на гломерулна филтрация преди операцията, повишеният креатинин преди или след операцията и микроалбуминурията.

В някои центрове провеждат супресионен тест с флудрокортизон три месеца след адреналектомията. За провеждането на теста трябва да е сигурно, че контралатералната надбъбречна жлеза се е възстановила. Удостоверяването на „биохимичното излекуване“ може да стане и с теста с инфузионно обременяване с натриев хлорид в седнало положение, който изглежда много почувствителен от същия тест в легнало положение.

Какво да очакваме при двустранно надбъбречно заболяване?

Тук се включват двустранните алдостерономи, идиопатичната надбъбречна хиперплазия и фамилният хипералдостеронизъм тип 1. Лечението в тези случаи е медикаментозно. Спиронолактон е първото средство на избор при идиопатичната надбъбречна хиперплазия. Страничните ефекти (гинекомастия, ерекtilна дисфункция, мускулни спазми) са дозозависими. За да се намалят, може да се добави малка доза тиазиден диуретик, триамтерен или амилорид и така да се ползва по-ниска доза спиронолактон. При лечение с еплеренон страничните ефекти са по-малко. Той е селективен антагонист на минерал-кортикоидния рецептор, няма антиандрогенни ефекти и не потенцира действие-

то на прогестерона. Проучванията обаче сочат, че той е по-не-ефективен в понижението на артериалното налягане при пациентите с ПА, сравнен със спиронолактон. Лечението със спиронолактон започва в най-ниската доза 12,5-25 mg/дневно. Ако се налага, дозата се титрира до 100 mg/дневно. Лечението с еплеренон започва с 25 mg два пъти дневно. При пациенти с хронично бъбречно увреждане стадий 3 (GFR < 60 mL/min/1.73 m²) има опасност от хиперкалиемия при прилагане на спиронолактон и еплеренон, а при стадий 4 те не се прилагат. Ако се цели избягване на страничните ефекти на спиронолактон, най-подходящо е към него да се добави амилорид или триамтерен.

Лечението на фамилен хипералдостеронизъм тип 1 се провежда с дексаметазон 0,125 – 0,25 mg/дневно (при възрастни) или преднизолон 2,5-5 mg/дневно (при възрастни). И в двата случая цялата доза се дава вечерта. Целта е частично потискане на АКТХ. При деца дозите се определят съобразно възрастовспецифични таблици, отчитащи теглото на децата. За да се избегне предозиране, трябва да се избере най-ниската ефективна доза глюкокортикоид, с която артериалното налягане е добре контролирано и калият е в норма. Предозирането на глюкокортикоидите в детска възраст оказва негативен ефект върху линейния растеж на костите и може да доведе до ятрогенен синдром на Кушинг. За да се избегне покачване на дозата на глюкокортикоидите, може да се добави малка доза еплеренон.

М. Боянова