

UVEREJNENÉ: 17.1.2013

LEKÁRSKE LISTY

Autor: prof. MUDr. Ivica Lazúrová, FRCP, CSc. - 1. interná klinika UNLP a UPJŠ LF Košice

Problém endokrinnnej hypertenzie

Artérová hypertenzia je ochorenie, ktoré sa významne podieľa na kardiovaskulárnej mortalite a morbidite vo väčšine krajín sveta, s prevalenciou medzi 20 až 28 %.

Takmer 90 % pacientov s vysokým krvným tlakom má tzv. primárnu (esenciálnu) hypertenziu, ktorá je doménou internistov a kardiológov a približne 10 % má sekundárnu hypertenziu. Jej najvýznamnejšiu časť tvorí tzv. endokrinná hypertenzia, ktorá je spôsobená viacerými endokrinnými ochoreniami, najčastejšie však ochorením nadobličiek. Je to hypertenzia vo väčšine prípadov kurabilná (liečiteľná), preto je veľmi dôležité, aby internista, kardiológ alebo endokrinológ včas rozpoznal endokrinné ochorenie ako príčinu hypertenzie a správne ho liečil. Pre endokrinnú hypertenziu je charakteristické to, že okrem vysokého krvného tlaku v klinickom obraze dominujú aj príznaky základného endokrinného ochorenia. Najčastejšie endokrinné ochorenia, ktoré môžu byť príčinou artériovej hypertenzie, sú uvedené v tab. 1.

Ochorenia hypofýzy

Akromegália. V literatúre sa uvádza, že asi 30 % pacientov s akromegáliou má artérovú hypertenziu, ktorá je spôsobená základným endokrinným ochorením. Mechanizmus zvýšenia TK je nejasný, podieľa sa na ňom expanzia objemu extracelulárnej tekutiny ale aj samotné účinky IGF1 na cievnú stenu. O tom, že táto hypertenzia je kurabilná, svedčia výsledky štúdie Berga a spol., ktorá ukázala, že pacienti s dobre kontrolovanou akromegáliou po liečbe mali signifikantný pokles TK v porovnaní s hodnotami pred liečbou, ale aj v porovnaní so skupinou pacientov, ktorí nemali dostatočne kontrolované ochorenie. Diagnostika akromegálie patrí do rúk endokrinológa a spočíva v potvrdení nadprodukcie rastového hormónu (STH) v orálnom glukózo-tolerančnom teste a potvrdení zvýšených hladín IGF1. Centrálny hyperkortizolizmus je spôsobený nadprodukciou ACTH adenómom hypofýzy a prejaví sa podobne ako periférny hyperkortizolizmus (Cushingov syndróm) - vid' nižšie.

Ochorenia štítnej žľazy

Pri hypertyreóze dochádza k zvýšeniu sTK, avšak dTK sa nezvyšuje, a preto hypertyreóza k sekundárnej hypertenzii v pravom slova zmysle nevedie. Na druhej strane však asi 40 % pacientov s primárnou hypotyreózou má sekundárnu hypertenziu, ktorá je väčšinou mierna a po liečbe hypotyreózy levotyroxínom sa upraví. Je pomerne ťažké ju odlíšiť od esenciálnej hypertenzie a jediným znakom je úprava TK po liečbe. Mechanizmus vzniku hypertenzie pri hypotyreóze je hlavne objemový, avšak podieľa sa na nej aj zvýšená periférna rezistencia. Účinok zvýšených hladín TSH v patogenéze je nejasný a viaceré štúdie potvrdili priamy vzťah medzi jeho hladinou a dTK a to nielen pri klinicky zjavnej, ale aj pri subklinickej primárnej hypotyreóze. Diagnostika a liečba hypotyreózy patrí do kompetencie endokrinológa alebo internistu.

Ochorenia prištítnych teliesok

Asi 40 až 60 % pacientov s primárnou hyperparatyreózou (PHPT) má sekundárnu artériovú hypertenziu. Mechanizmus jej vzniku nie je stále celkom objasnený, v patogenéze sa predpokladá viacero mechanizmov - zvýšený prísun vápnika do cievnej steny s následným zvýšením periférnej vaskulárnej rezistencie a taktiež aj často pridružené ochorenie obličiek. Priamy účinok PTH na cievnu stenu sa zatiaľ nepotvrdil. Aj v tomto prípade je pomerne ťažké odlíšiť hypertenziu od primárnej. Viaceré štúdie sledovali efekt liečby PHPT na hodnoty TK. Vo väčšine týchto štúdií došlo k významnému poklesu TK po úspešnej liečbe. V prípade, že pokles TK nebol evidentný, autori predpokladali skôr koexistenciu primárnej hypertenzie. To, že PHPT môže významne participovať na zvýšení TK, ukázala aj štúdia Bollersleva a spol., ktorá potvrdila významný pokles dTK po liečbe aj pri miernej PHPT. Pokles sTK však už taký výrazný nebol.

Ochorenia nadobličiek

Hyperkortizolizmus (Cushingov syndróm) je komplex príznakov v dôsledku nadprodukcie kortizolu, ktorý je spôsobený primárne ochorením nadobličiek (adenóm, hyperplázia, karcinóm), t. j. Cushingovým syndrómom v užšom zmysle slova, alebo nadprodukciou ACTH pri adenóme alebo hyperplázii kortikotrofov hypofýzy, prípadne nadprodukciou ACTH pri iných nádoroch (paraneoplastický hyperkortizolizmus). Toto ochorenie má veľmi pestrú paletu príznakov a jedným z nich je aj artériová hypertenzia. Prevalencia hypertenzie je vysoká a závisí aj od príčiny hyperkortizolizmu, t. j. pri periférnom a centrálnom hyperkortizolizme sa pohybuje okolo 80 %, pri ektopickom až do 95 %. Pri iatrogénnom hyperkortizolizme, t. j. hyperkortizolizme navodenom liečbou glukokortikoidmi, je výskyt hypertenzie do 20 %. U detí a adolescentov je prevalencia hypertenzie všeobecne nižšia ako u dospelých a uvádza sa do 47 %. Diagnostika Cushingovho syndrómu patrí do kompetencie endokrinológa a vzhľadom na jeho typický klinický obraz a pestrú škálu príznakov nie je ťažká. Náročnejšia je však diagnostika tzv. subklinického Cushingovho syndrómu, pri ktorom chýbajú typické prejavy, avšak pacienti majú často príznaky metabolického syndrómu. V patogenéze hypertenzie pri Cushingovom syndróme sa uplatňuje viacero mechanizmov, napr. mineralokortikoidný efekt kortizolu, inhibičný účinok glukokortikoidov na vazodilatáciu navodenú vazodilatátormi, zvýšená aktivita renínangiotenzínového systému, zvýšená periférna cievna rezistencia ako aj častý výskyt obštrukčného spánkového apnoe pri tomto ochorení. Liečba hypertenzie pri Cushingovom syndróme zahŕňa liečbu základného ochorenia, ktorú riadi endokrinológ. V prípade aktivity ochorenia za najúčinnějšíe antihypertenzíva sa považujú inhibítory ACE, sartany a blokátory kalciových kanálov, prípadne ich kombinácia.

Primárny hyperaldosteronizmus (Connov syndróm). Primárny hyperaldosteronizmus (PH) je definovaný ako nadmerná a relatívne autonómna produkcia aldosterónu vymykajúca sa z regulácie renínangiotenzínového systému, ktorý je suprimovaný. U väčšiny chorých, ale nie všetkých, je prítomná hypokáliémia. Prevalencia primárneho hyperaldosteronizmu sa zavedením skríningu pomocou aldosterónovorenínového pomeru v 80. rokoch XX. storočia výrazne zvýšila a v súčasnosti sa PH považuje za najčastejšiu príčinu endokrinnéj a taktiež aj kurabilnej hypertenzie. Prevalencia udávaná v rôznych štúdiách sa pohybuje od 2 do 20 %, v závislosti od selektovanosti súboru, závažnosti hypertenzie a podobne. Mosso a spol. vo svojej štúdii našli prevalenciu PH v súbore chorých s miernou hypertenziou do 2 %, kým v súbore so stredne závažnou hypertenziou sa pohybovala okolo 8 % a u chorých so závažnou hypertenziou až 13 %. Štúdie u chorých s tzv. rezistentnou hypertenziou zistili prevalenciu PH až do 20 %, t. j. každý piaty pacient s rezistentnou hypertenziou môže mať Connov syndróm. Vzhľadom na vysoký výskyt tejto hypertenzie a jej

kurabilitu je teda dôležité ochorenie včas rozpoznať a adekvátne ho liečiť. Diagnostika a liečba Connovho syndrómu patrí do kompetencie endokrinológa a internistu, avšak je dôležité, aby aj kardiológ na toto ochorenie myslel, zrealizoval jeho skrining a odoslal pacienta na ďalšiu diagnostiku endokrinológovi, ktorý má s manažmentom PH skúsenosti.

Skrining ochorenia nie je možné technicky realizovať u všetkých pacientov s artériovou hypertenziou, preto sa odporúča aspoň u nasledujúcich hypertonikov: hypertonici s hypokáliémiou, s incidentalómami nadobličiek, pacienti so závažnou hypertenziou, pacienti s rezistentnou hypertenziou a hypertonici v mladom veku. Skrining a včasná diagnostika PH sú dôležité jednak z dôvodu kurability hypertenzie (čím skôr sa ochorenie lieči, tým je pravdepodobnosť regresie hypertenzie vyššia) a tiež z dôvodu predchádzania dlhodobým následkom vyplývajúcim z vysokej hladiny aldosterónu. Viacero štúdií ukázalo, že riziko KV príhod a cievnych mozgových príhod je u pacientov s PH vyššie než u chorých s primárnou hypertenziou. Skrining primárneho hyperaldosteronizmu sa odporúča realizovať stanovením pomeru aldosterón/renín (PRA) a pri jeho zvýšených hodnotách (≥ 400 , ak je aldosterón udávaný v pg/ml alebo ng/dl a PRA v ng/ml/h) je potrebné vykonať potvrdzujúce testy. Najčastejšie sa používa test s infúziou FR alebo kaptoprilový test. Pri testovaní pacienta musíme zachovať určité podmienky, t. j. musíme upraviť hladinu káliémie nad 3,0 mmol/l, pacient má normálny prívod soli, estrogény a spironolakton musí vynechať 6 týždňov pred vyšetrením. Z ostatných antihypertenzív možno použiť pred vyšetrením len tie, ktoré neovplyvňujú aldosterónovo-renínový pomer, t. j. kalciové blokátory typu verapamilu a alfablokátory. Beta-blokátory výrazne zvyšujú ARR, preto je potrebné pred testovaním ich vynechať aspoň na týždeň. Jedinou kurabilnou liečbou PH je adenektómia, ak je PH spôsobený adenómom produkujúcim aldosterón. Pri tzv. idiopatickom hyperaldosteronizme, ktorého morfológickým podkladom je unilaterálna alebo bilaterálna hyperplázia nadobličiek, je indikovaná medikamentózna liečba. Používa sa spironolakton, t. j. blokátor aldosterónových receptorov. Pre použitie eplerenonu zatiaľ chýbajú klinické štúdie, a preto táto indikácia nie je zatiaľ u nás registrovaná. Z ostatných antihypertenzív sú účinné blokátory kalciového kanála, ACE inhibítory a sartany. Pri nežiaducich účinkoch spironolaktónu, najmä pri gynekomastii u mužov, možno skúsiť amilorid. Po úspešnej operácii aldosterón produkujúceho adenómu je regresia hypertenzie asi v 50 - 70 % prípadov a závisí predovšetkým od dĺžky trvania ochorenia.

Feochromocytóm je zriedkavý katecholamíny secernujúci tumor, ktorý, ak je nepoznaný alebo nie je adekvátne liečený, môže mať fatálne následky. Nádor vyrastá typicky v 85 % z chromafinného tkaniva drene nadobličiek a asi v 15 % prípadov vychádza z extraadrenálneho chromafinného tkaniva, kedy sa označuje názvom paraganglióm. Väčšina feochromocytómov sa vyskytuje sporadicky, ale až v 24 % sa môžu vyskytovať familiárne. Familiárne feochromocytómy sú často multifokálne a bilaterálne. Feochromocytómy sa vyskytujú u 0,05 - 0,1 % pacientov s rôznym stupňom artériovej hypertenzie. V západných krajinách je incidencia 3 - 8/milión/rok. Na Slovensku by to mohlo byť odhadom cca 15 nových ochorení ročne. Asi 50 % chorých má fixovanú hypertenziu a ďalších 50 % má hypertenziu paroxyzmálnu, t. j. medzi paroxyzmami sú pacienti normotenzní. Najčastejším prejavom je artériová hypertenzia, s prevalenciou 85 - 90 %. Asi 13 % chorých má normálne hodnoty TK, čo je najčastejšie u pacientov s adrenálnymi incidentalómami alebo u ľudí, u ktorých sa vykonáva pravidelný skrining familiárneho feochromocytómu (tab. 2). Menej často sa feochromocytóm prezentuje hypotenziou, najmä posturálnou - to je hlavne v prípadoch secernujúcich adrenalín alebo látky spôsobujúce vazodilatáciu.

Diagnostika feochromocytómu sa opiera o laboratórny dôkaz nadprodukcie katecholamínov. S prihliadnutím na senzitivitu sa v súčasnosti odporúča ako základné testovanie vyšetrovanie voľných plazmatických nefrínov, s 99 % senzitivitou. V prípade normálnych hodnôt je feochromocytóm vysoko nepravdepodobný. V prípade hodnôt normetanefrínu nad 400 ng/l a metanefrínu nad 236 ng/l je tumor vysoko pravdepodobný a nasledujú lokalizačné metódy. V prípade, že stanovenie voľných nefrínov v plazme nie je k dispozícii, stanovujú sa močové katecholamíny, majú však nižšiu senzitivitu. Vyšetrenie kyseliny vanylmandľovej sa dnes považuje za obsolentné, keďže jej senzitivita nepresahuje 70 %. Jedinou kurabilnou liečbou feochromocytómu je chirurgické odstránenie tumoru. Úspešná chirurgická liečba vyžaduje úzku spoluprácu internistu, anesteziológa a chirurga, z ktorých každý by mal mať skúsenosti s liečbou feochromocytómu. Predoperačná liečba je zameraná na kontrolu artériovej hypertenzie, udržanie stabilného TK a minimalizovanie nežiaducich účinkov počas anestézie a operácie. Základnou podmienkou operácie je udržanie adekvátnych hodnôt TK 2 týždne pred operáciou. Liečba začína vždy blokátorom alfa-adrenergých receptorov, najčastejšie fenoxylbenzamínom. Z iných alfa-blokátorov možno použiť prazosin (v dávke 2 - 5 mg 2- až 3-krát denne), terazosin a doxazosin (2 - 8 mg denne). Labetalol (kombinovaný alfa- a beta-blokátor) možno použiť v dávke 200 - 600 mg 2-krát denne. Beta-blokátor sa pridáva pri hyperkinetickej cirkulácii vždy až po podaní alfa-blokátora. Najčastejšie indikované sú metoprolol, propranolol a atenolol. Metyrozin kompetitívne inhibuje tyrozín-hydroxylázu a zlepšuje kontrolu TK pred aj po operácii, avšak u nás dostupný nie je. Liečba hypertenznej krízy začína i.v.podaním fentolamínu, ktorý má veľmi krátky polčas, a preto túto dávku možno opakovať každé 2 minúty až do zvládnutia hypertenzie, prípadne ho možno podávať v i.v. infúzii. V našich podmienkach nie je registrovaný, ale je možné podať nitroprusid sodný v kontinuálnej infúzii alebo nifedipín 10 mg s. l. U pacientov s klinickou manifestáciou v dôsledku beta-adrenergickej stimulácie (tachykardia, arytmie, angina), sú indikované aj beta-blokátory, ale nikdy nie pred podaním alfa-blokátorov. Kombinovaný alfa a beta blokátor labetalol môže u niektorých chorých vyvolať hypertenziu, preto sa používa zriedkavejšie. Dlhodobé prežívanie pacientov po úspešnom odstránení benígneho feochromocytómu je rovnaké ako vo vekovo podobnej bežnej populácii. Asi 25 % pacientov má aj naďalej hypertenziu, ktorá je však omnoho ľahšie kontrolovaná antihypertenzívnou liečbou.

Liekmi indukovaná hypertenzia

Najčastejšie lieky, ktoré môžu vyvolať artériovú hypertenziu alebo najčastejšie ju zhoršiť, sú: nesteroidové antireumatiká (NSA), steroidné hormóny (glukokortikoidy, mineralokortikoidy, estrogény, androgény, gestagény), imunosupresíva, erytropoetín, inhibítory angiogenézy a anti-HIV prípravky. Najčastejšie používané sú NSA, ktoré svojimi účinkami antagonizujú efekt antihypertenzív. Majú vazokonstrikčný účinok (inhibujú tvorbu vazodilatačných prostaglandínov) a tiež zvyšovaním aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému spôsobujú objemovú expanziu. V nedávnej štúdii u chorých užívajúcich NSA bola potrebná intenzifikácia antihypertenzívnej liečby, pričom hazard ratio (HR) pre NSA bolo 1,34, pre diklofenak 1,70 a pre piroxicam 2,02. Autori uvádzajú, že užívanie NSA vedie k potrebe intenzifikácie antihypertenzívnej liečby a to hlavne u pacientov liečených inhibítormi ACE a sartinami. Endokrinná hypertenzia patrí medzi časté formy sekundárnej hypertenzie a z nej je najčastejšou príčinou hypertenzie primárny hyperaldosteronizmus. Keďže v mnohých prípadoch je endokrinná hypertenzia kurabilná, jej včasná diagnostika a liečba je nevyhnutným predpokladom regresie hypertenzie a vyžaduje si spoluprácu endokrinológa, internistu a kardiológa.