

*Jadwiga Słowińska-Srzednicka, Aleksandra Kruszyńska

Wpływ hiperaldosteronizmu na układ sercowo-naczyniowy

The effect of hyperaldosteronism on the cardiovascular system

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Streszczenie

Nadmierne wydzielanie aldosteronu, oprócz wzrostu ciśnienia tętniczego, powoduje włóknienie i przerost mięśni gładkich naczyń oraz serca, wywiera działanie prozapalne i prozakrzepowe, upośledza funkcję endotelium. U chorych z hiperaldosteronizmem pierwotnym, w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, znacznie częściej występuje choroba wieńcowa, zawał serca, arytmie, napadowe migotanie przedsionków, udar mózgu.

Leczenie hiperaldosteronizmu powinno nie tylko znormalizować ciśnienie tętnicze, ale zahamować niekorzystny wpływ aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy. Ten efekt uzyskuje się poprzez leczenie operacyjne lub stosowanie leków blokujących działanie aldosteronu. Korzystne działanie leków, które blokują receptory aldosteronowe i hamują działanie aldosteronu (spironolakton i eplerenon) jest wykorzystane w leczeniu schorzeń układu krążenia.

W oparciu o przeprowadzone badania epidemiologiczne rekomenduje się stosowanie spironolaktonu lub eplerenonu w niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową oraz u chorych po przebytych zawałach serca.

Słowa kluczowe: hiperaldosteronizm, układ sercowo-naczyniowy

Summary

Hyperaldosteronism causes arterial hypertension, fibrosis and hypertrophy of blood vessel muscles and myocardium, is proinflammatory and prothrombotic state and decreases endothelium function.

Patients with primary hyperaldosteronism in comparison with arterial hypertension patients more often suffer from ischemic heart disease, myocardial infarction, arrhythmia, atrial fibrillation and stroke. The treatment of hyperaldosteronism should improve not only hypertension, but also decrease the influence of aldosterone on cardio-vascular system, which could be achieved by surgical treatment or pharmacology. The influence of spironolactone and eplerenone on aldosterone receptors is used in the aspect of cardiovascular effect. It is recommended to prescribe these drugs in the patients with heart failure and after myocardial infarction.

Key words: hyperaldosteronism, cardio-vascular system

Nadmierne wydzielanie aldosteronu w hiperaldosteronizmie pierwotnym, oraz znacznie częściej występującym hiperaldosteronizmie wtórnym, niekorzystnie wpływa na układ sercowo-naczyniowy. W warunkach fizjologicznych synteza i wydzielanie aldosteronu z warstwy kłębkowej kory nadnerczy jest kontrolowane przez układ reninowo-angiotensynowy (RA). Długotrwałe nadmierne pobudzenie tego układu, wyrażające się zwiększonym wydzielaniem reniny i zwiększonym stężeniem angiotensyny II prowadzi do wtórnego hiperaldosteronizmu. Natomiast autonomiczne wydzielanie aldosteronu niezależne lub częściowo zależne od układu RA charakteryzuje hiperaldosteronizm pierwotny (1, 2).

Hiperaldosteronizm pierwotny rozwija się w następnym:

- gruczolaka nadnerczy wywodzącego się z warstwy kłębkowej,

- przerostu nadnerczy,
- w przebiegu raka nadnerczy wywodzącego się z warstwy kłębkowej (rzadko),
- genetycznie uwarunkowanego hiperaldosteronizmu hamowanego deksametazonem oraz
- ektopowego wytwarzania aldosteronu przez tkankę nowotworową.

Hiperaldosteronizm wtórny jest następstwem nadmiernego pobudzenia układu reninowo-angiotensynowego, może występować u chorych z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia.

Przyczyny hiperaldosteronizmu wtórnego bez nadciśnienia tętniczego:

- hipowolemia,
- utrata sodu,
- nadużywanie środków przeczyszczających i leków moczopędnych,

- marskość wątroby,
- zespół nerczycowy,
- niewydolność serca,
- zawał serca.

Przyczyny hiperaldosteronizmu wtórnego z nadciśnieniem tętniczym:

- zwężenie tętnicy nerkowej,
- faza przyspieszona nadciśnienia tętniczego,
- guz wydzielający reninę,
- stosowanie estrogenów (HTZ, tabletki antykoncepcyjne).

Następstwa nadmiernego wydzielania aldosteronu (1-3):

- uszkodzenie układu sercowo-naczyniowego,
- nadciśnienie tętnicze,
- retencja sodu i zwiększone wydalanie potasu,
- zahamowanie wydzielania reniny.

Nadciśnienie tętnicze w pierwotnym hiperaldosteronizmie ma często ciężki przebieg, jest odporne na leczenie farmakologiczne, rozwijają się objawy związane z długotrwałą hipokaliemią, takie jak osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśni, porażenia, tężyczka, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, wielomocz, wzmożone pragnienie. Niekorzystny wpływ aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy, oprócz wzrostu ciśnienia tętniczego, wyraża się działaniem prozapalnym i prozakrzepowym aldosteronu, który sprzyja procesom włóknienia w naczyniach i w sercu, zwiększa ekspresję receptorów angiotensyny II, nasila efekt presyjny angiotensyny II, przyczynia się do przerostu komórek mięśni gładkich ściany naczyń, zwiększa syntezę kolagenu w mięśniu sercowym, co prowadzi do zwłóknień. W hiperaldosteronizmie stwierdza się większą grubość kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych i udowych, większą masę lewej komory, większą filtrację kłębkową i bardziej nasilone wydalanie albumin z moczem. Towarzyszy temu upośledzenie funkcji endotelium i zmniejszona synteza tlenu azotu. Nadmierne wydzielanie aldosteronu powoduje rozwój zespołu metabolicznego z hiperinsulinizmem i obniżonym wydzielaniem adiponektyny.

UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY W HIPERALDOSTERONIZMIE PIERWOTNYM (4-6)

W ostatnich latach opublikowano szereg prac wskazujących na negatywne skutki nadmiernego wydzielania aldosteronu w hiperaldosteronizmie pierwotnym (HP), które zależą nie tylko od nadciśnienia tętniczego. Melliez i wsp. porównując grupę 124 chorych z HP z grupą 465 osób z nadciśnieniem tętniczym samoistnym o takim samym stopniu zaawansowania wykazali w HP wielokrotnie częstsze występowanie udaru mózgu, zawału serca, migotania przedsionków. W obserwacji Borna i wsp. wśród 553 pacjentów z HP epizody sercowe stwierdzono u 16% chorych, u 7,1% migotanie przedsionków i udary u 5,6%. W badaniach Catena i wsp. udary mózgu, zawały serca, arytmie wystąpiły u 35% spośród 54 chorych z HP i u 11% chorych spośród 323 z nadciśnieniem tętniczym samoistnym.

Badania przeprowadzone w ostatnich latach wskazują, że hipokaliemia występuje u 50% chorych z HP, u pozostałych chorych stężenie potasu jest prawidłowe. W wariacie HP z hipokaliemią stwierdzono wyższe stężenie aldosteronu i wyższe ciśnienie tętnicze niż u chorych z HP i normokaliemią. W hipokalemicznej formie HP częściej występuje choroba wieńcowa i niewydolność serca.

LECZENIE HP (1)

Po ustaleniu rozpoznania HP należy prowadzić leczenie, którego celem jest uzyskanie normalizacji ciśnienia tętniczego, wyrównanie hipokaliemii i znormalizowanie poziomu aldosteronu oraz zapobieganie niekorzystnym zmianom w układzie sercowo-naczyniowym.

Wybór postępowania zależy od formy HP:

- w jednostronnym gruczolaku czy idiopatycznym przeroście nadnerczy należy wykonać jednostronną laparoskopową adrenalectomię,
- w obustronnej postaci HP (obustronne gruczolaki nadnerczy lub obustronne przeroście nadnerczy) stosuje się leki blokujące receptory mineralokortykoidowe,
- w HP hamowanym deksametazonem należy stosować glikokortykoidy.

LEKI BLOKUJĄCE RECEPTORY MINERALOKORTYKOIDOWE

Spirolakton w leczeniu hiperaldosteronizmu pierwotnego (1, 2)

W obustronnej postaci HP (obustronne gruczolaki nadnerczy, obustronny przerost) oraz w jednostronnej formie HP przy przeciwwskazaniach do leczenia operacyjnego lub braku zgody pacjenta na operację, skutecznym lekiem pierwszego rzutu jest spironolakton. Należy ustalić taką dawkę leku, aby uzyskać normokaliemię bez konieczności suplementacji. Według zaleceń Towarzystw Endokrynologicznych opublikowanych w 2008 roku należy podawać spironolakton w dawce 12,5 do 25 mg/d, jeżeli zachodzi potrzeba stopniowo zwiększając dawkę leku maksymalnie do 100 mg/d. Wykazano, że przy długotrwałej terapii spironolaktonem zwiększenie dawki powyżej 100 mg/d nie zwiększa efektu hipotensyjnego. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2008 roku w HP stosuje się spironolakton w dawce 100-200 mg/d i stopniowo zmniejsza się dawkę leku, najczęściej wystarczające jest stosowanie spironolaktonu w dawce 50 mg/d. W trakcie leczenia należy kontrolować wskaźniki wydolności nerek i kaliemię. Spirolakton nie jest selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego, lecz również może działać na receptor testosteronu i progesteronu. U mężczyzn powoduje bolesność sutków, u 33% ginekomastię, u 29% zmniejszenie libido. Wystąpienie działań ubocznych zależy od dawki spironolaktonu, stosowany w dawce 150 mg/d powoduje ginekomastię u 52% leczonych mężczyzn, natomiast przy dawce 50 mg/d ginekomastia występuje u 7% pacjentów.

U kobiet prowadzi do zaburzeń miesiączkowania. Spironolakton ma działanie teratogenne, dlatego leczenia nie wolno stosować u kobiet przed menopauzą bez zabezpieczenia antykoncepcyjnego.

W czasie leczenia spironolaktonem nie należy podawać niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz pamiętać, że spironolakton wydłuża czas półtrwania digoksyny.

Eplerenon w leczeniu hiperaldosteronizmu pierwotnego

Eplerenon jest wybiórczym blokerem receptora mineralokortykoidowego, ma mniejszą niż spironolakton zdolność wiązania się z receptorem testosteronu i progesteronu, jest o 50% silniejszym od spironolaktonu blokerem receptorów mineralokortykoidowych. Zalecany jest jako leczenie alternatywne przy nietolerancji spironolaktonu. Leczenie eplerenonem rozpoczyna się od dawki 25 mg/d raz lub dwa razy dziennie. U chorych z obustronnym przerostem nadnerczy eplerenon wykazuje podobną do spironolaktonu skuteczność w usuwaniu objawów HP i normalizacji ciśnienia tętniczego. W odróżnieniu od spironolaktonu eplerenon nie powoduje w tak znacznym odsetku ginekomastii.

Spironolakton i eplerenon w niewydolności serca (7-9)

Korzystne działanie leków blokujących receptory aldosteronowe, hamujące działanie aldosteronu wykorzystano w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego. W badaniu RALES opublikowanym w 1999 roku przeprowadzonym w 195 ośrodkach w 15 krajach, wykazano korzystny wpływ spironolaktonu na zmniejszenie ryzyka zgonu i częstości powikłań u chorych z zaawansowaną niewydolnością serca. Spironolakton w dawce 25-50 mg/d w połączeniu z leczeniem standardowym zmniejszył ryzyko zgonu z przyczyn sercowych o 30%. Korzystny wpływ spironolaktonu ujawnia się po 3 miesiącach leczenia. Badanie potwierdziło korzyści z terapii spironolaktonem u osób z niewydolnością serca. Korzyści ze stosowania selektywnie działającego eplerenonu u chorych z niewydolnością serca wykazano w badaniach EPHEsus. Badaniami objęto chorych w okresie 3-14 dni po zawale serca z obniżeniem frakcji wyrzutowej < 40%,

6642 chorych podzielono na dwie grupy: grupę placebo bez eplerenonu i grupę leczonych eplerenonem w dawce 25 do 50 mg/d. Po 16 miesiącach stwierdzono zmniejszenie śmiertelności i nagłych zgonów w grupie leczonej eplerenonem. Korzystny wpływ leczenia eplerenonem u chorych z umiarkowaną nasiloną niewydolnością serca został udowodniony w EMPHASIS-HF trial, lek stosowano początkowo w dawce 25 mg/d, a po 4 tygodniach dawkę zwiększono do 50 mg/d. Po 21 miesiącach badanie przerwano, śmiertelność w grupie nie leczonej eplerenonem była znamienne większa niż w grupie leczonej i wynosiła 25,5% vs 18,3%.

Ryzyko hiperkaliemii w czasie leczenia spironolaktonem i eplerenonem

Hiperkaliemia jest ważnym powikłaniem, które występuje w czasie stosowania spironolaktonu i eplerenonu u osób z niewydolnością serca. W badaniu RALS ciężka hiperkaliemia ze stężeniem potasu > 6 mEq/l wystąpiła u 2% leczonych, w badaniu EPHEsus u 5,5%.

Następujące czynniki zwiększają ryzyko wystąpienia hiperkaliemii w czasie stosowania spironolaktonu i eplerenonu:

- wiek,
- ciężka niewydolność serca,
- cukrzyca,
- niewydolność nerek (kreatynina > 2,5 mg/dl, GFR < 30 ml/m/1,73 m²,
- podwyższone stężenie potasu przed leczeniem,
- dawka spironolaktonu > 50 mg/d,
- jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i blokerów angiotensyny II,
- jednoczesne stosowanie leków B-blokujących,
- suplementacja preparatami zawierającymi potas,
- niesterydowe leki p/zapalne.

Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2009 roku i Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne w 2008 rekomendują stosowanie antagonistów aldosteronu u pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową serca. Według rekomendacji zawartych w UpToDate z 2012 roku leki blokujące działanie aldosteronu należy stosować tylko u tych pacjentów, u których stężenie potasu jest < 5,0 mEq/l, a GRF > 30 ml/min/1,73 m².

PIŚMIENNICTWO

1. Funder J, Carey R, 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: 3266-3281.
2. Stewart P: Mineralocorticoid hypertension. Lancet 1999; 353: 1341-1347.
3. Marney A, Brown N: Aldosterone and end-organ damage. Clin Sci 2007; 113: 267-278.
4. Catena C, Colussi G, Nadalini E et al.: Cardiovascular outcomes

in patients with primary aldosteronism after treatment. Arch Intern Med 2008; 168: 80-85.

5. Milliez P, Girerd X, Plouin P et al.: Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 1243-1248.
6. Born-Fontsberg E, Reincke M, Rump L et al.: Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 1125-1130.

7. Pitt B, Zannad F, Remme W et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Eng J Med 1999; 341: 709-717.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F et al.: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Eng J Med 2003; 348: 1309-1321.
9. Colucci W: Use of aldosterone antagonists in heart failure. 2012 UpToDate (www.uptodate.com).

otrzymano/received: 03.10.2012
zaakceptowano/accepted: 31.20.2012

Adres/address:
*Jadwiga Słowińska-Srzednicka
Klinika Endokrynologii CMKP,
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel./fax: +48 (22) 834-31-31
e-mail: slowin@cmkp.edu.pl