

Sekundární hypertenze

MUDr. Tomáš Zelinka

Centrum pro výzkum, diagnostiku a terapii arteriální hypertenze, III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Hypertenze, která je příznakem jiného onemocnění, se nazývá sekundární. V některých případech může vést časná diagnóza a léčba buď k úplnému vylepšení, nebo alespoň k výraznému zlepšení kontroly hypertenze. Nejčastější příčinou sekundární hypertenze jsou endokrinní onemocnění, především primární hyperaldosteronismus, mnohem méně pak feochromocytom, Cushingův syndrom nebo velmi zřídka i akromegalie nebo primární hyperparatyreóza. K dalším příčinám sekundární hypertenze řadíme renovaskulární hypertenzi, syndrom spánkové apnoe, koarktaci aorty a nebo hypertenzi při nitrolebním tumoru. Podezření na sekundární hypertenzi bychom měli mít u všech hypertoniků s rezistentní hypertenzí nebo v případech, kdy jsou přítomny příznaky a projevy onemocnění spojených s hypertenzí, např. hypokaliémie, záchvatovité obtíže a poruchy spánku.

Klíčová slova: primární hyperaldosteronismus, feochromocytom, hyperkortizolismus, renovaskulární hypertenze.

Secondary hypertension

Hypertension as a sign of other disease is called secondary hypertension. In some cases, early diagnose and treatment may lead to a complete cure or at least to a dramatic improvement of hypertension. The most typical form of secondary hypertension is endocrine hypertension, in particular primary aldosteronism and less frequently pheochromocytoma, Cushing syndrome or very rarely acromegalia and primary hyperparathyreosis. The other causes are renovascular hypertension, renoparenchymatous hypertension, sleep apnoe syndrome, aortic coarctation or hypertension due to an intracranial tumor. Suspicion on secondary hypertension should arise when hypertension is resistant to the treatment or when other symptoms or signs typical for diseases associated with hypertension are present, e.g. hypokalemia, paroxysmal symptoms, and sleep disturbances.

Key words: primary aldosteronism, pheochromocytoma, hypercortisolism, renovascular hypertension.

Interní Med. 2009; 11(7 a 8): 336–339

Jako sekundární hypertenzi označujeme všechny identifikovatelné příčiny arteriální hypertenze. Díky tomu ji také často můžeme léčit specifickým způsobem, který může vést v některých případech nejen k výraznému zlepšení kompenzace arteriální hypertenze, ale dokonce k úplnému vyléčení. Na sekundární hypertenzi bychom měli pomyslet nejen u všech pacientů s rezistentní arteriální hypertenzí (krevní tlak (TK) >140/90 mmHg navzdory použití kombinace 3 antihypertenziv v optimální dávce, z nichž jedno by mělo být diuretikum), dále pak v případech náhlého zhoršení kontroly hypertenze nebo vzniku hypertenze stejně tak ve všech situacích, kdy jsou přítomny klinické nebo laboratorní známky chorob spojených se sekundární hypertenzí (1, 2). Pravděpodobnost záchytu sekundární hypertenze stoupá s výskytem rezistentní hypertenze, neboť typickým příznakem některých forem sekundární hypertenze je právě absence účinku běžných antihypertenziv. Na druhé straně je ale důležité odlišit tzv. pseudorezistenci, tedy stavy, které jsou spojeny s vysokými hodnotami TK v ambulanci lékaře a se zcela normálními hodnotami TK buď při domácím, nebo 24hodinovém monitorování TK (3). Tato vyšetření mají tedy často zcela zásadní význam pro rozhodnutí, zda je nutné zahájit

vyšetřování k vyloučení případné sekundární etiologie hypertenze. Důležitá je také kontrola adherence pacienta k léčbě, případně i informace o přísunu soli v dietě, abúzu alkoholu nebo složka chronické bolesti. I léčba některými léky (nesteroidní analgetika, steroidy, antikoncepce či hormonální substituční terapie, sympatomimetika a psychostimulancia, cyklosporin a erythropoetin) může vést k arteriální hypertenzi nebo ji zhoršovat. K vyšetření případné sekundární hypertenze bychom měli přistoupit až po splnění těchto podmínek (4).

Mezi časté příčiny sekundární hypertenze patří primární hyperaldosteronismus, renoparenchymatózní hypertenze, renovaskulární hypertenze a syndrom spánkové apnoe. Mezi ty vzácnější pak řadíme feochromocytom a hyperkortizolismus, koarktaci aorty, případně pak i primární hyperparatyreózu, intrakraniální tumory, akromegalii nebo hypertyreózu a hypothyreózu. Důležitá je také skutečnost, že se některé příčiny sekundární hypertenze mohou vyskytovat současně (např. primární hyperaldosteronismus a syndrom spánkové apnoe).

Primární hyperaldosteronismus

Jedná se o skupinu onemocnění (aldosteron produkující adenom a bilaterální hyperplázie

nadledvin), u nichž je nadprodukce aldosteronu zvýšená a je relativně nezávislá na systému renin – angiotensin a která není supresibilní volumovou náloží (5). Obecně ale primární hyperaldosteronismus patří mezi skupinu hypertenzí způsobených mineralokortikoidy (deoxykortikosteronu nebo syndrom zdánlivé nadprodukce mineralokortikoidů, podobný obraz má pak i např. Liddleův syndrom na podkladě vrozené tubulární poruchy ledvin) (1).

Dříve uváděné názory o vzácném výskytu primárního hyperaldosteronismu nahradilo množství prospektivních studií dokazujících jeho výrazně vyšší prevalenci nejen mezi pacienty s hypertenzí obecně, ale především mezi pacienty s rezistentní arteriální hypertenzí, kde jeho prevalence může být až 20 % (5, 6).

Pravděpodobně nejčastějším příznakem, který by nás měl přimět pomyslet na diagnózu primárního hyperaldosteronismu, je rezistentní hypertenze. Samotná hypokaliémie, jež bývá považována za příznak typický pro nadprodukcí aldosteronu, nemusí být často vůbec přítomná. Na druhé straně bychom ji neměli nikdy přehlédnout, a to ani u pacientů s velmi lehkou hypertenzí. Samotná hypokaliémie pak může vést k únavě, svalové slabosti, polyurii, arytmii včetně život ohrožujících. Primární hyperaldoste-

(MR při alergii na kontrastní látku) břicha a malé pánve. Pokud se jedná o noradrenalin produkující tumor nebo o větší tumor produkující adrenalin, je vhodné ještě doplnit scintigrafické vyšetření s [123I]metaiodobenzylguanidinem k vyloučení mnohočetného nebo metastatického postižení.

Základním léčebným opatřením je u feochromocytomu operační léčba (dnes také pomocí minimálně invazivní chirurgie) po předchozí medikamentózní přípravě α -blokátory (u nás doxazosin, terazosin) v postupně se zvyšující dávce do maximálně tolerovatelné nejméně 10–14 dní před operací. Betablokátory přidáváme pouze při tachykardii při α -blokátorech. Po úspěšné operaci musíme pacienty nadále sledovat pro možnost recidivy tumoru. Pro maligní nádory pak nemáme velké terapeutické možnosti, zatím jediným opatřením s mírným terapeutickým efektem je podání léčebné dávky [131I]metaiodobenzylguanidinu pacientům, kteří ho vychytávají (7).

Hyperkortizolizmus (Cushingův syndrom)

Hyperkortizolizmus (Cushingův syndrom) je charakterizován zvýšenými hladinami kortizolu (nebo alespoň absencí diurnálního rytmu) buď na podkladě endogenní nadprodukce kortizolu, nebo jeho zvýšeného přívodu („iatrogenní hyperkortizolizmus“), které mohou vést až k pětinasobnému zvýšení mortality. Hyperkortizolizmus rozdělujeme dle hladin ACTH na ACTH-dependentní (adenom hypofýzy, méně často nadprodukce CRH, dále pak ektopická nadprodukce ACTH z jiných tumorů – karcinoid, feochromocytom, malobuněčný bronchogenní karcinom) a na ACTH-independentní hyperkortizolizmus (adenom a karcinom nadledviny, makro- a mikronodulární hyperplázie nadledvin). Pro diferenciální diagnostiku je pak nutno odlišit ještě tzv. pseudocushingův syndrom (u alkoholizmu a u pacientů s depresí).

Ačkoliv je hypertenze častým příznakem hyperkortizolizmu, nemusí být ale vždy přítomná. Dalšími příznaky jsou obezita, centrální distribuce tuku, plethora obličeje, poruchy metabolismu glukózy, změny kostí a svalů, poruchy menstruace, změny CNS, kůže, hirsutizmus a nefrolitiáza (8).

Jako diagnostické testy sloužící k vyloučení hyperkortizolizmu používáme především stanovení ranního kortizolu po večerním podání 1 mg dexamethazonu ve 23 hod. (plazma kortizol < 50 nmol/l vylučuje hyperkortizoliz-

mus), volný močový kortizol/24 hod. (vhodnější opakované stanovení s ohledem na možné intermitentní zvýšení kortizolu) nebo případně diurnální rytmus kortizolu (noční kortizol < 50 nmol/l u spícího nebo 207 nmol/l u probuzeného pacienta) a noční kortizol ve slinách. Vhodnější je vždy provést více testů najednou. Teprve při potvrzeném hyperkortizolizmu doplňujeme ACTH, jehož nízká hodnota (< 5 pg/ml) ukazuje na ACTH-independentní, a naopak normální hodnoty ACTH (>15 pg/ml) již ukazují na ACTH-dependentní hyperkortizolizmus. Definitivní příčinu pak stanovíme nejen dle výsledku morfologických vyšetření (CT nadledvin, MR hypofýzy nebo dalších orgánů), ale také dle výsledků funkčních testů (určení etiologie ACTH-dependentního hyperkortizolizmu) včetně katetrizace petrózních splavů.

Léčba hyperkortizolizmu je dle jeho etiologie chirurgická (transfenoidální resekce adenomu hypofýzy, odstranění ektopického zdroje nadprodukce ACTH nebo adrenalektomie), dále v některých případech můžeme využít i radiochirurgii (Leksellův gamanůž), hypertenzi léčíme běžnými antihypertenzivy a ke snížení kortizolémie podáváme blokátory steroidogeneze (např. ketokonazol) (9).

Renovaskulární hypertenze

Stenóza renální tepny je vcelku častý nálezu u hypertoniků, kterým je prováděna koronarografie (více než 20 % vyšetřených má jednostrannou nebo oboustrannou stenózu >70 % renální tepny). Důležité je ale to, že dotud není známo, zda tento nálezu je současně také příčinou rezistentní hypertenze. Dříve byla právě renovaskulární hypertenze považována za nejčastější příčinu sekundární hypertenze. Dnes se ukazuje, že prostý nálezu stenózy ještě nemusí ukazovat na etiologii hypertenze, neboť randomizované studie (aktivní versus konzervativní přístup) zatím neukázaly zlepšení TK nebo renálních funkcí ve prospěch aktivní léčby (4).

Více než 90 % stenóz renálních tepen je na podkladě aterosklerózy, tedy můžeme ji očekávat více u starších pacientů, u kuřáků a u pacientů s ischemickou chorobou dolních končetin. Na stenózu renální tepny bychom měli pomyslet i v případě nevysvětlitelné renální insuficience, náhlého zhoršení hypertenze a u pacientů s opakovanými plicními edémy při normální systolické funkci (bilaterální stenóza renálních tepen). Vzácnější příčinou, která může vést k stenóze renální tepny, především u mladších žen, je fibromuskulární dysplázie,

která na rozdíl od aterosklerotického postižení postihuje spíše tepny 2. a 3. řádu.

Pro diagnostiku stenózy renální tepny můžeme u hubených pacientů použít duplexní sonografii, jinak je vhodnější spíše CT nebo MR angiografie. Jako funkční vyšetření pak máme k dispozici kaptoprilovou scintigrafii ledvin. Zlatým diagnostickým standardem je pak angiografie renálních tepen.

Jak již bylo naznačeno dříve, otázkou zatím zůstává, které pacienty léčit invazivně (dnes prakticky vždy pomocí angioplastiky s implantací stentu). Profit z léčby budou mít určitě mladí pacienti se sekundárním hyperaldosteronismem (fibromuskulární dysplázie), jinak ještě pacienti s bilaterální stenózou renálních tepen, která vede k recidivujícím plicním edémům. Jinak je rozhodnutí o druhu terapie (invazivní/konzervativní) přísně individuální a zatím nemáme k dispozici žádný důkaz na podkladě randomizovaných studií pro výhodnost invazivní (katetrizační) strategie. V léčbě pak na prvním místě volíme buď inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, nebo sartany většinou v kombinaci s dalšími antihypertenzivy za důkladného sledování renálních funkcí. Samozřejmostí by pak měla být i intervence dalších rizikových faktorů aterosklerózy (10).

Renoparenchymatózní hypertenze

Špatně kontrolovaná hypertenze je častou příčinou chronického selhání ledvin. Na druhé straně se často nedaří u pacientů s chronickým selháním ledvin dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku (<130/80 mmHg a v případě proteinurie až 125/75 mmHg) navzdory použití kombinace více léků. Důvodem horší kontroly hypertenze u těchto pacientů je především zvýšená retence sodíku a tekutin vedoucí k expanzi intravaskulárního volumu (4).

Pro další léčbu je důležité i u těchto pacientů provést vyšetření na vyloučení sekundární hypertenze, neboť i u pacientů s renální insuficiencí se může vyskytovat například primární hyperaldosteronismus nebo stenóza renální tepny. Zvláštní jednotku pak tvoří nálezu svráštělé afunkční ledviny, kdy nefrektomie může vést k dokonce k vyléčení hypertenze.

Základem léčby je pak snaha o dosažení cílových hodnot TK, v léčebné kombinaci by se měly vždy vyskytovat inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu nebo sartany. Jako diuretikum při lehčím snížení renálních funkcí je možné použít thiazidová diuretika, u těžší renální insuficience pak furosemid, často ve vy-

ších dávkách. U pacientů s proteinurií je pak možno využít i spironolaktonu za důkladného sledování kalémie.

Syndrom spánkové apnoe

Syndrom spánkové apnoe se vyskytuje velmi často především u pacientů s rezistentní hypertenzí, více u mužů (11). Přítomný však může být také u lehčích hypertoniků. Je typickou příčinou vzestupu krevního tlaku v noci. Mechanismus, který vede ke vzniku hypertenze, je především aktivace sympatického nervového systému. I zde je důležité na tuto diagnózu vůbec pomyslet, a proto by mělo být zjištění kvality spánku součástí vyšetření všech hypertoniků, především s rezistentní hypertenzí. Vedoucími příznaky pak jsou chrápání, potvrzené apnoické pauzy a zvýšená denní únavnost. Diagnostika se pak provádí pomocí polysomnografie (simultánní měření dýchání, EEG, EKG, saturace O₂ a EMG) se stanovením indexu apnoe/hypopnoe >10/hod. Léčba je pak pomocí úpravy životního stylu (redukce hmotnosti), chirurgická (ORL výkony v oblasti měkkého patra) a především pomocí dýchání kontinuálním přetlakem (CPAP), jež prokazatelně vede k poklesu TK včetně nočního (12).

Koarktace aorty

Jedná se již o velmi vzácnou příčinu hypertenze, neboť většina případů bývá diagnostikována již v dětství. Na druhé straně ale může koarktace u dříve operovaných pacientů recidivovat. Diagnostický je pro ni především nález rozdílných hodnot krevního tlaku na horních

a dolních končetinách, přítomnost šelestu nad aortou a mezi lopatkami. Potvrzením diagnózy je pak nález tlakového gradientu v oblasti descendentní aorty při echokardiografii a dále pak CT či MR angiografie. Definitivním potvrzením je i zde angiografické vyšetření, které může být již v některých případech následováno dilatací stenotického úseku. Pokud není možná kate-trizační léčba, je pak nutný kardiochirurgický zákrok (1). Pacienti operovaní v dětském věku by měli být sledováni i nadále, neboť onemocnění může recidovat.

Neurogenní hypertenze

Onemocnění centrálního nervového systému mohou být také doprovázena zvýšením krevního tlaku. Jsou to především intrakraniální tumory vycházející ze zadní jámy lebni, dále pak traumata hlavy. Zajímavou skupinu tvoří nemoci s vaskulární kompresí prodloužené míchy, kde jsou uložena centra pro regulaci krevního tlaku. Byly již popsány dekompresní operace, které vedly ke snížení krevního tlaku.

Shrnutí

Sekundární hypertenze může být velmi častou příčinou arteriální hypertenze. Její včasná diagnostika pak může výrazně zlepšit osud pacienta, neboť může přinést radikální změnu nejen v terapii, ale také v kontrole arteriální hypertenze, a to dokonce i její vyléčení.

Práce vznikla s podporou výzkumných záměrů Ministerstva školství: 0021620807, 00221620808, 0021620817.

Literatura

1. Widimský J, a kol. Hypertenze. Praha: Triton 2008: 705 s.
2. Widimský J Jr., et al. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze – verze 2007. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. Vnitř Lék 2008; 54: 101–110, 12, 14–18.
3. Redon J, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. Hypertension 1998; 31: 712–718.
4. Calhoun DA, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 2008; 51: 1403–1419.
5. Funder JW, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guidelines. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3266–3281.
6. Štrauch B, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. J Hum Hypertens 2003; 17: 349–352.
7. Pacák K. Feochromocytom. Praha: Galén 2008: s. 177.
8. Kršek M, Hána V. Cushingův syndrom. Praha: Galén 2007: s. 144.
9. Newell-Price, et al. Cushing's syndrome. Lancet 2006; 367: 1605–1617.
10. Hackam DG, et al. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. Hypertension 2007; 50: 998–1003.
11. Logan AG, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens 2001; 19: 2271–2277.
12. Kapa S, et al. Sleep apnea and hypertension: interactions and implications for management. Hypertension 2008; 51: 605–608.
13. Zelinka T, et al. Pheochromocytoma as a catecholamine producing tumor: implications for clinical practice. Stress 2007; 10: 195–203.

MUDr. Tomáš Zelinka

Centrum pro výzkum, diagnostiku a terapii arteriální hypertenze, III. interní klinika VFN a 1. LF UK
U Nemocnice 1, 120 00 Praha 2
tzeli@lf1.cuni.cz