

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

J Clin Endocrin Metab. June 13, 2008

Авторы: John W. Funder (Prince Henry's Institute of Medical Research - Clayton; Australia), Robert M. Carey (University of Virginia Health System - Charlottesville, Virginia), Carlos Fardella (Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile - Santiago; Chile), Celso E. Gomez-Sanchez (Montgomery VA Medical Center - Jackson, Mississippi), Franco Mantero (University of Padova - Padua; Italy), Michael Stowasser (University of Queensland - Brisbane; Australia), William F. Young Jr (Mayo Clinic - Rochester, Minnesota) and Victor M. Montori (Mayo Clinic - Rochester, Minnesota).

Расширенный реферат – Д.Г.Бельцевич.

Ко-спонсоры разработки рекомендаций: международное эндокринологическое общество, европейское эндокринологическое общество, международное общество по гипертензии, европейское общество по гипертензии, японское общество по гипертензии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

- АГ** — артериальная гипертензия
- АД** — артериальное давление
- РААС** — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- ПГА** — первичный гиперальдостеронизм
- АПА** — альдостерон-продуцирующая аденома
- ИГА** — идиопатический гиперальдостеронизм
- ОНГ** — односторонняя надпочечникова гиперплазия
- ГЗГА** — глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм
- АРС** — альдостерон-рениновое соотношение
- АРП** — активность ренина плазмы
- ПКР** — прямая концентрация ренина
- АМКР** — антагонисты минералкортикоидных рецепторов
- АПФ** — ангиотензин-превращающий фермент
- НПВС** — нестероидные противовоспалительные средства
- ССВЗК** — сравнительный селективный венозный забор крови
- ТФР** — тест с физиологическим раствором
- ПТФ** — подавляющий тест с флюдрокортизоном
- КТ** — компьютерная томография
- МРТ** — магнитно-резонансная томография
- НПВ** — нижняя полая вена
- ХПН** — хроническая надпочечниковая недостаточность
- ОНМК** — острое нарушение мозгового кровообращения

Правовые аспекты:

- Клинические рекомендации не рассматривают абсолютно всех аспектов проблемы и возможных исключений из правил.
- Клинические рекомендации не могут гарантировать определенный результат, и при этом они не устанавливают стандарты ведения больных.
- Клинические рекомендации не предназначены для лечения конкретного пациента. Решения о ведении больного должны основываться на независимом обследовании каждого пациента с учетом индивидуальных обстоятельств.
- Группа разработчиков включала: подкомиссия клинических рекомендаций (CGS) Эндокринного Общества, шесть дополнительных экспертов, одного методиста и медицинского редактора. Целевая группа не получила корпоративного финансирования или вознаграждения.

- Для выражения качества определенных рекомендаций использованы термины «**рекомендовано**» для тезисов, выработанных на основании подавляющего большинства мнения экспертов (помечается как 1), и «**предлагается**» для рекомендаций, которые не сопровождаются подавляющей поддержкой экспертов (помечается как 2). По **критериям доказательной медицины** обозначение $\Theta\Theta\Theta$ использовано при низком уровне доказательности рекомендации, $\Theta\Theta\Theta$ — при среднем, и $\Theta\Theta\Theta$ — при высоком, $\Theta\Theta\Theta\Theta$ — при абсолютном.

- Процесс консенсуса осуществлялся при рассмотрении систематических обзоров по проблемам, обсуждений во время встречи группы, нескольких селекторных совещаний, и обменов мнениями по электронной почте.

- Проекты, подготовленные группой разработчиков, были рассмотрены последовательно CGS Эндокринного Общества, Клиническим Комитетом и Советом. Версия, одобренная CGS и САС, была помещена на Вебсайт Эндокринного Общества для комментариев участниками. В каждой стадии обзора группа разработчиков получила письменные комментарии и включенные необходимые изменения.

Основные пункты рекомендаций

1.0 Показания к первичной диагностике ПГА

1.1 Рекомендовано проведение диагностики первичного гиперальдостеронизма (ПГА) в группах с относительно высокой распространенностью ПГА (1| $\Theta\Theta\Theta\Theta$)

- артериальная гипертензия 1 стадии по классификации Joint National Commission (JNC) - $> 160/179/100/109$ мм рт. ст.; артериальная гипертензия 2 стадии ($> 180/110$ мм рт. ст.);
- артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной терапии;
- сочетание артериальной гипертензии и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии;
- сочетание артериальной гипертензии и инциденталомы надпочечников;
- сочетание гипертензии и отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития артериальной гипертензии или острых церебро-васкулярных нарушений в возрасте до 40 лет;
- родственники 1 степени пациентов с ПГА, имеющие АГ (1| $\Theta\Theta\Theta\Theta$).

1.2. Для первичного выявления ПГА у пациентов указанных групп рекомендовано определение альдостерон/ренинового соотношения (АРС) (1).

2.0 Подтверждение диагноза ПГА

2.1 У пациентов с положительным АРС до проведения дифференциального диагноза форм ПГА рекомендовано проведение одного из 4 подтверждающих ПГА тестов (1|0000).

3.0 Дифференциальный диагноз форм ПГА

3.1 Проведение КТ надпочечников для определения подтипа ПГА и исключения аденокарциномы надпочечника рекомендовано всем пациентам с ПГА (1|0000).

3.2 Если больному показано оперативное лечение, то для подтверждения диагноза ПГА рекомендовано проведение сравнительного селективного венозного забора крови (ССВЗК) опытным (!) специалистом (1|0000).

3.3 У больных с дебютом ПГА в возрасте до 20 лет и с отягощенным семейным анамнезом по ПГА или ОНМК в возрасте до 40 лет предлагается генетическое тестирование на глюкокортикоидзависимый ПГА (ГЗГА) (2|0000).

4.0 Лечение

4.1 В качестве оптимального варианта лечения одностороннего ПГА (альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (АПА) и односторонняя надпочечниковая гиперплазия (ОНГ)) рекомендована лапароскопическая адреналэктомия (1|0000). При неоперабельности или отказе от операции рекомендовано лечение антагонистами минералкортикоидных рецепторов (АМКР) (1|0000).

4.2 При двусторонней гиперплазии надпочечников рекомендовано вести больных с применением АМКР (1|0000): в качестве первичного препарата предлагается спиронолактон, или, как альтернатива, эплеренон (2|0000).

4.3 Пациентам с ГЗГА рекомендовано использование минимальной титрованной дозы глюкокортикоидов, которая нормализует АД и уровень калия. Лечение с применением АМКР не является предпочтительным при ГЗГА. (1|0000).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПГА

ПГА — собирательный диагноз, характеризующийся повышенным уровнем альдостерона, который относительно автономен от ренин-ангиотензиновой системы и не снижается при натриевой нагрузке. Повышение уровня альдостерона является причиной сердечно-сосудистых расстройств, снижения уровня плазменного ренина, артериальной гипертензии, задержки натрия, и ускоренного выделения калия, что приводит к гипокалиемии. Среди причин ПГА — аденома надпочечника, односторонняя или двусторонняя надпочечниковая гиперплазия, в редких случаях — наследственно обусловленный ГЗГА.

Эпидемиология ПГА

Ранее большинство экспертов оценивали распространенность ПГА менее 1 % от пациентов с эссенциальной гипертензией, так же предполагалось, что

гипокалиемия является неперенным критерием диагноза (3-9). Накопленные данные привели к пересмотру показателей: проспективные исследования продемонстрировали более, чем 10 %-ую встречаемость ПГА среди пациентов с АГ (10-18).

Частота встречаемости гипокалиемии при ПГА

В последних исследованиях гипокалиемия выявляется у небольшого количества больных ПГА (9 - 37 %) (19). Таким образом, наиболее частым и общим проявлением ПГА является АГ, гипокалиемия выявляется в наиболее тяжелых наблюдениях. Концентрации калия сыворотки менее, чем 3,5 ммоль/л выявляется у половины больных с АПА и у 17 % пациентов с идиопатическим гиперальдостеронизмом (17, 20). Таким образом, в отношении диагностики ПГА гипокалиемия обладает низкой чувствительностью и специфичностью, ценность этого симптома в отношении прогноза заболевания так же не является высокой.

Клиническое и эпидемиологическое значение ПГА

ПГА имеет большое патологическое значение, как из-за своей распространенности, так и в связи с более высокой частотой сердечно-сосудистых поражений и смертности в сравнении с рандомизированными по возрасту и полу пациентами с аналогичной степенью повышения АД при эссенциальной АГ (21, 22). Возможность улучшения качества жизни при проведении адекватного лечения повышает значение своевременной диагностики.

РАСШИРЕННЫЕ КОММЕНТАРИИ К ОСНОВНЫМ ПУНКТАМ РЕКОМЕНДАЦИЙ

1.0 Показания к первичной диагностике ПГА

1.1 *Рекомендовано проведение диагностики первичного гиперальдостеронизма (ПГА) в группах с относительно высокой распространенностью ПГА (1|0000):*

- артериальная гипертензия 1 стадии по классификации Joint National Commission (JNC) — > 160/179/100-109 мм рт. ст.; артериальная гипертензия 2 стадии (> 180/110 мм рт. ст.);
- артериальная гипертензия, резистентная к медикаментозной терапии;
- сочетание артериальной гипертензии и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии;
- сочетание артериальной гипертензии и инциденталомы надпочечников;
- сочетание гипертензии и отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития артериальной гипертензии или острых церебро-вазкулярных нарушений в возрасте до 40 лет;
- родственники 1 степени пациентов с ПГА, имеющие АГ (1|0000).

1.1 Доказательность рекомендации

Выявление ПГА косвенно влияет на прогноз. Проведенные клинические испытания не доказали влияние скрининга ПГА на заболеваемость, изменение качества жизни или смертность. Необходимо учитывать, что на результат этих клинических испытаний оказывают

влияние факторы, временно ухудшающие состояние больных с ПГА: отмена антигипертензивной терапии, инвазивные сосудистые исследования, адреналэктомия, — в сравнении с больными, имеющими постоянный эффективный контроль АД и ангиопротекцию. С другой стороны, убедительно доказано влияние снижения уровня альдостерона на эффективность контроля АД, уменьшение сердечно-сосудистых и церебро-vasкулярных осложнений (38). До изменения результатов проспективных исследований сохраняется рекомендация определять АРС всем родственникам первой степени больных ПГА, имеющим проявления АГ.

1.1 Ценность рекомендации

Наибольшая ценность рекомендации по ограниченному скринингу состоит в уменьшении риска «пропущенных» недиагностированных наблюдений ПГА. Выявление больных позволяет своевременно провести эффективное удаление гормонально-активной опухоли или оптимизировать контроль АД при специфическом лечении. В меньшей степени положительное влияние рекомендации 1.1 проявляется в снижении числа ложноположительных заключений ПГА в сравнении с «неограниченной» группой скрининга и экономическом эффекте в результате экономии диагностических средств (таблица 1).

1.2 Для первичного выявления ПГА у пациентов указанных групп рекомендовано определение альдостерон\ренинового соотношения (АРС) (1|0000).

1.2 Доказательность рекомендации

АРС в настоящее время — самый надежный и доступный метод скрининга ПГА. Несмотря на выявленные недостатки исследований диагностической ценности АРС (главным образом из-за неадекватного дизайна исследований по этой проблеме) (39), многочисленные работы подтверждают диагностическое превосходство АРС в сравнении с отдельно применяемыми методами определения уровня калия или альдостерона (у обоих показателей низкая чувствительность), ренина (низкая специфичность) (40-42).

При определении АРС, как и при других биохимических тестах возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты (17, 18, 39, 43-45). Влияние лекарств и лабораторных условий на АРС отражено в таблице 2.

АРС расценивается как тест, применяемый при первичной диагностике, при сомнительных результатах из-за различных влияний (прием лекарств, несоблюдение условий забора крови) исследование необходимо повторить.

Таблица 1. Группы с высокой распространённостью

Группа пациентов	Распространенность ПГА
Умеренная/тяжелая АГ Классификация АГ для взрослых (18 лет и старше), (JNC): Стадия 1 = сист. АД 140-159, диаст. АД 90-99; Стадия 2 = сист. АД 160-179, диаст. АД 100-109; Стадия 3 = сист. АД > 180, диаст. АД > 110	Всего: 6,1 % Стадия 1 (умеренная): 2% Стадия 2 (умеренная): 8% Стадия 3 (тяжелая): 13%
Стойкая гипертония: сист. АД > 140, диаст. АД > 90 несмотря на применение трех групп антигипертензивных препаратов	17% — 23%
Сочетание АГ и произвольной (или вызванной диуретиками) гипокалемии	Конкретных данных нет, но ПГА наиболее часто представлен в этой группе
Сочетание АГ и инциденталомы надпочечников Опухоль надпочечников обнаружена случайно во время исследования по экстраадреналовым причинам	В среднем 2% (диапазон: 1,1% — 10%)

Таблица 2. Препараты с минимальным влиянием на уровень альдостерона, с помощью которых осуществим контроль АД при диагностике ПГА

Препарат	Класс	Доза	Комментарий
Верапамил, пролонгированная форма	Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	90-120 мг. два раза в день	Используется отдельно или с другими лекарствами из этой таблицы
Гидралазин (апрессин)	Вазодиллятор	10-12,5 мг. два раза в день с титрованием дозы до эффекта	Назначается после верапамила, как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тремор)
Празозина гидрохлорид	Блокатор α_1 -адрено-рецепторов	0.5-1 мг два - три раза в день с титрованием дозы до эффекта	Контроль постуральной гипотонии!
Доксазозина мезилат	Блокатор α_1 -адрено-рецепторов	1-2 мг. в день с титрованием дозы до эффекта	Контроль постуральной гипотонии!
Теразозина гидрохлорид	Блокатор α_1 -адрено-рецепторов	1-2 мг. в день с титрованием дозы до эффекта	Контроль постуральной гипотонии!

1.2 Ценность рекомендации

Рекомендация определения APC оказывает положительное влияние на диагностику не только в группах, с высокой частотой ПГА, определенных в рекомендации 1.1, в частности, считаются оправданными затраты на проведение этого теста всем больным эссенциальной гипертензией. Этому противоречит вышеуказанная рекомендация об отборном тестировании. Тем не менее, необходимо учитывать риск пропущенного ПГА у некоторых пациентов с АГ. Последствия этой ошибки включают в себя позднее развитие более серьезной и стойкой гипертонии, как следствие длительной персистенции высокого уровня альдостерона. Кроме того, продолжительность гипертензии, по сообщениям ряда исследователей, отрицательно влияет на послеоперационный прогноз адреналэктомии при АПА (46, 47).

1.2. Технические аспекты, необходимые для правильного выполнения и интерпретации рекомендации 1.2

Условия проведения теста (таблица 3)

Определение APC является наиболее чувствительным при заборе крови в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении в течение около 2 часов, после нахождения в сидячей позе в течение 5-15 минут.

Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты.

В большинстве наблюдений APC может быть индивидуально интерпретировано при понимании характера воздействия длительной терапии или других возможных негативных влияний на APC. Исключение всех влияющих на результат APC антигипертензивных средств возможно у пациентов с умеренной гипертонией, однако может повлечь серьезные проблемы при тяжелом течении АГ. В этих наблюдениях рекомендовано применение антигипертензивных средств, минимально влияющих на APC (таблица 3).

Таблица 3. Измерение альдостерон-ренинового соотношения (АРС): методические рекомендации

А. Подготовка к определению APC

1. Необходима коррекция гипокалиемии после измерения калия плазмы. Для исключения артефактов и завышения реального уровня калия забор крови должен отвечать следующим условиям:
 - осуществляется шприцевым способом (вакутейнером нежелательно)
 - избегать сжимания кулака
 - набирать кровь не ранее, чем через 5 секунд после снятия турникета
 - сепарация плазмы не менее 30 минут после забора
2. Больной не должен ограничивать потребление натрия.
3. Отменить препараты, влияющие на показатели APC не менее, чем за 4 недели:
 - a. спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид
 - b. диуретики
 - c. продукты из корня солодки
4. Если результаты APC на фоне приема вышеупомянутых средств не являются диагностическими, и если контроль АГ осуществляется препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона (см. таб. 2), отмените, по крайней мере, на 2 недели другие лекарства, которые могут влиять на уровень APC:
 - a. β -адреноблокаторы, центральные α -адреномиметики (клонидин, α -метилдопа), НПВС
 - b. Ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ренина, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов
5. При необходимости контроля АГ лечение проводится препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона (см. таб. 2).
6. Необходимо иметь информацию о приеме оральных контрацептивов (ОК) и заместительной гормональной терапии, т.к. эстроген-содержащие препараты могут понизить уровень ПКР, что обусловит ложноположительный результат APC. Не отменяйте ОК, используйте уровень АРП, а не ПКР.

В. Условия забора крови

1. Забор в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении в течение 2 часов, после нахождения в сидячей позе около 5-15 минут.
2. Забор в соответствии с п. А.1, стаз и гемолиз требуют повторного забора.
3. Перед центрифугированием держать пробирку при комнатной температуре (а не на льду, т.к. холодовой режим увеличивает АРП), после центрифугирования плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке.

С. Факторы, влияющие на интерпретацию результатов (см. таб. 4)

1. Возраст > 65 лет влияет на снижение уровня ренина, APC искусственно завышается.
2. Время дня, пищевая (солевая) диета, временной отрезок постурального положения.
3. Лекарства
4. Нарушения методики забора крови.
5. Уровень калия
6. Уровень креатинина (почечная недостаточность приводит к ложноположительному APC).

1.2. Достоверность исследования

Несмотря на развитие новых методик, предпочтительным является иммунометрический метод для определения активности ренина плазмы (АРП) или прямой концентрации ренина (ПКР). При определении АРП следует принимать во внимание такие факторы, как прием эстроген-содержащих препаратов. Должны использоваться тщательно подобранные, попадающие в критические рамки, аликвоты пула плазмы человека. Эта методика является предпочтительной в сравнении с использованием лиофилизированного контроля, поставляемого в коммерческих наборах для скрининга.

1.2. Воспроизводимость метода

Поскольку показатель АРС математически значительно зависит от АРП(49), определение АРП должно быть достаточно чувствительным, особенно при измерении уровня активности на малых величинах — 0.2-0.3 нг/мл/час (ПКР - 2 мЕд/л) (10, 16). Для АРП (но не для ПКР) чувствительность для уровня менее 1 нг/мл/час может быть повышена продлением времени инкубации испытания, как предложено Sealey и Laragh (50). Хотя большинство лабораторий использует радиоиммунологический метод определения альдостерона мочи и плазмы, уровень стандартов определения в некоторых

случаях различается неприемлемо (51). Все шире используется тандемная масс-спектрометрия и результаты исследований представляются более последовательными (52) (таблица 4).

1.2. Интерпретация результатов лабораторных исследований

Существуют значительные различия в оценке уровня альдостерона и ренина, которые зависят от метода исследования и единиц измерения. Уровень альдостерона 1 нг/дл соответствует 27.7 пмоль/л в СИ. Для иммунометрических методов уровень активности ренина плазмы (АРП) в количестве 1 нг/мл/час (12.8 пмоль/л/мин в ед. СИ) соответствует прямой концентрации ренина (ПКР) приблизительно 8.2 мЕд/л (или 5.2 нг/л в традиционных единицах). Конверсионные коэффициенты получены в Институте Диагностики Nichols с применением двух методов: автоматизированной иммунохемилюминесценции а или радиоиммунометрии (Bio-Rad Renin II). Поскольку определение ПКР находится в стадии развития, конверсионные коэффициенты могут измениться.

Таблица 4. Факторы, влияющие на ложноположительные (Л+) и ложноотрицательные (Л-) результаты АРС

Фактор	Влияние на уровень альдостерона	Влияние на уровень ренина	Влияние на АРС
Медикаменты			
β-блокаторы	↓	↓↓	↑ (Л+)
центральные α ₂ -миметики	↓	↓↓	↑ (Л+)
НПВС	↓	↓↓	↑ (Л+)
Калий-теряющие диуретики	→↑	↑↑	↓ (Л-)
Калий-сберегающие диуретики	↑	↑↑	↓ (Л-)
Ингибиторы АПФ	↓	↑↑	↓ (Л-)
Блокаторы АТ-рецепторов	↓	↑↑	↓ (Л-)
Са ²⁺ -блокаторы (группа дигидропиридинов)	→↓	↑	↓ (Л-)
Ингибиторы ренина	↓	↓↑	↑(Л-)* ↓(Л+)*
Уровень калия			
Гипокалиемия	↓	→↑	↓ (Л-)
Гиперкалиемия	↑	→↓	↑ (Л+)
Натриевая диета			
Ограничение	↑	↑↑	↓ (Л-)
Избыток	↓	↓↓	↑ (Л+)
Пожилрой возраст	↓	↓↓	↑ (Л+)
Другие состояния			
ХПН	→	↓	↑ (Л+)
Псевдогиперальдостеронизм	→	↓	↑ (Л+)
Беременность	↑	↑↑	↓ (Л-)
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)
Злокачественная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)

Из-за отсутствия единого подхода в диагностических протоколах и методах отмечается значительная вариабельность в определении диагностической величины (cut-off) АРС в отношении ПГА; у разных групп исследователей: показатель изменяется от 20 до 100 (от 68 до 338) (11, 14, 15, 19, 29, 53, 54). Подавляющее большинство групп исследователей используют значение

АРС в пределах 20 - 40 (68 - 135), при условии выполнения забора крови амбулаторно утром в сидячем положении больного. В таблице 5 перечислены диагностические величины АРС при использовании в различных единицах исчисления уровня концентрации альдостерона, АРП и ПКР.

Таблица 5. Диагностическое значение (cut-off) альдостерон-ренинового соотношения (АРС) в отношении ПГА, в зависимости от методики определения альдостерона, активности ренина плазмы (АРП), прямой концентрации ренина (ПКР) и единиц измерения (СИ или традиционные).

	АРП нг/мл/час	АРП пмоль/л/мин	ПКР ¹ мЕд/л	ПКР ¹ нг/л
Альдостерон нг/дл	20	1,6	2,4	3,8
	30 ²	2,5	3,7	5,7
	40	3,1	4,9	7,7
Альдостерон пмоль/л	750 ²	60	91	144
	1000	80	122	192

¹ - определено на основе конверсионного коэффициента АРП (нг/мл/час) в ПКР (мЕд/л) – 8,2. Для недавно введенного автоматизированного определения ПКР конверсионный коэффициент 12.

² - наиболее распространенные диагностические значения АРС: 30 для альдостерона и АРП в традиционных единицах измерения (эквивалентно 830, когда альдостерон измеряется в СИ), и 750, когда АРП в традиционных ед, а альдостерон в СИ.

Некоторые исследователи считают, что для утвердительного диагноза ПГА кроме увеличенного значения АРС, в качестве критерия диагноза обязательным является повышение уровня альдостерона (> 15 нг/дл [416 пмоль/л]) (55). Другие исследователи считают, что необходимо избегать формального значения верхней границы нормы для альдостерона, но необходимо понимание, что существует повышенная вероятность ложноположительного результата АРС при низком уровне ренина (11). Приводим исследование, иллюстрирующее нецелесообразность рассмотрения формального значения верхней границы нормы для альдостерона в качестве жесткого диагностического критерия ПГА. У 36 % из 74 пациентов с диагностированным ПГА по результатам скрининга АРС было > 30 (> 100) при заборе крови, при этом уровень альдостерона был < 15 нг/дл (< 416 пмоль/л). Диагноз ПГА у этих больных был подтвержден отсутствием подавления уровня альдостерона при подавляющем тесте с флюдрокортизоном (ПТФ)(коргинефтом), и у 4 из 21 пациента выявлена односторонняя гиперпродукция альдостерона по данным ССВЗК, пролеченная затем хирургически (56). В другом исследовании уровень альдостерона 9-16 нг/дл (250-440 пмоль/л) отмечен у 16 из 37 пациентов с ПГА, подтвержденным ПТФ(16).

Таким образом, неоднозначные мнения экспертов и противоречивые данные литературы, вариабельность лабораторных показателей уровня альдостерона и ренина, зависящая от применяемой методики забора крови, особенностей лаборатории, влияния лекарств, возраста и т.д. – заставляют отказаться от жестких рекомендаций по диагностическому значению АРС. Важнее изложить все относительные преимущества и недостатки методики, факторы влияющие на результат АРС – сохраняя для клиницистов возможность индивидуальной интерпретации данных.

2.0 ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА ПГА

2.1. Пациентам с положительным АРС до проведения дифференциального диагноза форм ПГА рекомендовано проведение одного из 4 подтверждающих ПГА тестов (I|0000)

2.1 Доказательность рекомендации

В настоящий момент эксперты не могут определиться в отношении диагностического метода выбора («золотого

стандарта») ПГА. Результаты тестов оцениваются, как правило, ретроспективно на небольших группах пациентов с изначально повышенной вероятностью ПГА по результатам предшествующих тестов.

Порочность дизайна исследования проиллюстрирована следующим примером. Giacchetti и соавт. (57) приводят данные по 61 больному с ПГА (у 26 из них — подтвержденная АПА) и 157 больным с существенной АГ. Авторы выявили, что для теста с инфузионной нагрузкой натрием (тест с физ. р-ром — ТФР) снижение уровня плазменного альдостерона на 7 нг/дл демонстрирует чувствительность 88%, специфичность — 100%. В проспективном исследовании PAPY у 317 пациентов, которым проведен ТФР, анализ чувствительности/специфичности показал диагностическую величину (cut-off) для уровня альдостерона в отношении ПГА — 6,8 нг/дл. Чувствительность и специфичность были невысоки (83 и 75% соответственно); использование контроля по уровню кортизола не улучшило точность теста (17, 58).

Из 4 методов исследования (тест с пероральной натриевой нагрузкой, ТФР, подавляющий тест в флюдрокортизоном (коргинефтом), тест с каптоприлом) ни один с достаточной достоверностью не может быть предложен в качестве предпочтительного. Значительная вариабельность данных о чувствительности, специфичности и надежности (воспроизводимости) делает возможным выбор конкретного метода в зависимости от финансовых аспектов, комплаентности больного, особенностей лаборатории, предпочтений конкретных врачей (таблица 6). Применение нагрузочных натриевых тестов нежелательно при тяжелых формах АГ и рестриктивных формах сердечной недостаточности. Во время проведения тестов рекомендовано использование антигипертензивных средств с минимальным влиянием на РААС (таблица 2).

2.1 Ценность рекомендации

Применение одного из 4 подтверждающих тестов с высокой степенью эффективности уменьшает количество ложноположительных результатов ПГА по уровню АРС, что избавляет от проведения дорогостоящих сложных диагностических процедур.

2.1 Замечания

Для каждого из четырех подтверждающих тестов особенности интерпретации описаны в таблице 6.

Табл. 6. Тесты, подтверждающие ПГА

Подтверждающий ПГА тест	Методика	Интерпретация	Комментарии
Тест с натриевой нагрузкой	Увеличить потребление натрия >200 ммоль (~6 г) в день в течение 3 дней, под контролем суточной экскреции натрия, постоянный контроль нормокалиемии на фоне приема препаратов калия. Суточная экскреция альдостерона определяется с утра 3-его дня теста.	ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона менее 10 мг или 27,7 нмоль (исключая сопутствующую ХПН, когда экскреция альдостерона снижена). Диагноз ПГА высоковероятен при суточной экскреции альдостерона > 12 мг (> 33,3 нмоль) по данным клиники Мейо, и > 14 мг (38,8 нмоль) по данным Кливлендской клиники.	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии. Неудобен сбор суточной мочи. Диагностическая точность снижается из-за лабораторных проблем с радиоиммунологическим методом (18-оксоглюкоронид альдостерона — неустойчивый в кислой среде метаболит). В настоящее время доступна и наиболее предпочтительна HPLC-танDEMная масс-спектрометрия. При ХПН может не отмечаться повышенного выделения 18-оксоглюкоронида альдостерона
Тест с физиологическим раствором	Лежачее положение за 1 час до начала утренней (с 8:00 - 9.30) 4-х часовой внутривенной инфузии 2 л 0.9% NaCl. Кровь на ренин, альдостерон, кортизол, калий в базальной точке и через 4 часа. Мониторинг АД, пульса во время теста.	ПГА маловероятен при постинфузионном уровне альдостерона <5 нг/дл. Диагноз ПГА высоковероятен при альдостероне > 10 нг/дл. Серая зона между 5 и 10 нг/дл	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии.
Супрессивный тест с флюдрокортизоном	Флюдрокортизон 0.1 мг перорально каждые 6 часов в течение 4 дней; прием пролонгированных препаратов хлорида калия каждые 6 часов под контролем K^+ 4 раза в день (целевое значение около 4.0 ммоль/л); медленная инфузия 30 ммоль NaCl 3 раза в день. Без ограничения пищевой соли, для поддержания суточной натрийурии на уровне 3 ммоль на кг массы. На 4 день определяют утренний альдостерон и АРП в сидячем положении и кортизол в 7.00 и 10.00.	Повышение альдостерона на 4 день > 6 нг/дл подтверждает ПГА при АРП <1 нг/мл/час и уровне кортизола не ниже, чем при заборе в 7 утра (для исключения влияния кортикотропина)	Некоторые центры выполняют тест амбулаторно (при условии, что пациенты способны часто контролировать уровень K^+), в других центрах тест проводится стационарно. По данным Брисбенской группы диагностическим значением для ПГА является снижение концентрации альдостерона до 6 нг/дл в 10.00 на 4 день. Считается самым чувствительным тестом в отношении ПГА; безопасным в сравнении с нагрузочными натриевыми тестами; не зависит от влияния ренина на уровень альдостерона; необходимо учитывать влияние калиемии и кортикотропина (требует опыта)
Тест с каптоприлом	Пациенты получают 25-50 мг каптоприла перорально не ранее, чем через час после утреннего подъема. Забор крови на АРП, альдостерон и кортизол осуществляется перед приемом препарата и через 1-2 часа (все это время пациент сидит)	В норме каптоприл снижает уровень альдостерона более, чем на 30 % от исходного. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При ИГА, в отличие от АПА может отмечаться некоторое снижение альдостерона.	Есть сообщения о существенном количестве ложно-отрицательных и сомнительных результатов.

3.0 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ФОРМ ПГА

3.1 Рекомендовано всем пациентам с ПГА проведение КТ надпочечников для определения подтипа ПГА и исключения аденокарциномы (1|0000)

3.1. Доказательность рекомендации

По результатам КТ при ПГА может выявляться «норма», односторонняя макроаденома (более 1 см), минимальное одностороннее утолщение ножек над-

почечника, односторонняя микроаденома (менее 1 см), двусторонние макро— или микроаденомы (или комбинация). Для профедения дифференцировки форм ПГА, полученные результаты должны быть проанализированы в комплексе с ССВЗК и, если нужно, со вспомогательными тестами. На КТ АПА может определяться в виде небольших гиподенсных узлов (обычно менее 2 см в диаметре). В то же время при ИГА надпочечники при КТ могут выглядеть как неизменными, так и с узловыми

изменениями. Аденокортикальный рак с гиперпродукцией альдостерона почти всегда более 4 см в диаметре, и как у большинства АКР на КТ можно выявить подозрительные в отношении злокачественного характера опухоли признаки (69).

Ограничения КТ: небольшие альдостеромы могут быть интерпретированы, как ИГА при двустороннем или множественном характере узлового поражения надпочечников или не быть выявлены за счет малого размера. Кроме того, «очевидные» надпочечниковые микроаденомы фактически могут оказаться участками очаговой гиперплазии – диагностическая ошибка в этом случае приводит к необоснованному выполнению односторонней адреналэктомии. Кроме того, односторонние гормонально-неактивные макроаденомы надпочечника достаточно типичны для возрастных пациентов старше 40 лет и при КТ не отличаются от АПА (70). ОНГ может выявляться на КТ в виде увеличения надпочечника в размерах или полностью соответствовать рентгенологической картине нормальных надпочечников.

В одном из исследований данные КТ соответствовали данным латерализации продукции альдостерона при ССВЗК только у 59 из 111 пациентов с хирургически доказанной АПА. При этом на КТ выявлено менее 25 % альдостером, не достигающих 1 см в диаметре (62). В другом исследовании у 203 пациентов с ПГА, обследованных с применением КТ и ССВЗК точный диагноз при КТ установлен у 53% больных (71). По данным КТ 42 пациента (22 %) — дали ложно-отрицательный результат (хотя нуждались в операции), и 48 (25 %) могли быть необоснованно прооперированы из-за ложно-положительного заключения (71). В недавнем исследовании ССВЗК, выполненное у 41 пациента с ПГА, соответствовало данным КТ лишь у 54% больных (72). В связи с вышеизложенным, выполнение ССВЗК является крайне актуальным для проведения правильного лечения у больных, потенциально нуждающихся в оперативном лечении. Наибольшая ценность КТ выявляется при опухолях, имеющих размер более 2,5 см, когда рассматриваются показания к удалению надпочечника в связи со злокачественным потенциалом образования. Целесообразно использовать КТ при навигации канюлирования надпочечниковых вен при ССВЗК (73,74).

3.1 Замечания

МРТ не имеет преимуществ перед КТ в оценке форм ПГА, при этом является более дорогим и имеющим меньшее пространственное разрешение, чем КТ.

3.2. Если больному показано оперативное лечение, то для подтверждения диагноза ПГА рекомендовано проведение сравнительного селективного венозного забора крови (ССВЗК) опытным (!) специалистом (I|0000)

3.2 Доказательность рекомендации

Латерализация источника гиперпродукции альдостерона крайне важна для выбора адекватного метода лечения при ПГА. Дифференциальный диагноз одностороннего или двустороннего поражения надпочечников необходим из-за того, что односторонняя адреналэктомия при АПА или ОНГ приводит к нормализации уровня калия и улучшению течения АГ у

всех больных и к полному излечению от АГ от 30 до 60% пациентов (46, 75, 76); при двустороннем поражении ИГА и ГЗГА как односторонняя, так и тотальная адреналэктомия редко улучшают течение АГ (77-81): терапией выбора является консервативная терапия. (82). При одностороннем поражении можно рассматривать медикаментозную терапию при неоперабельности пациента или его отказе от хирургического лечения.

Визуализирующие методы не могут надежно выявлять микроаденомы или с уверенностью отличать гормонально-неактивные опухоли от АПА(71), что делает ССВЗК наиболее точным методом дифференциального диагноза форм ПГА. Метод ССВЗК является дорогим и инвазивным. В связи с этим, необходимость его применения обсуждается только для пациентов с доказанным диагнозом ПГА (83). Определение АРС ассоциировано с определенным количеством ложноположительных результатов, поэтому выполнение подтверждающих тестов является необходимым для выполнения ССВЗК.

Чувствительность и специфичность ССВЗК при выявлении латерализации гиперпродукции альдостерона - 95 и 100 % (КТ — 78 и 75 % соответственно) (62, 71, 72). Важно понимать, что данные КТ об очевидном одностороннем узловом поражении надпочечника могут ввести в искреннее заблуждение, приводя к необоснованной операции.

ССВЗК — **стандартный** тест для дифференцирования одностороннего поражения (АПА или ОНГ) от двустороннего (ИГА и ГЗГА) (62, 71). Наиболее трудный аспект ССВЗК — катетеризация правой надпочечниковой вены (которая короче левой и впадает непосредственно в нижнюю полую, а не в почечную вену), тем не менее число результативных определений быстро растет с увеличением опыта ангиографиста.

Согласно обзору 47 сообщений, результативность катетеризации правой надпочечниковой вены у 384 больных составила 74 % (82). С увеличением опыта результативность увеличилась до 90-96 % (71, 73, 74, 84). Значительно улучшает точность размещения катетера и результативность метода интраоперационное экспресс-исследование концентрации кортизола (85). Часть центров выполняет ССВЗК всем больным с ПГА(62), и другие избирательно используют этот метод (например, считают, что ССВЗК не показан пациентам моложе 40 лет с одиночной односторонней очевидной аденомой при КТ) (71, 86).

В центрах с опытными радиологами число осложнений ССВЗК менее 2.5% (71, 73). Риск надпочечникового кровоизлияния может быть минимизирован, при выполнении исследования опытным специалистом, который выполняет не надпочечниковую флебографию, а использует минимальное количество контраста для определения позиции наконечника катетера (74). Риск тромбоэмболии может быть снижен за счет исследования гемостаза перед процедурой и применения гепарина по показаниям после нее.

3.2 Ценность рекомендации

Использование ССВЗК в диф. диагнозе форм ПГА эффективно снижает риск необоснованной адреналэктомии, основанной на данных КТ при

относительно невысоком риске потенциальных осложнений процедуры.

3.2 Замечания

Для осуществления рекомендации необходим опытный специалист-радиолог, понимающий сущность и задачи исследования.

Есть три протокола для ССВЗК:

- нестимулируемый забор крови;
- нестимулируемый забор крови, в комбинации с косинтропин (кортикотропин)-стимулированным (болюсное введение) забором крови;
- кортикотропин-стимулированный (непрерывной капельной инфузией) забор крови.

Одновременный двусторонний ССВЗК является трудным для выполнения методом и используется немногочисленными исследователями; большинство специалистов предпочитают применение непрерывной инфузии кортикотропина во время ССВЗК для того, чтобы:

- минимизировать стресс-индуцированные колебания уровня альдостерона;
- увеличить градиент кортизола между надпочечниковой и нижней полую венами;
- подтвердить селективность забора крови из надпочечниковых вен;
- максимизировать уровень альдостерона из АПА и избежать несекреторной фазы (71, 81, 84, 87).

Критерии результативности метода различаются в зависимости от факта стимуляции кортикотропином. Различие между уровнями концентрации альдостерона и кортизола справа и слева должно корректироваться в соответствии с эффектом разведения их концентрации за счет нижней диафрагмальной вены, которая впадает в левую надпочечниковую вену и, если справа забор крови выполнен неселективно – то за счет потока в нижней полую вену. В таких случаях применяется термин «уровень альдостерона, скорректированный по уровню кортизола» или «кортизол-корректированный альдостерон». При использовании непрерывной инфузионной кортикотропин-стимуляции для подтверждения односторонней продукции альдостерона диагностическим значением (cut-off) является соотношение кортизол-корректированного уровня альдостерона 4:1 между стороной с повышенной секрецией и низким уровнем секреции (71). Соотношение меньше, чем 3:1 наводит на размышления о двусторонней причине гиперсекреции альдостерона (71). При использовании вышеуказанных диагностических значений для выявления односторонней гиперпродукции альдостерона (при АПА и ОНГ) чувствительность ССВЗК составляет 95 %, специфичность - 100 % (71). У пациентов с соотношением латерализации продукции альдостерона от 3:1 до 4:1 достоверно судить о диагнозе нельзя, результаты ССВЗК должны быть соотнесены с клиническими проявлениями, данными КТ и вспомогательных лабораторных тестов.

Некоторые исследователи при отсутствии стимуляции кортикотропином считают эффективным латерализующим показателем односторонней гиперсекреции альдостерона превышение соотношения 2:1 (83). Другие авторы предлагают ориентироваться на сравнение уровня кортизола и альдостерона при селективном заборе с одновременно определенными показателями в периферической крови (62). Когда показатели, полученные из одной надпочечниковой вены значительно

(обычно, по крайней мере, в 2.5 раза) больше чем на периферии (кубитальная или нижняя полая вена), а в другой надпочечниковой вене практически соответствуют периферийной крови – этот факт указывает на подавление секреции в контрлатеральном надпочечнике и является основанием для удовлетворительного прогноза по АГ после односторонней адреналэктомии.

Использование кортикотропина (cosyntropin)

При отсутствии стимуляции кортикотропином ССВЗК должен выполняться в утренние часы после ночного лежачего положения. Этот подход помогает избежать колебания концентрации альдостерона у больных с ангиотензин-зависимыми вариантами ПГА, а так же используется утренний высокий уровень эндогенного кортикотропина, оказывающего стимулирующее влияние при всех вариантах ПГА (74).

Применяют как болюсную, так и непрерывную инфузионную стимуляцию кортикотропином. Для непрерывной стимуляции доза препарата составляет 50 мг в час, начиная за 30 мин. до начала процедуры катетеризации и инфузия продолжается в течение всего исследования (71, 81, 84). При болюсном применении кортикотропина ССВЗК выполняется дважды: до и после назначения 250 мг кортикотропина. Тем не менее, некоторые исследователи считают, что при болюсной технике введения кортикотропина и одномоментном заборе крови из надпочечниковых вен страдает диагностическая точность ССВЗК, так как кортикотропин, применяемый болюсно, может фактически увеличить гиперпродукцию альдостерона из надпочечника, не имеющего АПА, в большей степени, чем при АПА(88).

Селективная катетеризация

Надпочечные вены катетеризируются через бедренную вену, положение наконечника катетера проверяется аккуратным введением минимального количества неионизируемого контраста (73). Кровь, полученная из надпочечниковых вен и из периферии (для исключения перекрестных влияний периферийный образец берется из кубитальной или подвздошной вены), оценивается по уровню концентрации кортизола и альдостерона. Селективный забор слева типично производится при положении наконечника катетера в точке соединения нижней диафрагмальной и левой надпочечниковой вен. Затруднения в катетеризации правой надпочечниковой вены связаны с тем, что она очень короткая и впадает в нижнюю полую вену под острым углом (84). Концентрация кортизола определяется для того, чтобы подтвердить успешность катетеризации. Соотношение концентрации кортизола в надпочечниковой и периферической вене составляет более, чем 10:1 при инфузионной стимуляции кортикотропином (71), и более, чем 3:1 без использования стимуляции (43).

Нерезультативный ССВЗК

При отсутствии результата, связанного с неадекватным положением катетера, сомнительным соотношением латерализации, клиницист может:

- повторить ССВЗК;
- проводить лечение АМКР;

- предпринять одностороннюю адреналэктомию, обоснованную результатами других исследований (например, КТ);
- провести дополнительные исследования (маршевая проба, сцинтиграфия с йодхолестеролом).

Тест с постуральной нагрузкой (маршевая проба)

При нерезультативном ССВЗК и наличии односторонней опухоли надпочечника на КТ — часть экспертов используют маршевую пробу. Этот тест, получивший свое развитие в 1970-ые годы, основан на том, что уровень альдостерона при АПА не отвечает на постуральное (при переходе из длительного горизонтального в вертикальное положение) стимулирующее влияние уровня ангиотензина II, тогда как при ИГА уровень альдостерона чувствителен к малейшим изменениям уровня ангиотензина II (89). В обзоре 16 исследований точность маршевой пробы составила 85 % у 246 больных с хирургически подтвержденной АПА (82). Недостатки метода объяснены тем фактом, что часть АПА чувствительны к ангиотензину II, а часть больных с ИГА отвечают отсутствием реакции уровня альдостерона при постуральном тесте (90). Таким образом, тест имеет лишь вспомогательное значение (при нерезультативном ССВЗК и наличием односторонней опухоли надпочечника на КТ) (91, 92).

Сцинтиграфия с йодхолестеролом

Сцинтиграфия с йодхолестеролом — I^{131} -19-йодхолестеролом использовалась в 1970-ые годы (93), с 1977 используется улучшенный вариант 6β - I^{131} -йодометил-19-норхолестерол (NP-59) (94). Исследование с NP-59, выполненное с супрессивным подавлением дексаметазоном, показывает соответствие гиперфункции опухолевому процессу в надпочечниках. Однако, чувствительность этого теста сильно зависит от размера аденомы (95, 96). Поскольку захват препарата незначителен при аденомах менее, чем 1,5 см в диаметре, этот метод бесполезен при интерпретации микронодулярных изменений в сравнении с КТ высокого разрешения (97). В связи с этим, метод малоэффективен в дифференциальном диагнозе форм ПГА и большинством центров не используется.

Исследование 18-гидрокортикостерона

18-гидрокортикостерон (18-ГКС) — результат гидроксилирования кортикостерона. У пациентов с АПА исходный утренний (в 8.00) уровень 18-ГКС плазмы, как правило превышает 100 нг/дл, тогда как у пациентов с ИГА этот показатель ниже, чем 100 нг/дл (98). Тем не менее точность теста недостаточна для дифференциального диагноза форм ПГА (82).

3.3. У больных с дебютом ПГА в возрасте до 20 лет и с отягощенным семейным анамнезом по ПГА или ОНМК в возрасте до 40 лет предлагается генетическое тестирование на глюкокортикоид-зависимый ПГА (ГЗГА) (2|0000).

3.3. Достоверность рекомендации.

Тестирование на семейные формы ПГА:

Семейный гиперальдостеронизм I типа (СГ-I), син. — глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм

(ГЗГА).

Синдром СГ-I наследуется по аутосомно-доминантному типу и обуславливает менее 1% случаев ПГА (99). Дебют ГЗГА вариабелен и представлен либо нормальным уровнем АД, незначительно повышенным уровнем альдостерона и подавленным уровнем ренина, либо ранним проявлением АГ, резистентной к антигипертензивному лечению.

Некоторые авторы высказывают высокую вероятность ГЗГА в детском и юношеском возрасте при высокоамплитудной или стойкой АГ в сочетании с отягощенным семейным анамнезом в отношении раннего дебюта АГ или ОНМК в молодом возрасте (100, 101). В исследовании Dluhy и соавт. (100), на момент постановки диагноза ГЗГА у 50 % детей (до 18 лет) была умеренная или тяжелая АГ (АД с превышением более, чем на 99 перцентиль в сравнении с нормой для возраста и пола). Litchfield и соавт. (101) сообщает о 27 генетически доказанных ГЗГА у 376 пациентов. В семейном анамнезе у 48 % этих больных и у 18% непосредственно самих пациентов отмечены церебро-vasкулярные осложнения, средний возраст дебюта АГ составил 32 ± 11.3 лет. 70% церебро-vasкулярных осложнений — ОНМК по геморрагическому типу со смертностью 61 % (101). Дизайн исследования (100, 101), не позволяет оценить уровень заболеваемости в популяции

Генетическое тестирование методом Southern blot (102) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) (103) - являются чувствительными методами выявления ГЗГА. Применение метода позволяет избежать необходимости применения не высокоточных методов исследования: суточной экскреции 18-оксикортизола и 18-гидрокортизола и супрессивного теста с дексаметазоном (104). Генетическое тестирование на ГЗГА выполняется больным с ПГА, у которых отягощен семейный анамнез в отношении: 1) ПГА; 2) ОНМК в молодом возрасте; 3) с дебютом АГ в молодом возрасте (например младше 20 лет) (101, 105).

Семейный гиперальдостеронизм II типа (СГ-II)

Синдром СГ-II наследуется по аутосомно-доминантному типу и, возможно, генетически гетерогенен (106). В отличие от СГ-I, уровень альдостерона при СГ-II не подавляется при супрессивной пробе с дексаметазоном, и генетическое тестирование мутации ГЗГА - отрицательно (107). Семьи с СГ-II могут иметь АПА, ИГА и быть клинически неотличимы от пациентов с очевидным спорадическим ПГА (108). Хотя СГ-II встречается чаще, чем FH-I, составляя по крайней мере 7 % пациентов с ПГА, распространенность синдрома неизвестна (108). Молекулярный субстрат СГ-II не до конца ясен, несколько исследований демонстрируют ассоциацию синдрома с изменениями хромосомного участка 7p22 (106, 109).

И, в конечном счете, АПА может достаточно редко выявляться при синдроме МЭН I типа.

4.0. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. В качестве оптимального варианта лечения одностороннего ПГА (АПА и ОНГ) рекомендована эндоскопическая адреналэктомия (1|0000). При неоперабельности или отказе от операции рекомендовано лечение АМКР (1|0000).

4.1 Доказательность рекомендации

Одностороннее эндоскопическое удаление надпочечника нивелирует гипокалиемию и улучшает течение АГ почти у 100 % пациентов с односторонними вариантами ПГА (76, 110-114). Полное излечение АГ (АД <140/90 мм рт. ст. антигипертензивной терапии) отмечается примерно у 50 % (от 35 до 60 %) пациентов с АПА (75, 110), послеоперационная курабельность АГ увеличивается до 56-77 % при целевом АД на фоне лечения <160/95 мм рт. ст. (46, 115, 116). На момент опубликования наших рекомендаций не получено доказательных данных о связи односторонней адреналэктомии с улучшением качества жизни, снижением заболеваемости и смертности.

Среди факторов, связанных с необходимостью коррекции АД в послеоперационном периоде достоверно указывают на наличие родственников первой степени с АГ и дооперационное использование двух и более антигипертензивных препаратов (76). С меньшей достоверностью, обусловленной одновариантным анализом и использованием диагностического критерия для начального лечения АД <160/95 мм рт. ст. (46, 110, 113), перечисляются другие факторы, определяющие необходимость послеоперационного лечения АГ. Среди них: продолжительность гипертонии <5 лет (46, 47, 75, 76), высокое (по отношению к диагностической для ПГА величине) АРС перед операцией (75, 76), высокий уровень суточной экскреции альдостерона (75, 76), хороший терапевтический эффект спиронолактона перед операцией (75, 111). Более общие причины для персистирующей АГ после адреналэктомии – сопутствующая АГ неизвестной этиологии (46, 76), пожилой возраст и/или большая длительность АГ.

По сравнению с открытой адреналэктомией применение эндоскопической техники связано с уменьшением времени госпитализации и числа осложнений (112, 117, 118). Поскольку ССВЗК в состоянии идентифицировать только сторону увеличения синтеза альдостерона, то органосохраняющая тактика (субтотальная адреналэктомия с сохранением части «неизмененного» надпочечника) может привести к персистирующей послеоперационной АГ. Высокий послеоперационный уровень альдостерона выявляется у 10 % пациентов с односторонней АПА, и у 27 % больных с выявленным многоузловым поражением (119).

Пациентам с односторонним вариантом ПГА, у которых по каким-либо причинам операция не проводилась, показано медикаментозное лечение. В ретроспективном исследовании 24 пациентов с АПА, в течение 5 лет леченных спиронолактоном или амилоридом АД в среднем уменьшилось от 175/106 до 129/79 мм. рт. ст. (120). Из них 83% получали дополнительные антигипертензивные назначения для достижения указанного результата. Побочные эффекты спиронолактона были представлены масталгией (54 %), гинекомастией (33 %), мышечные спазмы (29 %), снижением либидо (13%). Для пациентов с односторонним ПГА в долгосрочной перспективе адреналэктомия более рентабельна, чем пожизненная консервативная терапия (121).

4.1. Ценность рекомендации

Рекомендация о выполнении эндоскопической адреналэктомии у больных с односторонним ПГА, как

лечебного метода выбора, имеет высокую ценность в отношении эффективности снижения АД, или уменьшении числа и количества антигипертензивных средств, снижении уровня альдостерона и нормализации уровня калия крови. Преимущества метода неизмеримо выше риска операции и послеоперационного лечения.

4.1 Замечания

Для выполнения рекомендации необходим квалифицированный эндоскопический хирург, имеющий опыт операций на надпочечниках.

Предоперационная подготовка

Основная цель предоперационной подготовки нормализация АД и гипокалиемии. Это может потребовать назначения АМКР и задержать хирургическое лечение.

Послеоперационное ведение

Уровень альдостерона и активность ренина должны быть измерены непосредственно после операции (114), инфузия калия и спиронолактон отменены, антигипертензивная терапия сведена к возможному минимуму или отменена (122).

Послеоперационная инфузия состоит в основном из изотонических солевых растворов без хлорида калия, за исключением ситуаций с сохраняющейся гипокалиемией (<3.0 ммоль/л). Послеоперационная гиперкалиемия может являться следствием гипоальдостеронизма из-за хронического подавления минералкортикоидной функции контрлатерального надпочечника (122). В редких случаях может требоваться временная терапия флудрокортизоном (кортинэффом).

Нормализация АД или максимальное улучшение течения АГ в типичных случаях наступает через 1-6 месяцев после односторонней адреналэктомии при АПА, но этот период у части больных составляет до 1 года. Некоторые исследователи через 3 месяца после хирургического лечения используют супрессивный тест с флудрокортизоном для определения дальнейшего послеоперационного прогноза и оценки функции контрлатерального надпочечника (123).

4.2. При двусторонней гиперплазии надпочечников рекомендовано вести больных с применением антагонистов минералкортикоидных рецепторов (АМКР) (1| 0000): в качестве первичного препарата предлагается спиронолактон, или, как альтернатива, эплеренон (2| 0000).

4.2 Достоверность рекомендации

Двусторонний вариант ПГА представлен ИГА, двусторонними АПА и ГЗГА. По сводным данным литературы, при анализе послеоперационного состояния 99 больных с ИГА (односторонняя или тотальная адреналэктомия) только у 19% отмечено улучшение течения АГ (77-81). В настоящий момент отсутствуют рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования об относительной эффективности лекарственного лечения ПГА. Тем не менее, знание патофизиологических аспектов ИГА и большой клинический опыт позволяют предложить несколько фармакологических стандартов лечения.

Антагонисты минералкортикоидных рецепторов (АМКР)

АМКР эффективно снижают АД и обеспечивают независимую от АГ органную защиту от избытка минералкортикоидов.

Спиронолактон

Более сорока лет является препаратом выбора в медикаментозном лечении ПГА. Сводные данные обследования 122 больных ИГА продемонстрировали снижение систолического АД на 25%, диастолического на 22% в ответ на 50-400 мг спиронолактона в день в течение 1-96 месяцев (124-130). В другом исследовании 28 больных с АГ и уровнем АРС > 750 пмоль/л (27 нг/дл) /нг/мл/час не подтверждался ПГА по данным пробы с физ. раствором, при КТ не было данных за опухоль надпочечника, тем не менее терапия (25-50 мг/день) снижала потребность в антигипертензивных средствах.

Гинекомастия при лечении спиронолактоном является дозозависимым эффектом. В исследованиях приводятся данные о наличии гинекомастии у 6,9 % после 6 месяцев лечения в дозе <50 мг в день и у 52 % пациентов при лечении спиронолактоном в дозе > 150 мг в день (132).

Точный уровень менструальных расстройств у пациенток в пременопаузе при терапии спиронолактоном неизвестен. Близкий по структуре препарат канренон (калия канреноат), характеризуется меньшим количеством сексуальных расстройств, связанных с побочными эффектами стероидов. Тиазидные диуретики (триамтерен, амилорид), назначенные в небольших дозах, позволяют снизить дозу спиронолактона и, таким образом, уменьшить его побочные эффекты.

Эплеренон

Эплеренон — новый селективный АМКР, в отличие от предшественников не является агонистом прогестерона, не имеет антиандрогенного эффекта (133), в связи с чем число неблагоприятных эндокринных побочных эффектов меньше, чем у спиронолактона. Применяется в лечении эссенциальной АГ (134, 135) в США и Японии, и для коррекции постинфарктной сердечной недостаточности (136) в США и многих других странах. Активность эплеренона, как АМКР составляет около 60% активности спиронолактона; преимущества препарата несколько омрачаются высокой стоимостью и временным дефицитом текущих клинических доказательных исследований его эффективности при ПГА. Для оптимального эффекта препарат назначается дважды в день, что связано с более коротким периодом полувыведения, чем у спиронолактона.

Другие препараты

Повышение реабсорбции натрия в дистальном канальце петли нефрона является главным механизмом влияния альдостерона на уровень калия и натрия в плазме. Из доступных антагонистов натриевых каналов рассматриваются амилорид и триамтерен. Действие амилорида наиболее изучено в отношении ПГА. Несмотря на меньшую эффективность в сравнении со спиронолактоном, амилорид является хорошо переносимым калийсберегающим диуретиком и может улучшить течение АГ и корректировать уровень

гипокалиемии у больных с ПГА, не вызывая побочных эффектов стероидного генеза (28, 137). В отличие от АМКР, амилорид не является протектором эндотелия (138, 139).

В отношении эффективности у больных ПГА блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов исследования малочисленны. Антигипертензивное действие препаратов этих групп не зависит от уровня альдостерона. Исследования, в которых получены положительные результаты, осуществлены на небольших группах, методологически слабы, не оценивают отдаленных результатов терапии. Перспективно направление, разрабатывающее ингибиторы альдостеронсинтетазы.

4.2 Ценность рекомендации

Рекомендация эффективна в отношении лечения АГ, гипокалиемии, специфических (минералкортикоид-зависимых) сердечной недостаточности и нефропатии всего одним препаратом. Ценность рекомендации снижается из-за побочных эффектов спиронолактона (гинекомастия и эректильная дисфункция у мужчин, менструальные расстройства у женщин). Несмотря на высокую стоимость, при выраженных побочных эффектах спиронолактона, более селективный эплеренон является альтернативным препаратом.

4.2 Замечания

При двусторонней гиперплазии надпочечников начальная доза спиронолактона 12.5 — 25 мг однократно, ежедневно. Эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 100 мг в день. Стартовая доза для эплеренона 25 мг два раза в день. Для больных с III стадией ХПН спиронолактон и эплеренон имеют более высокий риск гиперкалиемии; для больных с IV стадией ХПН препараты противопоказаны.

4.3. Пациентам с ГЗГА рекомендовано использование минимальной титрованной дозы глюкокортикоидов, которая нормализует АД и уровень калия сыворотки. Лечение с применением АМКР не является в данном случае предпочтительным. (I/0000).

4.3 Доказательность рекомендации

Лечение ГЗГА проводится глюкокортикоидами с целью частичной супрессии кортикотропина. Рекомендовано использование синтетических глюкокортикоидов (дексаметазон или преднизолон), действующих дольше гидрокортизона. В идеале прием препарата во время сна, для эффективной супрессии утреннего, физиологически повышенного уровня кортикотропина. Для оценки эффективности терапии и предотвращения передозировки необходимо определение АРП и концентрации альдостерона. Ятрогенный синдром Кушинга вызывает задержку роста у детей (100), поэтому должна использоваться минимальная доза глюкокортикоида, которая нормализует АД и корректирует гипокалиемию (74). Рассматриваемое лечение не всегда нормализует АД, в этих наблюдениях назначают АМКР. В связи с тем, что при ГЗГА лечению часто подвергаются дети, эффекты

спиронолактона, связанные с задержкой роста и антиандрогенными эффектами делают актуальным применение эплеренона.

4.3 Ценность рекомендации

Лечение ГЗГА эффективно с точки зрения предотвращения потенциальных последствий гиперальдостеронизма, однако ценность лечебного эффекта снижена побочными эффектами постоянного приема глюкокортикоидов.

4.3 Замечания

Начальная доза дексаметазона для взрослых 0.125-0.25 мг ежедневно, для преднизолона 2.5-5 мг ежедневно. Прием препарата желателен в ночное время.

ЛИТЕРАТУРА*

- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW, Jr., Zaza S 2004 Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328:1490
- Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, Kunz R, Vigersky RA, Guyatt GH, Montori VM 2008 A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab* 93:666-73
- Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE 1988 The incidence rate of pheochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977-1981. *J Hum Hypertens* 2:187-9
- Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L 1976 Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample. *Br Med J* 2:554-6
- Fishman LM, Kuchel O, Liddle GW, Michelakis AM, Gordon RD, Chick WT 1968 Incidence of primary aldosteronism uncomplicated "essential" hypertension. A prospective study with elevated aldosterone secretion and suppressed plasma renin activity used as diagnostic criteria. *JAMA* 205:497-502
- Kaplan NM 1967 Hypokalemia in the hypertensive patient, with observations on the incidence of primary aldosteronism. *Ann Intern Med* 66:1079-90
- Streeten DH, Tomycz N, Anderson GH 1979 Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med* 67:403-13
- Tucker RM, Labarthe DR 1977 Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. *Mayo Clin Proc* 52:549-5
- Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW 1987 Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 147:1289-93
- Fardella CE, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J 2000 Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1863-7
- Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC 1994 High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 21:315-8
- Grim CE, Weinberger MH, Higgins JT, Kramer NJ 1977 Diagnosis of secondary forms of hypertension. A comprehensive protocol. *JAMA* 237:1331-5
- Hamlet SM, Tunny TJ, Woodland E, Gordon RD 1985 Is aldosterone/renin ratio useful to screen a hypertensive population for primary aldosteronism? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 12:249-52
- Lim PO, Dow E, Brennan G, Jung RT, MacDonald TM 2000 High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 14:311-5
- Loh KC, Koay ES, Khaw MC, Emmanuel SC, Young WF, Jr. 2000 Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2854-9
- Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE 2003 Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 42:161-5
- Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F 2006 A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 48:2293-300
- Schwartz GL, Turner ST 2005 Screening for primary aldosteronism in

essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem* 51:386-94

19. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF, Jr. 2004 Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1045-50

20. Rossi GP, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mannelli M, Mattarello MJ, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Pessina AC, Mantero F 2006 Renal damage in primary aldosteronism: results of the PAPY Study. *Hypertension* 48:232-8

21. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ 2005 Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 45:1243-8

22. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH 2005 Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5070-6

23. Rossi E, Regolisti G, Negro A, Sani C, Davoli S, Perazzoli F 2002 High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 15:896-902

24. Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J, Jr. 2003 Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 17:349-52

25. Williams JS, Williams GH, Raji A, Jeunemaitre X, Brown NJ, Hopkins PN, Conlin PR 2006 Prevalence of primary hyperaldosteronism in mild to moderate hypertension without hypokalaemia. *J Hum Hypertens* 20:129-36

26. Benchetrit S, Bernheim J, Podjarny E 2002 Normokalemic hyperaldosteronism in patients with resistant hypertension. *Isr Med Assoc J* 4:17-20

27. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P 2002 Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 40:892-6

28. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP 2004 Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 22:2217-26

29. Gallay BJ, Ahmad S, Xu L, Toivola B, Davidson RC 2001 Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 37:699-705

30. Goodfriend TL, Calhoun DA 2004 Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 43:518-24

31. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM 2004 Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 125:112-7

32. Aso Y, Homma Y 1992 A survey on incidental adrenal tumors in Japan. *J Urol* 147:1478-81

33. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M 2003 Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 149:273-85

34. Bulow B, Ahren B 2002 Adrenal incidentaloma--experience of a standardized diagnostic programme in the Swedish prospective study. *J Intern Med* 252:239-46

35. Caplan RH, Strutt PJ, Wickus GG 1994 Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. *Arch Surg* 129:291-6

36. Kim HY, Kim SG, Lee KW, Seo JA, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Choi DS 2005 Clinical study of adrenal incidentaloma in Korea. *Korean J Intern Med* 20:303-9

37. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, Giovagnetti M, Opocher G, Angeli A 2000 A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 85:637-44

38. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, Pessina AC 1996 Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 27:1039-45

39. Montori VM, Young WF, Jr. 2002 Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am* 31:619-32, xi

40. Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T 1981 A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 141:1589-93

41. McKenna TJ, Sequeira SJ, Heffernan A, Chambers J, Cunningham S 1991 Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 73:952-7

42. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM 2003 High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 21:2149-57

43. Gordon RD 1995 Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 18:495-511

*) С более подробным списком литературы Вы можете ознакомиться на сайте www.innohealth.ru