

Received: 2013.10.11
Accepted: 2014.10.24
Published: 2015.02.15

Nadciśnienie tętnicze w przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu u kobiet w ciąży

Hypertension in the course of primary aldosteronism during pregnancy

Magdalena Wyskida¹, Katarzyna Wyskida², Magdalena Olszanecka-Glinianowicz², Iwona Maruniak-Chudek³, Jerzy Sikora⁴, Jerzy Chudek¹

¹Zakład Patofizjologii Katedry Patofizjologii Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Zakład Promocji Zdrowia i Leczenia Otyłości Katedry Patofizjologii Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Klinika Intensywnej Terapii i Patologii Noworodka Katedry Pediatrii Wydziału Lekarskiego w Katowicach Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

⁴Katedra i Klinika Perinatologii i Ginekologii Wydziału Nauk o Zdrowiu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych chorób sercowo-naczyniowych występujących w ciąży. Mimo że pierwotny hiperaldosteronizm (PHA) to najczęstsza przyczyna wtórnego nadciśnienia tętniczego o podłożu endokrynnym, jest bardzo rzadko rozpoznawany u kobiet ciężarnych. W dostępnej literaturze opisano dotychczas około 50 przypadków PHA wklajających przebieg ciąży. PHA jest często przyczyną opornego nadciśnienia tętniczego i może stanowić stan zagrożenia życia zarówno ciężarnej, jak i płodu. Rozpoznanie PHA u ciężarnych jest utrudnione ze względu na antagonistyczne wobec aldosteronu działanie progesteronu, fizjologiczny wzrost wydzielania aldosteronu w ciąży oraz często brak hipokaliemii. Możliwości leczenia farmakologicznego typowego dla PHA są również ograniczone z powodu antyandrogennego działania spironolaktonu, braku badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania eplerenonu u kobiet w ciąży i braku powszechnej dostępności amiloridu. Leczenie zabiegowe można zastosować jedynie we wczesnej ciąży. W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat postępowania w przypadku rozpoznania PHA u kobiety ciężarnej oraz systematyczny przegląd dostępnych w literaturze opisów przypadków.

Słowa kluczowe:

nadciśnienie tętnicze • pierwotny hiperaldosteronizm • ciąża

Summary

Hypertension is one of the most common cardiovascular diseases during pregnancy. Primary hyperaldosteronism (PHA) is the most frequent endocrinological, secondary cause of hypertension, rarely diagnosed in pregnant women. In the available literature about 50 cases of PHA in pregnant women have been described. PHA is often a cause of resistant hypertension. PHA can cause life-threatening complications both for the pregnant woman and the fetus. Diagnosis of PHA in pregnancy is difficult due to the antagonistic effect of progesterone on aldosterone, physiological increase of aldosterone release during gestation and frequent normokalaemic clinical course. Typical pharmacological treatment of PHA is limited due to the anti-androgenic effect of spironolactone, lack of data concerning the safety of eplerenone and limited access to amiloride in Poland. Surgical treatment is a therapeutic option only in early pregnancy. This

Keywords:	paper presents the current state of knowledge on diagnostic methods and treatment of PHA in pregnant women and a systematic review of cases described in the literature. hypertension • primary aldosteronism • pregnancy
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1140336
Word count:	6082
Tables:	2
Figures:	3
References:	147

Adres autora: prof. dr hab. n. med. Jerzy Chudek, Katedra i Zakład Patofizjologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice; e-mail: chj@poczta.fm

Wykaz skrótów: **FDA** – Amerykańska Agencja Żywności i Leków; **Hbd** – tydzień życia płodowego; **MR** – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego; **NT** – nadciśnienie tętnicze; **PHA** – pierwotny hiperaldosteronizm, **USG** – ultrasonografia

WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze (NT) jest jedną z najczęstszych chorób sercowo-naczyniowych występujących u kobiet ciężarnych, wikłającą około 15% ciąży i będącą przyczyną wzrostu chorobowości oraz śmiertelności u matek oraz noworodków zarówno w krajach uprzemysłowionych, jak i rozwijających się. Zwiększa ryzyko rozwoju ciężkich powikłań, takich jak: przedwczesne odklejenie łożyska, incydenty mózgowo i niewydolność wielonarządowa u ciężarnych oraz opóźnienia wzrastania, wcześniactwa i śmierci wewnątrzmacicznej płodu [32]. NT jest przyczyną około 25% wszystkich hospitalizacji kobiet ciężarnych.

U ciężarnych NT coraz częściej ma charakter przewlekły, tzn. nie jest wywołane ciążą. Chociaż w części przypadków ciąża pogarsza przebieg przewlekłego NT.

Diagnostyka NT tętniczego u kobiety ciężarnej powinna obejmować również wtórne przyczyny, w tym endokrynne. Rzadko rozpoznawaną przyczyną NT w ciąży jest pierwotny hiperaldosteronizm (PHA). W dostępnej literaturze z lat 1962-2013 opisano około 50 przypadków PHA wikłającego przebieg ciąży (tabela 1) [1].

PIERWOTNY HIPERALDOSTERONIZM

Przyczyną NT w przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu (PHA) jest retencja sodu i hiperwoleミア spowodowana autonomicznym wydzielaniem aldosteronu. W późnym stadium choroby zwiększona utrata nerkowa potasu prowadzi do hipokaliemii i rozwoju zasadowicy

metabolicznej. Retencja sodu hamuje wydzielanie reniny przez aparat przykłębuszkowy. W ponad 95% przypadków, nadmierna sekrecja aldosteronu jest spowodowana gruczolakami lub obustronnym przerostem nadnerczy.

Nadciśnieniu tętniczemu w przebiegu PHA mogą towarzyszyć nie tylko bóle i zawroty głowy, ale również osłabienie i skurcze mięśniowe. PHA jest przyczyną prawie 1% NT u osób dorosłych w populacji ogólnej i około 10% przypadków NT opornego na leczenie [1].

CIĄŻA A PIERWOTNY HIPERALDOSTERONIZM

Wpływ ciąży na ciśnienie tętnicze u chorych na PHA jest przedmiotem kontrowersji. Według części badaczy ciąża często powoduje pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego [7,12,17,34] i może spowodować wystąpienie preeklampsji [3,7,25], rozwój zespołu HELLP [31,50] oraz zastoinowej niewydolności serca [13]. Pogorszenie kontroli ciśnienia tętniczego u ciężarnej można tłumaczyć nasileniem retencji sodu i wody, spowodowanymi mechanizmami niezależnymi od aldosteronu.

U ciężarnych z PHA opisano również poprawę kontroli ciśnienia tętniczego, z następczym pogorszeniem w okresie porodu [6,16,39]. Przyczyną poprawy kontroli NT jest prawdopodobnie antagonistyczne wobec aldosteronu działanie progesteronu (antagonizm kompetycyjny) [43].

Tylko w przypadku znacznego nasilenia niezależnej od aldosteronu retencji sodu, mechanizm ten jest dominującym i powoduje pogorszenie przebiegu klinicznego nadciśnienia tętniczego u ciężarnych z PHA.

Tabela 1. Porównanie opisywanych w literaturze przypadków hiperaldosteronizmu u kobiet w ciąży (wg [41] uzupełniono)

Wiek ciąży (lat)	Nadciśnienie tętnicze	Białkomocz	Hipokaliemia (mmol/l)	Stężenie aldosteronu (pg/ml)	AR0 (ng/ml/h)	Wyższeń zakreślenia ciąży	Poród	Stan noworodka	Masa noworodka (g)	Powikłania ze strony matki	Przyczyna PHA / Operacja	Leczenie farmakologiczne	Autor
17	+ (oporne)	+	+	bd.	bd.	32 Hbd.	SN	wewnątrzmaciczna śmierć płodu	bd.	przedwczesne odklejenie łożyska, poporodowa niewydolność nerek	bd.	triamteren, ograniczenie podaży Na, supl. K	[12]
40	+	bd.	+ (1,7-2,3)	bd.	bd.	8 Hbd. (aborcja)	-	-	-	-	gruczołek / ADx w 8 Hbd.	spironolakton, supl. Na i K	[9]
19	+	bd.	+	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	gruczołek / ADx w 18 Hbd.	supl. Na i K	[17]
32	-	-	-	bd.	bd.	poród w terminie	SN	bd.	3175	bd.	bd.	bez leczenia	[8]
25	+ (oporne)	3+	+	bd.	bd.	36 Hbd.	CC	Apgar 5/7	2140	bd.	bd.	supl. K, metyldopa, spironolakton, fenobarbital	[28]
23	+	bd.	+	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	[5]
28	+ (poprawa kontroli)	-	bd.	bd.	bd.	poród w terminie	SN	bd.	bd.	po porodzie wzrost ciśnienia	gruczołek / ADx po porodzie	bd.	[6]
30	+ (poprawa kontroli)	-	bd.	bd.	bd.	poród w terminie	SN	zdrowy	bd.	po porodzie wzrost ciśnienia	gruczołek / ADx po porodzie	bez leczenia	[6]
37	+	bd.	+	648	0,5	38 Hbd.	SN	Apgar 8/10	2750	bd.	guz nadnercza / bd.	supl. K, metyldopa	[21]
39	+	bd.	+ (1,9-2,2)	141	bd.	36 Hbd.	SN	noworodek płci żeńskiej (46 XX) z cechami wirylizacji	bd.	zastoinowa niewydolność serca	guz nadnercza / ADx po porodzie	supl. K (160 mEq/d), spironolakton (100 mg/d)	[13]
34	+ (nasilenie)	+	+	560	5,69	8 m-c	SN	bd.	bd.	śmierć matki w 2 lata po porodzie z powodu tętniaka rozwarstwiającego aorty	gruczołek / bd.	metyldopa, propranolol, spironolakton, ograniczenie podaży Na	[48]
24	+ (oporne)	+	+	bd.	bd.	31 Hbd.	CC	bd.	bd.	stan przedrzucawkowy	gruczołek / bd.	bez leczenia	[34]
27	-	-	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	[54]
28	+	3+	+	bd.	bd.	26+1/7 Hbd.	bd.	wewnątrzmaciczna śmierć płodu	520	bd.	bd.	bd.	[36]
28	+	+	+	129-958	3,1-6,8	35+6/7 Hbd.	CC	IUGR, Apgar 3/9	1490	30% zawał łożyska	guz nadnercza / bd.	dihydralazyna, labetalol, spironolakton	[30]
33	+	+	+	749-500	0,9-3,1	35 Hbd.	CC	bd.	2990	bd.	bd.	bd.	[45]
24	+	4+	bd.	bd.	bd.	25+5/7 Hbd.	bd.	wewnątrzmaciczna śmierć płodu	225	bd.	bd.	bd.	[22]
36	+	-	+	bd.	bd.	38 Hbd.	CC	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	[51]
29	+	+	-	500	3,9	8 m-c	CC	bd.	1750	przedwczesne odklejenie łożyska	bd.	bd.	[42]
27	+	+	bd.	bd.	bd.	26 Hbd.	CC	IUGR, Apgar 8/9, śmierć w 4 dniu życia	720	przedwczesne odklejenie łożyska	bd.	spironolakton, metyldopa, dihydralazyna, propranolol, enalapril	[38]
35	+	-	+	468	1,0	40 Hbd.	bd.	bd.	3055	bd.	bd.	bd.	[44]
29	-	bd.	+ (2,4)	1334	bd.	38 Hbd.	SN	bd.	3700	bd.	gruczołek / ADx w II trym.	bd.	[2]
17	+	+	+ (2,1)	900	1,0	41 Hbd.	SN	Apgar 9/9	3250	stan przedrzucawkowy	gruczołek / ADx w 17 Hbd.	supl. K (120 mEq/d), labetalol	[7]
31	-	+	bd.	44,3	0,03	poród w terminie	CC	zdrowy	bd.	bd.	gruczołek / ADx w 15 Hbd.	bd.	[49]
32	+	bd.	+	530	0,1	38 Hbd.	SN	Apgar 9/9	3011	bd.	bd.	supl. K (56 mEq/d), CaB, metyldopa	[55]
39	+	3+	-	bd.	bd.	24+2/7 Hbd.	CC	bd.	447	przedwczesne odklejenie łożyska, zespół HELLP	bd.	bd.	[50]
28	+	bd.	+	bd.	bd.	27 Hbd.	bd.	śmierć noworodka w 9 dobie życia	bd.	stan przedrzucawkowy	gruczołek / ADx laparoskopowa po porodzie	bd.	[25]
30	+	±	+	1083	1,7	31 Hbd.	CC	Apgar 8/10	1716	krwiał łożyska, obrzęk płuc	gruczołek / ADx laparoskopowa po porodzie	supl. K (60 mEq/d), metyldopa, dihydralazyna, CaB	[15]
26	+	+	+ (2,6)	310	0,1	38+1/7 Hbd.	CC	Apgar 9/10	2492	przedwczesne odklejenie łożyska	ADx laparoskopowa po porodzie	supl. K (900 mg/d), ograniczenie podaży Na, dihydralazyna, CaB	[33]
30	+	bd.	+ (2,3)	540	<0,01	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	ADx po porodzie	bd.	[37]
33	+	2+	+	260	2,2	27+1/7 Hbd.	CC	bd.	698	bd.	bd.	supl. K (150 mEq/d), MgSO4, metyldopa	[41]
23	+	-	+ (3,3)	25	<0,02	34 Hbd.	SN	zdrowy	bd.	bez powikłań	ADx laparoskopowa w 14 Hbd.	metyldopa, labetalol	[46]

Tabela 1. Porównanie opisywanych w literaturze przypadków hiperaldosteronizmu u kobiet w ciąży (wg [41] uzupełniono) (cd.)

Wiek chorej (lat)	Narodził się tętnicze	Białkomocz	Hipokaliemia (mmol/l)	Stężenie aldosteronu (pg/ml)	ARO (ng/ml/h)	Tydzień zakończenia ciąży	Ponad	Stan noworodka	Masa noworodka (g)	Powikłania ze strony matki	Przyçyna PHA / Operacja	Leczenie farmakologiczne	Autor
32	+	bd.	+	33,5	niska	bd.	bd.	bd.	bd.	pogorszenie kontroli NT po porodzie	gruczolak / ADx po porodzie	β-bloker, captopril	[39]
30	+	bd.	+	21	niska	bd.	bd.	bd.	bd.	pogorszenie kontroli NT po porodzie	gruczolak / ADx po porodzie	bd.	[39]
27	-	bd.	-	bd.	bd.	37 ½ Hbd.	bd.	zdrowy	2960	bd.	bd.	metyldopa	[16]
37	+	-	+	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	pogorszenie kontroli NT po porodzie	bd.	bd.	[16]
26	+	-	+	613,4	1,09	26 Hbd.	-	IUGR, wewnątrzmaciczna śmierć płodu	bd.	-	ADx laparoskopowa w 17 Hbd.	supl. K (95 mEq/d), wlew i.v. K (40 mEq/d), dihidralazyna, CaB	[24]
32	+	+	+	1040	bd.	38+5/7 Hbd.	SN	zdrowy	bd.	stan przedzrzuçawkowy	ADx po porodzie	amiloryd (20 mg/d), metyldopa, labetalol	[3]
28	+	bd.	bd.	404	<0,01	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	rodzinny hiperaldosteronizm typu 1	prednizolon (2,5 mg/d)	[20]
34	+	+	+	830	0,76	25 Hbd.	CC	bd.	bd.	zespół HELLP, przedwczesne odklejenie łożyska	bd.	supl. K, CaB, nitrogliceryna, labetalol, MgSO4	[31]
32	+	+	+	1270	bd.	38 Hbd.	CC	zdrowy	bd.	bd.	guz nadnercza / ADx laparoskopowa w 26 Hbd.	supl. K	[47]
28	+	bd.	+	1250	bd.	30 Hbd.	CC	SGA	900	bez powikłań	gruczolak / ADx laparoskopowa w II trymestrze	bd.	[40]
28	-	-	-	358-859	bd.	39 Hbd.	SN	Appgar 1/10	bd.	bd.	bd.	supl. K (32-40 mEq/d), CaB	[43]
25	+	bd.	+	428	0,03	20 Hbd. (poronienie)	-	IUGR	-	-	obustronny przerost / bd.	metyldopa, dihidralazyna, labetalol, diazoksyd, CaB	[26]
28	+	bd.	+	440-492	0,04-0,62	38 Hbd.	CC	Appgar 9	3720	-	obustronny przerost / bd.	spironolakton, metyldopa, dihidralazyna, labetalol, CaB, amiloryd (10-15 mg/d)	[26]
33	+	bd.	-	424-460	0,42-0,85	bd.	CC	Zdrowy, Appgar 10	3450	-	obustronny przerost / bd.	amiloryd (10-15 mg/d)	[26]
34	+	1+	+	288	3,26	35 Hbd.	CC	Agar 1/8	2280	bd.	bd. / ADx laparoskopowa 3 tyg. po porodzie	supl. K (160 mEq/d), eplerenon (50 mg/d), MgSO4, CaB, metyldopa,	[10]
32	+	+	+	590	0,3	36 Hbd.	CC	zdrowy	bd.	bd.	bd. / op. laparoskopowa po porodzie	supl. K, CaB,	[4]
41	+	-	+	1161	0,6	10 Hbd. (poronienie)	-	-	-	bd.	bd. / ADx po poronieniu	metyldopa	[14]

(-) – brak, (+) – obecne, ARO – aktywność reninowa osocza; Hbd. – tydzień ciąży; bd. – brak danych; SN – poród siłami natury; CC – cesarskie cięçie; HELLP – niedokrwistość hemolityczna, podwyższony poziom enzymów wątrobowych, małopłytkowość, IUGR – wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu, Adx – adrenalectomia, CaB – bloker kanału wapniowego

WPLYW PHA NA ROZWÓJ PŁODU

Bariera maciczno-łożyskowa jest łatwo przepuszczalna dla aldosteronu [8,17]. Dlatego rozwijający się płód u kobiet z PHA jest ekspozowany na nadmierne stężenie aldosteronu w okresie ciąży.

W dostępnej literaturze u kobiet z rozpoznaniem PHA odnotowano zarówno przypadki poronienia [14,26], wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu [24,30,38], wewnątrzmacicznej śmierci płodu [22,24,36], przedwczesnego oddzielenia łożyska [12,31,33,38,42,50], przedwczesnego porodu [4,10,12,15,16,22,24], planowego wcześniejszego zakończenia ciąży [9], jak i prawidłowego przebiegu ciąży i porodu [2,6,8,21,26,43,44,47,49,51,55].

Elterman i wsp. opisał przypadek obojnactwa rzekomego - powiększenie łechtaczki u noworodka płci żeńskiej urodzonego przez matkę chorującą na PHA [13]. Nie

ma jednak dowodów na wirylizujące działanie aldosteronu. Ponadto opisano przypadki hiperkaliemii u noworodków matek z PHA leczonych preparatami potasu w czasie ciąży [13,28].

DIAGNOSTYKA PHA W CIĄŻY

Pierwotny hiperaldosteronizm w ciąży jest rozpoznawany bardzo rzadko, najczęściej na podejrzenie tej endokrynopatii naprowadza dopiero występowanie hipokaliemii [21]. Wysunięcie podejrzenia PHA w przypadku przebiegu klinicznego bez ujawnienia się hipokaliemii jest trudne. Podstawowym testem przesiewowym u chorych z podejrzeniem PHA poza okresem ciąży jest wskaźnik aldosteronowo-reninowy. Jednak w fizjologicznej ciąży aktywność reninowa osocza i stężenia krążącego aldosteronu wzrastają znacząco od około trzeciego miesiąca (średnie stężenia w surowicy aldosteronu w ciąży to 30-160 pg/ml) [41,52,58]. Ponadto podwyż-

szone stężenia aldosteronu, przekraczające zakres referencyjny dla osób zdrowych, są często obserwowane od 15 Hbd. [54]. Uważa się, że w 17 ± 2 tygodniu fizjologicznej ciąży stężenie aldosteronu powinno wynosić sześciokrotność wartości obserwowanych na jej początku [54].

Przyczyną fizjologicznego hiperaldosteronizmu w ciąży jest prawdopodobnie działanie antagonistyczne w stosunku do aldosteronu (antagonizm kompetycyjny) wysokich stężeń progesteronu. Dlatego podwyższone wartości aldosteronu, jak i wskaźnik aldosteronowo-reninowy nie mogą stanowić kryteriów diagnostycznych rozpoznania PHA w czasie ciąży [33].

W rozpoznaniu PHA u kobiet ciężarnych mogą być pomocne testy pionizacji oraz restrykcji podaży sodu, w których nie stwierdza się zwiększenia aktywności reninowej osocza [11,23].

Podstawową metodą diagnostyki obrazowej PHA w ciąży jest ultrasonografia jamy brzusznej (USG). Jest to jednak metoda mało czuła, pozwalająca na wykrycie jedynie dużych guzów nadnerczy. Mimo to niektórzy badacze zalecają rutynowe wykonywanie USG nadnerczy w każdym przypadku nowo zdiagnozowanego NT u ciężarnej [14]. W przypadku trudności z obrazowaniem nadnerczy można wykonać rezonans magnetyczny (MR) [10]. Jednak nawet u ciężarnych z charakterystycznym obrazem klinicznym (NT z hipokaliemią i obniżoną aktywnością reninową osocza) odstępnie się od wykonania MR, a stosowną diagnostykę obrazową podejmuje się po rozwiązaniu ciąży. Takie postępowanie może być zasadne, jeśli przebieg kliniczny nie zagraża ciężarnej – nadciśnienie tętnicze jest dobrze kontrolowane farmakologicznie. Powyższa sytuacja jest jednak rzadka [19].

LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Głównym elementem leczenia nefarmakologicznego u ciężarnych z rozpoznaniem PHA jest ograniczenie spożycia sodu poniżej 2 g/dobę i zwiększenie spożycia potasu do minimum 3,51 g/dobę [56,57]. Sama podaż potasu w diecie może nie wystarczyć do wyrównania kaliemii.

Dostępna literatura nie podaje jak często u chorych na PHA, ze względu na fizjologiczne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego w ciąży, możliwe jest odstąpienie leków przeciwnadciśnieniowych.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

W leczeniu PHA poza lekami hipotensyjnymi stosuje się doustną suplementację potasu. W czasie leczenia preparatami potasu należy zwrócić szczególną uwagę na utrzymywanie prawidłowych stężeń tego pierwiastka w surowicy matki, gdyż niewłaściwe leczenie (zarówno zbyt szybkie wyrównanie hipokaliemii, jak i podanie zbyt dużej dawki) może spowodować rozwój hiperkaliemii u płodu i noworodka [13,28].

Leczenie farmakologiczne PHA u ciężarnych jest trudne, zarówno z powodu ograniczonych opcji terapeutycznych, jak i niejednokrotnie występującego ciężkiego przebiegu tej choroby. Nie zaleca się jednak podejmowania agresywnego leczenia, głównie ze względu na duże ryzyko rozwoju powikłań zarówno u matki, jak i płodu [30].

Zalecenia dotyczące stosowania leków pierwszego rzutu w leczeniu NT w przebiegu PHA w ciąży nie odbiegają od zaleceń ogólnych. Zaleca się stosowanie: alfa-metyldopy, labetalolu (nieдоступnego w Polsce), nifedypiny, hydralazyny, a w stanach niekontrolowanego wzrostu ciśnienia: urapidylu oraz nitrogliceryny [32]. Niestety u chorych na PHA stosowanie tych leków jest mało skuteczne, gdyż nie zmniejszają one wolemii. W celu osiągnięcia pożądanego obniżenia ciśnienia tętniczego często jest konieczne zastosowanie trzech lub więcej leków.

Jeśli ciśnienie tętnicze nie jest dobrze kontrolowane, jest wymagane włączenie dodatkowych leków hipotensyjnych, których stosowanie w ciąży jest względnie przeciwwskazane albo słabo udokumentowane.

Najczęściej jest stosowany spironolakton, lek przenikający przez łożysko, należący do kategorii D wg FDA ze względu na działanie antyandrogenne [35,41]. Ryzyko nieprawidłowej androgenizacji występuje jedynie u płodów męskich. Dlatego spironolakton powinien być stosowany w jak najmniejszej dawce, wystarczającej do uzyskania dobrej kontroli ciśnienia tętniczego. Nie należy dążyć do uzyskania normokaliemii w wyniku stosowania tego leku i zaprzestania suplementacji preparatami potasu.

Bardziej selektywnym antagonistą receptora mineralokortykosteroidowego niż spironolakton, jest eplerenon. Zastosowanie tego leku potencjalnie zmniejsza ryzyko działania antyandrogennego. Jednak ryzyko związane z jego zastosowaniem w ciąży nie jest znane. Cabassi i wsp. opisali przypadek pacjentki z PHA leczonej w ciąży eplerenonem od 27 Hbd., co pozwoliło na uzyskanie dobrej kontroli ciśnienia tętniczego, kaliemii oraz na kontynuację ciąży aż do 35 Hbd [10]. Jest to jedyny opisany przypadek zastosowania tego leku u ciężarnej, a na jego włączenie uzyskano zgodę komisji bioetycznej.

Innym lekiem moczopędnym hamującym wydalanie potasu, którego mechanizm działania nie jest związany z blokowaniem receptora mineralokortykosteroidowego jest amiloryd (nieдоступny w Polsce poza importem docelowym). Lek ten blokuje kanały sodowe w cewkach i przewodach zbiorczych nerki, których aktywność jest stymulowana przez pobudzenie receptora mineralokortykosteroidowego. Opisano kilka przypadków stosowania amilorydu w leczeniu PHA u kobiet ciężarnych [3,12,26]. Al-Ali i wsp. włączyli ten lek w dawce 15 mg/dobę w 17 Hbd. uzyskując normalizację kaliemii i prawidłową kontrolę ciśnienia tętniczego.

czego aż do rozwiązania ciąży siłami natury w 37 Hbd. [3]. U jednej pacjentki lek podawano podczas dwóch kolejnych ciąż (od 6 i 14 Hbd.) w dawce 10-15 mg/dobę, uzyskując dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego, normalizację kaliemii, wzrost aktywności reninowej osocza oraz niepowikłany przebieg obu ciąż [26]. Natomiast Crane i wsp. zastosowali amiloryd od 24 Hbd., jednak u pacjentki doszło do przedwczesnego oddzielenia łożyska i śmierci płodu [12]. Powyższe opisy przypadków sugerują, że amiloryd jest skuteczny w leczeniu NT w przebiegu PHA u kobiet ciężarnych i jest bezpieczny dla płodu. Jednak dostępność tego leku w Polsce jest ograniczona (możliwy jest jedynie import docelowy). Natomiast dostępny na polskim rynku preparat złożony zawiera poza amilorylem hydrochlorotiazyd, który nie jest zalecany u chorych na PHA.

LECZENIE ZABIEGOWE

W przypadku gruczolaka nadnercza wytwarzającego aldosteron (zespół Conna) najlepszą metodą leczenia jest adrenalektomia, zwłaszcza laparoskopowa. Należy zwrócić uwagę, że obecnie dostępne nowe techniki chirurgii laparoskopowej pozwalają na zwiększenie skuteczności przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka operacyjnego dla matki i płodu. Jednostronna adrenalektomia pozwala na normalizację ciśnienia tętniczego w 70-89% przypadków. U pozostałych pacjentek obserwuje się znaczną poprawę kontroli ciśnienia tętniczego [18,29]. Zabieg laparoskopowy należy przeprowadzić najpóźniej na początku II trymestru (optymalnie nie później niż w 24 Hbd.) [27]. Opisano przypadek skutecz-

nego laparoskopowego usunięcia gruczolaka nadnercza w 17 Hbd. z normalizacją ciśnienia tętniczego i stężenia potasu oraz niepowikłanym dalszym przebiegiem ciąży [7]. Najkorzystniejszy jest dostęp zaotrzewnowy, ze względu na możliwość zastosowania znacznie niższego ciśnienia wewnątrzbrzusznego podczas zabiegu [24,40]. U pacjentek w zaawansowanej ciąży decyzję o usunięciu patologii nadnerczowej należy opóźnić, do czasu połogu (optymalnie około 3 tygodnie po porodzie) [10]. Preferowanym sposobem rozwiązania ciąży jest w tym przypadku cięcie cesarskie [10,30,38]. Leczenie chirurgiczne nie znajduje zastosowania w przypadku PHA spowodowanego obustronnym przerostem nadnerczy.

PODSUMOWANIE

PHA jest rzadko rozpoznawaną chorobą u kobiet ciężarnych z NT ze względu na antagonistyczne działanie progesteronu wobec aldosteronu, prawdopodobnie częsty przebieg kliniczny bez hipokalemii, jak również trudności diagnostyczne z potwierdzeniem rozpoznania. PHA może być przyczyną nadciśnienia tętniczego opornego na leczenie w czasie ciąży i stanowić zagrożenie życia ciężarnej i płodu. Stosowanie farmakoterapii typowej dla PHA jest ograniczone z powodu antyandrogennego działania spironolaktonu, braku badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania eplerenonu w ciąży i ograniczonego dostępu amiloridu. W każdym przypadku korzystny wpływ ma ograniczenie spożycia sodu i zwiększenie spożycia potasu. Natomiast leczenie zabiegowe stanowi opcję terapeutyczną jedynie we wczesnej ciąży.

PISMIENICTWO

- [1] Abdelmannan D., Aron D.C.: Adrenal disorders in pregnancy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2011; 40: 779-794
- [2] Aboud E., De Swiet M., Gordon H.: Primary aldosteronism in pregnancy - should it be treated surgically? *Ir. J. Med. Sci.*, 1995; 164: 279-280
- [3] Al-Ali N.A., El-Sandabese D., Steel S.A., Roland J.M.: Conn's syndrome in pregnancy successfully treated with amiloride. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2007; 27: 730-731
- [4] Albiger N.M., Sartorato P., Mariniello B., Iacobone M., Finco I., Fassina A., Mantero F.: A case of primary aldosteronism in pregnancy: do LH and GNRH receptors have a potential role in regulating aldosterone secretion? *Eur. J. Endocrinol.*, 2011; 164: 405-412
- [5] Aloia J.F., Beutow G.: Malignant hypertension with aldosteronoma producing adenoma. *Am. J. Med. Sci.*, 1974; 268: 241-245
- [6] Aoi W., Doi Y., Tasaki S., Mitsuoka T., Suzuki S., Hashiba K.: Primary aldosteronism aggravated during peripartum period. *Jpn. Heart J.*, 1978; 19: 946-953
- [7] Baron F., Sprauve M.E., Huddleston J.F., Fisher A.J.: Diagnosis and surgical treatment of primary aldosteronism in pregnancy: a case report. *Obstet. Gynecol.*, 1995; 86: 644-645
- [8] Biglieri E.G., Slaton P.E.Jr.: Pregnancy and primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1967; 27: 1628-1632
- [9] Boucher B.J., Mason A.S.: Conn's syndrome with associated pregnancy. *Proc. R. Soc. Med.*, 1965; 58: 575-576
- [10] Cabassi A., Rocco R., Berretta R., Regolisti G., Bacchi-Modena A.: Eplerenone use in primary aldosteronism during pregnancy. *Hypertension*, 2012; 59: e18-e19
- [11] Chudek J., Witkiewicz J., Kukla M., Piecha G., Zarzecki M., Wienciek R., Wystrychowski A., Nieszporek T., Kokot F., Więcek A.: Częstość występowania i charakterystyka zmian morfologicznych nadnerczy ocenianych na podstawie tomografii komputerowej u chorych na nadciśnienie tętnicze z podwyższoną wartością współczynnika aldosteronowo-reninowego. *Naciśnienie Tętnicze*, 2005; 9: 252-260
- [12] Crane M.G., Andes J.P., Harris J.J., Slate W.G.: Primary aldosteronism in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1964; 23: 200-208
- [13] Elterman J.J., Hagen G.A.: Aldosteronism in pregnancy: association with virilization of female offspring. *South. Med. J.*, 1983; 76: 514-516
- [14] Fikri Benbrahim O., García Agudo R., Cazalla Cadenas F., Martínez Calero A., González-Spínola J.: Diagnosis of secondary hypertension causing miscarriage during the first trimester of pregnancy. *Nefrologia*, 2011; 31: 229-231
- [15] Fujiyama S., Mori Y., Matsubara H., Okada S., Maruyama K., Masaki H., Yonemoto T., Nagata T., Umeda Y., Matsuda T., Iwasaka T., Inada M.: Primary aldosteronism with aldosterone-producing adrenal adenoma in a pregnant woman. *Intern. Med.*, 1999; 38: 36-39
- [16] Germain A.M., Kottman C., Valdés G.: Primary aldosteronism and pregnancy: report of 2 cases. *Rev. Med. Chil.*, 2002; 130: 1399-1405

- [17] Gordon R.D., Fishman L.M., Liddle G.W.: Plasma renin activity and aldosterone secretion in a pregnant woman with primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1967; 27: 385-388
- [18] Grant C.S., Carpenter P., van Heerden J.A., Hamberger B.: Primary aldosteronism. Clinical management. *Arch. Surg.*, 1984; 119: 585-590
- [19] Grossman A., Pacak K., Sawka A., Lenders J.W., Harlander D., Peaston R.T., Reznick R., Sisson J., Eisenhofer G.: Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma: can we reach a consensus? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006; 1073: 332-347
- [20] Hamilton E., O'Callaghan C., O'Brien R.M., Stowasser M., Gordon R., Zajac J., Grossmann M.: Familial hyperaldosteronism type 1 in pregnancy. *Intern. Med. J.*, 2009; 39: 135-136
- [21] Hammond T.G., Buchanan J.D., Scoggins B.A., Thatcher R., Whitworth J.A.: Primary hyperaldosteronism in pregnancy. *Aust. N.Z. J. Med.*, 1982; 12: 537-539
- [22] Hirata S., Yoshida K., Kinoshita T.: Primary aldosteronism. *Horm. Clin.*, 1987; 15: 275-279
- [23] Januszewicz A., Kokot F., Widecka K., Więcek A.: Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2008; 12: 155-168
- [24] Kosaka K., Onoda N., Ishikawa T., Iwanaga N., Yamamasu S., Tahara H., Inaba M., Ishimura E., Ogawa Y., Hirakawa K.: Laparoscopic adrenalectomy on a patient with primary aldosteronism during pregnancy. *Endocr. J.*, 2006; 53: 461-466
- [25] Kreze A.Jr., Kothaj P., Dobáková M., Rohon S.: Primary aldosteronism caused by aldosterone-producing adenoma in pregnancy - complicated by EPH gestosis. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1999; 111: 855-857
- [26] Krysiak R., Samborek M., Stojko R.: Primary aldosteronism in pregnancy. *Acta Clin. Belg.*, 2012; 67: 130-134
- [27] Lenders J.W.: Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012; 166: 143-150
- [28] Levy J., Marx G.F.: Problems related to aldosteronism during cesarean section. *Anesthesiology*, 1971; 34: 294-297
- [29] Lins P.E., Adamson U.: Primary aldosteronism. A follow-up study of 28 cases of surgically treated aldosterone-producing adenomas. *Acta Med. Scand.*, 1987; 221: 275-282
- [30] Lotgering F.K., Derckx F.M., Wallenburg H.C.: Primary hyperaldosteronism in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1986; 155: 986-988
- [31] Lu W., Zheng F., Li H., Ruan L.: Primary aldosteronism and pregnancy: a case report. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 2009; 49: 558
- [32] Mancía G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E. i wsp.: Wytyczne ESH/ESC dotyczące postępowania w nadciśnieniu tętniczym w 2013 roku. *Kardiol. Pol.*, 2013; 71 (Suppl. 3): 27-118
- [33] Matsumoto J., Miyake H., Iozaki T., Koshino T., Araki T.: Primary aldosteronism in pregnancy. *J. Nippon Med. Sch.*, 2000; 67: 275-279
- [34] Merrill R.H., Dombroski R.A., MacKenna J.M.: Primary hyperaldosteronism during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984; 150: 786-787
- [35] Messina M., Biffignandi P., Ghigo E., Jeantet M.G., Molinatti G.M.: Possible contraindication of spironolactone during pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.*, 1979; 2: 222
- [36] Murakami I., Ishimaru T., Ando K.: Primary aldosteronism during pregnancy. *Bull. Nagoya City Hosp.*, 1986; 9: 89-93
- [37] Murakami T., Watanabe Ogura E., Tanaka Y., Yamamoto M.: High blood pressure lowered by pregnancy. *Lancet*, 2000; 356: 1980
- [38] Neerhof M.G., Shlossman P.A., Poll D.S., Ludomirsky A., Weiner S.: Idiopathic aldosteronism in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1991; 78: 489-491
- [39] Nezu M., Miura Y., Noshiro T., Inoue M.: Primary aldosteronism as a cause of severe postpartum hypertension in two women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 182: 745-746
- [40] Nursal T.Z., Caliskan K., Ertorer E., Parlakgumus A., Moray G.: Laparoscopic treatment of primary hyperaldosteronism in a pregnant patient. *Can. J. Surg.*, 2009; 52: E188-E190
- [41] Okawa T., Asano K., Hashimoto T., Fujimori K., Yanagida K., Sato A.: Diagnosis and management of primary aldosteronism in pregnancy: case report and review of the literature. *Am. J. Perinatol.*, 2002; 19: 31-36
- [42] Otokida K., Takeda M., Fujiwara T.: A case of primary aldosteronism in pregnancy. *Horm. Clin.*, 1988; 36: 167-171
- [43] Ronconi V., Turchi F., Zennaro M.C., Boscaro M., Giacchetti G.: Progesterone increase counteracts aldosterone action in a pregnant woman with primary aldosteronism. *Clin. Endocrinol.*, 2011; 74: 278-279
- [44] Saito I., Hasegawa C., Saruta T.: Primary aldosteronism and hypertension in pregnancy. *Horm. Clin.*, 1992; 40: 493-498
- [45] Sakurada Y., Takeda N., Yasuda A.: Primary aldosteronism. *Obstet. Gynecol.*, 1987; 54: 71-74
- [46] Shalhav A.L., Landman J., Afane J., Levi R., Clayman R.V.: Laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism during pregnancy. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.*, 2000; 10: 169-171
- [47] Shigematsu K., Nishida N., Sakai H., Igawa T., Suzuki S., Kawai K., Takahara O.: Primary aldosteronism with aldosterone-producing adenoma consisting of pure zona glomerulosa-type cells in a pregnant woman. *Endocr. Pathol.*, 2009; 20: 66-72
- [48] Shimizu A., Aoi W., Akahoshi M., Utsunomiya T., Doi Y., Suzuki S., Kuramochi M., Hashiba K.: Elevation of plasma renin activity during pregnancy and rupture of a dissecting aortic aneurysm in a patient with primary aldosteronism. *Jpn. Heart J.*, 1983; 24: 995-1006
- [49] Solomon C.G., Thiet M., Moore F.Jr., Seely E.W.: Primary hyperaldosteronism in pregnancy. A case report. *J. Reprod. Med.*, 1996; 41: 255-258
- [50] Takeuchi T., Takada Y., Funayama H.: Primary aldosteronism. *Jpn. Med. J.*, 1998; 3878: 26-32
- [51] Tominaga T., Suzuki H., Saruta T.: A case of primary aldosteronism associated with pregnancy. *Intern. Med.*, 1988; 61: 563-567
- [52] Venning E.H., Dyrenfurth I.: Aldosterone excretion in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1956; 16: 426-428
- [53] Watanabe H., Hayashi H., Yamamoto T., Taguchi T., Sakata K., Tawarahara K., Masuda H., Kamikawa T., Kobayashi A., Yamazaki N.: A case of primary aldosteronism which showed improvement in blood pressure during pregnancy. *Shinzo*, 1985; 17: 315-319
- [54] Watanabe M., Meeker C.I., Gray M.J., Sims E.A., Solomon S.: Secretion rate of aldosterone in normal pregnancy. *J. Clin. Invest.*, 1963; 42: 1619-1631
- [55] Webb J.C., Bayliss P.: Pregnancy complicated by primary aldosteronism. *South. Med. J.*, 1997; 90: 243-245
- [56] WHO. Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012
- [57] WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012
- [58] Wilson M., Morganti A.A., Zervoudakis J., Letcher R.L., Romney B.M., Von Oeyon P., Papera S., Sealey J.E., Laragh J.H.: Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am. J. Med.*, 1980; 68: 97-104

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.