

Tomasz Dobrucki¹, Mariola Pęczkowska¹, Hanna Janaszek-Sitkowska¹, PRACA ORYGINALNA
Marek Kabat¹, Aleksander Prejbisz¹, Piotr Hoffman¹,
Magdalena Makowiecka-Cieśla¹, Magdalena Januszewicz²,
Ryszard Mielniczuk¹, Andrzej Januszewicz¹, Tomasz Zieliński³

¹ Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii w Warszawie

² II Zakład Radiologii Klinicznej, Akademia Medyczna w Warszawie

³ Klinika Niewydolności Serca i Transplantologii, Instytut Kardiologii w Warszawie

Wpływ leczenia na wybrane parametry kliniczne i biochemiczne u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem — odległa obserwacja

Treatment effects in primary hyperaldosteronism

Summary

Background Primary aldosteronism is the syndrome resulting from the autonomous hypersecretion of aldosterone. There is a lack of data concerning follow-up of patients with primary aldosteronism. Therefore, the aim of the study was to perform follow-up of patients with primary aldosteronism in relation to biochemical parameters and target organ damage.

Material and methods We evaluated 62 patients with primary aldosteronism (PA) diagnosed and treated in the Department of Hypertension, Institute of Cardiology, Warsaw, Poland. Clinical characteristics, biochemical, serum aldosterone level, plasma renin activity as well as echocardiographic parameters and blood pressure (ABPM) were evaluated at baseline and in the follow-up. Patients were divided into two groups based on the type of underlying pathology and treatment type — adenoma of adrenal cortex (APA) treated surgically and idiopathic adrenal hyperplasia (IHA) treated medically (spironolactone).

Results Surgical treatment of the adenoma of adrenal cortex and medical treatment of idiopathic adrenal hyperplasia resulted in the improvement of BP control. In the follow-up APA group was characterized by lower diastolic BP level but not systolic BP level as compared with IHA group. Left ventricular mass index decreased significantly

in the APA group but not in the IHA group. There was a correlation between left ventricular mass index and systolic BP level both in the APA and IHA group.

Conclusions Treatment of both adenoma of adrenal cortex and idiopathic adrenal hyperplasia resulted in the improvement of BP control. Decrease of left ventricular index was observed in patients with adenoma but not in patients with hyperplasia.

key words: primary aldosteronism, treatment, clinical outcomes

Arterial Hypertension 2006, vol. 10, no 5, pages 392–402

Wstęp

Pierwotny hiperaldosteronizm stanowi wtórną postać nadciśnienia tętniczego, wywołaną nadmiernym, autonomicznym wytwarzaniem aldosteronu [1, 2]. W piśmiennictwie istnieje stosunkowo niewiele prac porównujących w odległej obserwacji dwie najczęstsze postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu — gruczolak oraz przerost kory nadnerczy — zarówno pod względem charakterystyki klinicznej, jak i biochemicznej.

W dotychczasowych badaniach klinicznych odległe efekty leczenia chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, między innymi pod względem wpływu na regresję powikłań narządowych, oceniano stosunkowo rzadko [3–5].

Adres do korespondencji : lek. Tomasz Dobrucki
Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytut Kardiologii
04-628 Warszawa, ul. Alpejska 42
tel.: (022) 343-43-39; faks: (022) 343-45-17
e-mail: tkdobrucki@medicclub.pl

 Copyright © 2006 Via Medica, ISSN 1428-5851

Celem pracy była retrospektywna charakterystyka kliniczna oraz biochemiczna chorych z gruczolakiem oraz z przerostem kory nadnerczy, hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w latach 1990–2005.

Dokonano oceny efektu hipotensyjnego i zmian w wybranych parametrach biochemicznych w wyniku leczenia chirurgicznego oraz zachowawczego badanych grup chorych. Ponadto porównano stopień zaawansowania wybranych powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego u chorych z gruczolakiem kory nadnerczy oraz z przerostem kory nadnerczy.

Materiał i metody

Wyjściowej oceny klinicznej dokonano (hospitalizacja I) na bazie danych klinicznych 62 chorych, u których na podstawie badań przeprowadzonych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego w latach 1990–2003 rozpoznano pierwotny hiperaldosteronizm. U 37 chorych (w tym 22 kobiet) rozpoznano gruczolak kory nadnercza, natomiast u 25 osób (w tym 11 kobiet) przerost kory nadnerczy.

Powtórnej oceny dokonano na podstawie danych uzyskanych w czasie powtórnej hospitalizacji (hospitalizacja II) chorych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego w latach 2001–2005. Zgodę na ponowną hospitalizację wyraziło 54 chorych, w tym 29 osób z rozpoznaniem gruczolakiem kory nadnercza (16 kobiet) oraz 25 osób z rozpoznaniem przerostem kory nadnerczy (11 kobiet).

Wyniki badań uzyskane w trakcie drugiego pobytu chorych w Klinice poddano analizie w odniesieniu do wyników z pierwszej hospitalizacji. Porównano wybrane parametry kliniczne i biochemiczne w grupie chorych z gruczolakiem kory nadnercza oraz z przerostem kory nadnercza.

Badania biochemiczne i hormonalne

W toku hospitalizacji II u wszystkich chorych wykonano podstawowe badania biochemiczne. Klirens kreatyniny oznaczano przy użyciu wzoru Cockrofta. U chorych przeprowadzano dobową zbiórkę moczu celem oznaczenia wydalania aldosteronu oraz wykonywano test pionizacyjny z oznaczeniem aktywności reninowej osocza i stężenia aldosteronu w osoczu.

W trakcie hospitalizacji oznaczano stężenie aldosteronu w surowicy krwi, aktywność reninową osocza oraz zmiany powyższych parametrów po pionizacji. Aby ocenić wydalanie elektrolitów oraz aldosteronu, dzień przed badaniem przeprowadzano dobową zbiórkę moczu.

Badanie odbywało się między godziną 7.00 a 10.00; w jego trakcie chory pozostawał na czczo. Pierwsze pobranie odbywało się po 60 minutach przebywania pa-

cjenta w pozycji leżącej, drugie badanie — po 2 godzinach przebywania w pozycji pionowej. Oznaczenie aldosteronu oraz aktywności reninowej osocza przeprowadzano metodą radioimmunologiczną, przy zastosowaniu komercyjnego zestawu firmy DiaSorin. Jako zakres normy przyjęto:

- stężenie aldosteronu w pozycji leżącej: 7,5–150 pg/ml,
- stężenie aldosteronu w pozycji pionowej: 35–300 pg/ml,
- aktywność reninowa osocza w pozycji leżącej: 0,2–2,8 ng/ml/h,
- aktywność reninowa osocza w pozycji pionowej: 1,5–5,7 ng/ml/h,
- dobowe wydalanie aldosteronu z moczem: 2,8–30 µg/24 h.

Należy nadmienić, że w trakcie hospitalizacji II u chorych z przerostem kory nadnerczy nie wykonywano badań hormonalnych, ze względu na przyjmowany przez nich spironolakton.

Pomiar ciśnienia tętniczego

Pomiary ciśnienia tętniczego przeprowadzano sfigmomanometrem rtęciowym u chorych w pozycji siedzącej, po 5-minutowym odpoczynku. Do oceny wartości ciśnienia wykorzystano średnią arytmetyczną z trzech kolejnych pomiarów ciśnienia, przeprowadzonych w czasie 3 pierwszych dni hospitalizacji chorych.

W trakcie ponownej hospitalizacji chorych prowadzono także automatyczną całodobową rejestrację ciśnienia tętniczego. Badanie wykonywane było przy zastosowaniu rejestratorów ciśnienia firmy Spacelab. Aparat zakładano chorym w godzinach porannych; program aparatu umożliwiał pomiary ciśnienia w godzinach 6.00–22.00 (pora dzienna) co 15 minut, natomiast w godzinach 22.00–6.00 (pora nocna) co 30 minut.

Badanie echokardiograficzne

W badaniu echokardiograficznym dokonywano pomiarów grubości ścian i wielkości jam serca zgodnie z zaleceniami *American Society of Echocardiography*. Masę lewej komory serca obliczano według wzoru Devereux:

$$\text{Masa lewej komory [g]} = 1,04 \times [(LVEDD + IVS + PW)^3 - LVEDD^3] - 13,6$$

gdzie: LVEDD (*left ventricle end-diastolic diameter*) — wymiar końcoworozkurczowy jamy lewej komory [cm], IVS (*interventricular septum*) — szerokość przegrody międzykomorowej [cm], PW (*posterior wall*) — grubość tylnej ściany lewej komory [cm].

Wskaźnik masy lewej komory określano jako stosunek jej masy do powierzchni ciała, obliczanej według wzoru Freseniusa:

$$\text{Powierzchnia ciała [m}^2\text{]} = (\text{masa ciała [kg]})^{0,425} \times (\text{wzrost [cm]})^{0,725} / 139,315$$

Przerost lewej komory rozpoznawano zgodnie z wytycznymi *European Society of Cardiology* oraz *European Society of Hypertension* (ESH/ESC) z 2003 roku, przy wartości wskaźnika $\geq 125 \text{ g/m}^2$ dla mężczyzn i $\geq 110 \text{ g/m}^2$ dla kobiet.

Badanie ultrasonograficzne tętnic szyjnych i tętnic nerkowych

Grubość kompleksu *intima-media* tętnic szyjnych oceniano za pomocą metody ultrasonograficznej, przy użyciu sondy liniowej 5–12 Mhz, aparatem ATL HDI 5000. Chory w trakcie badania przebywał w pozycji leżącej, z głową lekko zwróconą przeciwstawnie do strony badanej. Badano prawą i lewą tętnicę wspólną. Grubość błony wewnętrznej i środkowej oceniano na ścianie dalszej tętnicy w osi długiej, w projekcji przedniej, w dwóch obszarach: w zatoce tętnicy szyjnej (1 cm przed rozwidleniem) oraz w tętnicy szyjnej wspólnej (1–2 cm przed rozwidleniem). Grubość kompleksu *intima-media* obliczano jako średnią arytmetyczną wszystkich pomiarów, uzyskanych po obu stronach. Zgodnie z wytycznymi ESH/ESC z 2003 roku wartość równą lub większą od 0,9 mm uznawano za nieprawidłową.

Aby wykluczyć zwężenie tętnicy nerkowej, w trakcie hospitalizacji II przeprowadzono u wszystkich chorych dopplerowską ocenę przepływu przez tętnice nerkowe, przy użyciu aparatu ATL 5000.

Wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu Statistica for Windows. Normalność rozkładu zmiennych weryfikowana była testem Shapiro i Wilka. Zależności dotyczące cech niezależnych mierzalnych o rozkładzie normalnym analizowane były z zastosowaniem testu *t*-Studenta. Analizy zmiennych niemierzalnych dokonano przy użyciu testu χ^2 Pearsona lub testu Fishera. Korelacje pomiędzy parametrami przeprowadzono przy użyciu testu korelacji rang Spearmana. Wyniki testów statystycznych uznano za istotne przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Chorzy z gruczolakiem kory nadnercza

Średni czas od pierwszej do ponownej hospitalizacji 29 chorych z gruczolakiem kory nadnercza wynosił 5,9 roku. Adrenalectomię po ustaleniu rozpoznania wykonano u 25 chorych, w tym u 16 kobiet i 9 mężczyzn (średni czas od zabiegu do ponownej oceny klinicznej — 5,85 roku) (tab. I).

Zabiegu adrenalectomii nie przeprowadzono u 4 mężczyzn z powodu przeciwwskazań do leczenia operacyjnego (2 chorych nie zakwalifikowano do zabiegu z powodu niewydolności serca po przebytym zawał serca, 1 chorego z powodu przebytego udaru mózgu, 1 chorego z powodu tętniaka rozwarstwiającego aorty zstępującej).

Spśród 25 osób po adrenalectomii, u 6 osób uzyskano normalizację ciśnienia tętniczego i nie wymagały one dalszego przyjmowania leków hipotensyjnych. U 14 osób w trakcie ponownej hospitalizacji stwierdzono znaczną poprawę kontroli ciśnienia. Wśród nich, 11 osób wymagało mniejszej liczby leków hipotensyjnych niż przed zabiegiem (średnio odpowiednio: 4,3 i 2,7 leków; $p < 0,05$).

U 3 chorych wartości ciśnienia tętniczego w czasie hospitalizacji II nie unormowały się i były porównywalne z wartościami z okresu hospitalizacji I — w grupie tej 1 chora przeżyła zawał serca przed zabiegiem, u 1 chorej dokonał się zawał serca 5 miesięcy po adrenalectomii, natomiast 1 chory przeżył krwotoczny udar mózgu po upływie roku od zabiegu.

U 2 pacjentów stwierdzono wyższe wartości ciśnienia tętniczego w porównaniu z hospitalizacją I — obydwój chorzy przeżyli zawał serca, odpowiednio 1 rok i 2 lata po zabiegu adrenalectomii.

Należy podkreślić, że przy porównywaniu wartości ciśnienia tętniczego z obydwu hospitalizacji opie-

Tabela I. Charakterystyka kliniczna chorych z gruczolakiem kory nadnercza i z przerostem kory nadnercza (hospitalizacja I)
Table I. Clinical characteristics of patients with APA and with IHA (hospitalization I)

	Przerost kory nadnercza	Gruczolak kory nadnercza	Znamierność statystyczna
Liczba chorych	29	25	—
Średni wiek chorych (lata)	47,4 ± 12,1	52,2 ± 12,6	$p < 0,05$
Kobiety	16	11	$p < 0,05$
Znany czas trwania nadciśnienia (lata)	8,6 ± 6,8	9,8 ± 8,1	NS
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	26,5 ± 4,7	26,3 ± 3,3	NS
Wskaźnik masy ciała: kobiety [kg/m ²]	26,9 ± 3,2	27,5 ± 4,4	NS
Wskaźnik masy ciała: mężczyźni [kg/m ²]	25,6 ± 5,4	25,1 ± 3,4	NS

rano się na wynikach pomiarów klinicznych ze względu na to, że podczas I hospitalizacji nie przeprowadzono całodobowej rejestracji automatycznej.

U 5 osób stwierdzano kliniczne objawy choroby wieńcowej przed adrenalektomią; 2 osoby spośród nich przeżyły zawał serca. Po zabiegu zawał serca dokonał się u 3 osób. U 2 kolejnych osób wystąpiły objawy kliniczne niestabilnej choroby wieńcowej.

Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca w okresie przed adrenalektomią rozpoznano u 2 chorych. U 3 pacjentów napadowe migotanie przedsionków wystąpiło po raz pierwszy po adrenalektomii; u 2 z nich epizody migotania przedsionków poprzedzał zawał serca.

U 1 chorego po adrenalektomii stwierdzono utrzymującą się hipokaliemię. W badaniach hormonalnych wykazano u niego cechy pierwotnego hiperaldosteronizmu, a w badaniach obrazowych stwierdzono gruczolak w obrębie drugiego nadnercza.

Stężenie potasu, aldosteronu w krwi, wydalanie aldosteronu z moczem oraz aktywność reninowa osocza u pozostałych chorych po adrenalektomii były prawidłowe.

W badaniu echokardiograficznym, wykonanym w trakcie ponownej hospitalizacji, u chorych poddanych adrenalektomii stwierdzono istotne zmniejszenie masy lewej komory oraz zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory serca. Wartości innych parametrów istotnie się nie zmieniły. Zarówno średnie wartości frakcji wyrzutowej, jak i szerokości lewego przedsionka pozostały bez istotnych zmian w porównaniu z wynikami uzyskanymi w czasie pierwszego badania (tab. II i III).

W ponownej ocenie chorych stwierdzono znaczącą statystycznie korelację pomiędzy średnimi wartościami skurczowego ciśnienia tętniczego w ciągu dnia oraz w nocy a wskaźnikiem masy lewej komory serca. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy wskaźnikiem masy lewej komory serca a wartościami ciśnienia rozkurczowego oraz wybranymi parametrami biochemicznymi.

U 4 chorych z gruczolakiem kory nadnercza, leczonych zachowawczo, w badaniu echokardiograficznym stwierdzono nasilenie cech przerostu lewej komory, powiększenie wymiaru lewego przedsionka oraz wzrost wskaźnika masy lewej komory serca. Mała liczebność powyższej grupy chorych nie pozwoliła na pełną analizę statystyczną uzyskanych wyników.

Chorzy z przerostem kory nadnerczy

Średni czas od momentu ustalenia rozpoznania do ponownej oceny klinicznej u 25 chorych z przerostem kory nadnerczy wynosił 4,5 roku. Średnie wartości ciśnienia tętniczego u chorych z przerostem kory nadnerczy, stwierdzone w trakcie ponownej hospitalizacji, były niższe w porównaniu z wartościami ciśnienia, stwierdzonymi uprzednio w Klinice Nadciśnienia Tętniczego w czasie przeprowadzania badań diagnostycznych. Wszyscy chorzy przyjmowali leki hipotensyjne — w tym spironolakton, który włączono po ustaleniu rozpoznania (w średniej dawce 37 mg/d.).

U 15 chorych w trakcie leczenia wykazano zadowalający efekt hipotensyjny, przy czym u 5 z nich po włączeniu spironolaktonu obniżyły się średnie war-

Tabela II. Wybrane parametry biochemiczne chorych w czasie hospitalizacji I i II

Table II. Biochemical parameters in patients with PA (hospitalization I and II)

	Gruczolak kory nadnercza (n = 24)	Przerost kory nadnerczy (n = 25)	Znamiennosc statystyczna
Stężenie potasu w surowicy [mmol/l]	3,05 ± 0,6	3,21 ± 0,5	NS
Stężenie kreatyniny w surowicy [μ mol/l]	83,91 ± 12,9	89,9 ± 17,1	NS
PRA	0,15 ± 0,11	0,15 ± 0,14	NS
— pozycja leżąca [ng/ml × h]			
Stężenie aldosteronu — pozycja leżąca [ng/dl]	50,3 ± 29,0	30,5 ± 14,7	p = 0,001
Stosunek aldosteron/PRA — pozycja leżąca	383,6 ± 233,3	252,2 ± 153,4	p < 0,05
PRA	0,24 ± 0,34	0,29 ± 0,5	NS
— po pionizacji [ng/ml × h]			
Stężenie aldosteronu — po pionizacji [ng/dl]	62,4 ± 23,4	59,2 ± 24,6	NS
Stosunek aldosteron/PRA — po pionizacji	500,9 ± 330,9	445,5 ± 271,2	NS
Dobowe wydalanie aldosteronu z moczem [μ g/doba]	73,3 ± 15,3	67,4 ± 18,8	NS

PRA (plasma renin activity) — aktywność reninowa osocza

Tabela III. Charakterystyka kliniczna chorych z gruczolakiem kory nadnercza i z przerostem kory nadnerczy (hospitalizacja II)
Table III. Clinical characteristics of patients with APA and with IHA (hospitalization II)

	Gruczolak kory nadnercza (n = 24)	Przerost kory nadnerczy (n = 25)	Znamiennosc statystyczna
Liczba chorych	29	25	—
Średni wiek chorych (lata)	54,9 ± 11	56,7 ± 9,6	NS
Kobiety	16	11	NS
Znany czas trwania nadciśnienia (lata)	16,3 ± 8,0	16,4 ± 8,6	NS
Wskaźnik masy ciała [kg/m ²]	28,5 ± 5,6	29,2 ± 4,1	NS
Wskaźnik masy ciała — kobiety [kg/m ²]	29,5 ± 4,2	29,8 ± 5,6	NS
Wskaźnik masy ciała — mężczyźni [kg/m ²]	28,1 ± 12,5	27,8 ± 16,5	NS
Średni czas od obserwacji (lata)	5,9 ± 3,5	4,5 ± 2,7	NS

tości ciśnienia tętniczego, co umożliwiło zmniejszenie liczby innych leków hipotensyjnych. W porównaniu z hospitalizacją I u 6 chorych stwierdzono podobne wartości ciśnienia, natomiast u kolejnych 4 chorych były one wyższe, mimo stosowania kilku leków hipotensyjnych.

U 3 chorych przed rozpoznaniem przerostu kory nadnerczy stwierdzano objawy choroby wieńcowej — 1 chory przeżył zawał serca. W okresie od ustalenia rozpoznania przerostu kory nadnerczy do ponownej hospitalizacji kolejny chory przeżył zawał serca. Do momentu rozpoznania przerostu kory nadnerczy u 3 osób stwierdzono migotanie przedsionków (w tym u 2 osób utrwalone). Po ustaleniu rozpoznania u 1 chorego zaobserwowano napadowe migotanie przedsionków.

Przed rozpoznaniem przerostu kory nadnerczy u 3 mężczyzn implantowano układ stymulujący. W jednym wypadku konieczne było wszczęcie stymulatora z powodu objawowej bradykardii, natomiast u 2 pozostałych — z powodu zaburzeń przewodnictwa przedsionkowo-komorowego. W okresie od rozpoznania do ponownej hospitalizacji stymulator implantowano u 1 chorego z powodu napadowego bloku II stopnia oraz u 1 chorego po ablacji łącza przedsionkowo-komorowego, z powodu nawracających napadów migotania przedsionków z szybką częstością komór.

W badaniu echokardiograficznym, wykonanym podczas ponownej hospitalizacji, stwierdzono istotne różnice w porównaniu z pierwszym badaniem pod względem wartości indeksu masy lewej komory serca. Średnia wielkość jam serca, jak i średnia frakcja wyrzutowa lewej komory nie odbiegały znacząco od siebie w dwóch kolejnych pomiarach (tab. II i III).

Porównanie wyników badań laboratoryjnych i obrazowych chorych z przerostem kory nadnerczy i z gruczolakiem kory nadnercza

W chwili rozpoznania stężenie potasu w krwi u chorych z gruczolakiem oraz z przerostem kory nadnerczy było porównywalne. Wykazano natomiast, że około 10% spośród wszystkich chorych (w tym 8,1% chorych z gruczolakiem i 12% z przerostem) charakteryzowało się normokaliemią (stężenie potasu powyżej 4,0 mmol/l). Ponadto stwierdzono znamienne wyższe stężenie aldosteronu w krwi u chorych z gruczolakiem kory nadnercza w porównaniu z chorymi z przerostem kory nadnerczy.

Wykazano także istotne różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do wartości współczynnika stężenie aldosteronu/aktywność reninowa osocza. Współczynnik ten był wyższy u chorych z gruczolakiem niż u chorych z przerostem kory nadnercza. Stwierdzono natomiast, że u chorych z gruczolakiem wzrost wartości współczynnika w czasie testu pionizacyjnego był znacząco mniejszy niż u chorych z przerostem kory nadnerczy.

U chorych w toku hospitalizacji II przeprowadzono całodobową, automatyczną rejestrację ciśnienia tętniczego. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że chorzy po adrenalektomii charakteryzowali się lepszą kontrolą ciśnienia tętniczego niż osoby z przerostem kory nadnerczy. Istotne statystycznie różnice dotyczyły ciśnienia rozkurczowego (tab. IV).

W pierwszym badaniu echokardiograficznym stwierdzono, że obie badane grupy charakteryzowały się podobną wielkością lewego przedsionka, frakcją wyrzutową lewej komory oraz masą i wskaźnikiem masy lewej komory. W drugim badaniu wykazano natomiast istotnie mniejszą masę lewej ko-

Tabela IV. Wartości ciśnienia tętniczego w automatycznej rejestracji (hospitalizacja II)**Table IV.** Blood pressure in ABPM (hospitalization II)

	Gruczolak kory nadnercza	Przerost kory nadnerczy	Znamiennosc statystyczna
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]			
Cała doba	119,7 ± 13,8	124,6 ± 17,1	NS
6.00–22.00	123,5 ± 13,6	129,5 ± 18,5	NS
22.00–6.00	113,1 ± 15,8	115,7 ± 16,5	NS
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]			
Cała doba	77,43 ± 10,03	96,64 ± 12,55	p < 0,05
6.00–22.00	81,73 ± 9,88	100,43 ± 14,25	p < 0,05
22.00–6.00	84,79 ± 11,79	88,02 ± 11,67	NS

Tabela V. Porównanie parametrów echokardiograficznych chorych z gruczolakiem kory nadnercza i z przerostem kory nadnerczy (hospitalizacja I)**Table V.** Echocardiographic parameters in patients with APA and with IHA (hospitalization I)

	Gruczolak kory nadnercza	Przerost kory nadnerczy	Znamiennosc statystyczna
Fracja wyrzutowa lewej komory serca (%)	67,5 ± 11,0	63,5 ± 9	NS
Szerokość lewego przedsionka serca [cm]	3,9 ± 0,4	4,3 ± 0,7	NS
Masa lewej komory serca [g]	250,4 ± 59,7	260,0 ± 79,5	NS
Indeks masy lewej komory [g/m ²]	131,9 ± 30,3	138,7 ± 39,2	NS

Tabela VI. Porównanie parametrów echokardiograficznych i ultrasonograficznych u chorych z gruczolakiem kory nadnercza i z przerostem kory nadnerczy (hospitalizacja II)**Table VI.** Echocardiographic and ultrasonic parameters in patients with APA and with IHA (hospitalization II)

	Gruczolak kory nadnercza	Przerost kory nadnerczy	Znamiennosc statystyczna
Fracja wyrzutowa lewej komory serca (%)	65,6 ± 8,5	63,1 ± 13,2	NS
Szerokość lewego przedsionka serca [cm]	4,1 ± 0,6	4,3 ± 0,7	NS
Masa lewej komory serca [g]	235,4 ± 61,7	260,63 ± 88,21	p < 0,05
Indeks lewej komory serca [g/m ²]	108,6 ± 17,6	119,09 ± 32,91	p < 0,05
Grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej	0,72 ± 0,10	0,85 ± 0,20	p < 0,05

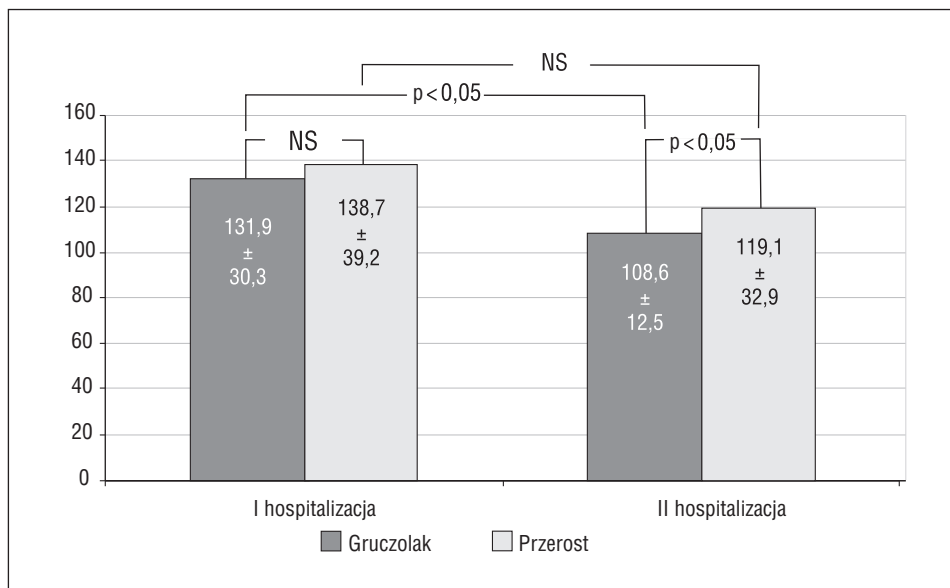
mory oraz niższy wskaźnik masy lewej komory u chorych po adrenalektomii, w porównaniu z chorymi z przerostem kory nadnerczy (tab. V, VI; ryc. 1).

W czasie drugiej hospitalizacji w obydwu grupach chorych dokonano pomiarów grubości błony wewnętrznej i błony środkowej tętnicy szyjnej wspólnej u chorych z obu badanych grup. Stwierdzono, że średnia wartość grubości *intima-media* była znacząco niższa u osób po adrenalektomii niż u osób z przerostem kory nadnerczy. Brak pomiarów kom-

pleksu *intima-media* w trakcie pierwszej hospitalizacji uniemożliwił analizę dynamiki zmian tego parametru (tab. VI).

Dyskusja

W ostatnich latach obserwuje się częstsze rozpoznawanie pierwotnego hiperaldosteronizmu, co tłumaczy się między innymi zastosowaniem w diagno-



Rycina 1. Indeks masy lewej komory serca u chorych z gruczolakiem i z przerostem kory nadnerczy
Figure 1. Left ventricular mass index in patients with APA and with IHA

stycie wskaźnika aldosteron/aktywność reninowa osocza [5, 6]. Wykorzystanie tej metody umożliwia bowiem przeprowadzenie badań przesiewowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym, co pozwala na wykrycie mniej zaawansowanych klinicznie przypadków pierwotnego hiperaldosteronizmu. Pierwotny hiperaldosteronizm należy brać pod uwagę jako przyczynę nadciśnienia także u osób z prawidłowym stężeniem potasu w surowicy krwi.

W obecnej pracy u około 10% chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem stwierdzono stężenie potasu we krwi mieszczące się w granicach normy. Przedstawiane w piśmiennictwie wyniki badań wydają się potwierdzać, że znaczna część przypadków pierwotnego hiperaldosteronizmu może dotyczyć osób z normokaliemią.

Badania Stowassera i wsp. opublikowane w 2003 roku wykazały stężenie potasu poniżej 3,5 mmol/l u 13% chorych z rozpoznaniem pierwotnym hiperaldosteronizmem; warto zauważyć, że we wszystkich przypadkach przebiegających z hipokaliemią rozpoznano gruczolak kory nadnercza, natomiast wszyscy chorzy z przerostem kory nadnerczy charakteryzowali się prawidłowym stężeniem potasu w krwi [7].

W dwóch opracowaniach dużych grup chorych z rozpoznaniem pierwotnego hiperaldosteronizmu wykazano normokaliemię u ponad połowy chorych: w badaniach Rossiego i wsp. w 60,6% przypadków, natomiast w badaniach Loh i wsp. — w 62% przypadków [8–10].

W opinii wielu autorów diagnostyka w kierunku hiperaldosteronizmu nie może ograniczać się jedynie do osób ze stwierdzonymi zaburzeniami elektrolitowymi [7].

W ostatnim czasie pojawiają się doniesienia o częstym występowaniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z pierwotnym hiperaldosteronizmem. W badaniach własnych podczas pierwszej hospitalizacji cukrzyca występowała u 5% chorych, natomiast upośledzona tolerancja glukozy u kolejnych 7% chorych. U chorych po adrenalektomii nastąpiła poprawa kontroli glikemii na czczo, czego nie obserwowano w grupie chorych z przerostem kory nadnerczy.

Obserwacje te potwierdzają wyniki uzyskane przez Fallo i wsp., którzy u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem stwierdzili blisko dwukrotnie wyższą częstość nieprawidłowego stężenia glukozy w krwi na czczo, w porównaniu z chorymi z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym [11]. Związek pierwotnego hiperaldosteronizmu z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej nie jest w pełni poznany. Trudno wytłumaczyć brak poprawy kontroli glikemii u osób z przerostem kory nadnerczy. Niektórzy autorzy sugerują, że podawanie spironolaktonu nie prowadzi do zahamowania niekorzystnego działania aldosteronu na procesy przemiany węglowodanowej.

W ocenie wywiadu chorobowego przeprowadzonego w obecnej pracy zwraca uwagę stosunkowo częste występowanie chorób sercowo-naczyniowych wśród chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem. W analizowanym materiale 20% chorych przebyło zawał serca lub zabieg angioplastyki wieńcowej, natomiast 5% przebyło udar mózgu.

Częstość powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu różni się

w ocenie poszczególnych autorów. Badania Beevera i wsp. wskazują, że 25% chorych w chwili rozpoznania pierwotnego hiperaldosteronizmu przeżyło zawał serca lub udar mózgu [12]. Z kolei Young i wsp. stwierdzili, że u 14% chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem występowały w przeszłości epizody sercowo-naczyniowe [13]. Wysoką częstość choroby wieńcowej w grupach chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem potwierdzają badania Stowassera i wsp. oraz Rossiego i wsp. [7, 8]. Nishimura i wsp. w badaniach przeprowadzonych wśród chorych z gruczolakiem kory nadnercza stwierdzili dużą częstość udarów mózgu, sięgającą 31% [14].

Godne uwagi jest stwierdzenie częstego występowania w grupie chorych, objętych obecnymi badaniami, zaburzeń rytmu serca oraz objawów uszkodzenia układu bódźco-przewodzącego serca. U 20% chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem rozpoznano migotanie przedsionków, natomiast 10% chorych wymagało implantacji układu stymulującego serce.

Dotychczas nie określono jednoznacznie roli układu renina-angiotensyna-aldosteron w powstawaniu i nawrotach nadkomorowych zaburzeń rytmu, choć wiele wskazuje, że jego zwiększona aktywność znacznie podnosi ryzyko migotania przedsionków. Nadkomorowe zaburzenia rytmu oraz zaburzenia przewodzenia serca mogą być wynikiem zaburzeń elektrolitowych, a także postępującego włóknienia mięśnia sercowego.

W badaniach prowadzonych wśród chorych z niewydolnością serca, po zawale serca oraz z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron przez podawanie inhibitora konwertazy angiotensyny lub antagonisty receptora angiotensyny II wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka nadkomorowych zaburzeń rytmu [15]. Z kolei zastosowanie antagonisty aldosteronu — eplerenonu u osób z upośledzoną funkcją lewej komory po zawale serca prowadziło do obniżenia ryzyka wystąpienia migotania przedsionków [16]. Należy jednak zachować dużą ostrożność przy odnoszeniu powyższych wyników do chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem.

W pierwszym badaniu echokardiograficznym stwierdzono częste występowanie przerostu mięśnia serca, zarówno w grupie chorych z gruczolakiem jak z przerostem kory nadnerczy. Na podstawie kryteriów zawartych w zaleceniach ESH/ESC z 2003 roku częstość przerostu masy lewej komory oszacowano na 60%. Kolejna ocena echokardiograficzna chorych z tej grupy wykazała obniżenie wskaźnika masy lewej komory serca u osób poddanych adrenalektomii. Zaobserwowane zmiany omawianego wskaźnika u osób z przerostem kory nadnerczy nie osiągnęły znamienności statystycznej.

Powstaje pytanie, czy obserwowane zmiany w obrębie mięśnia lewej komory są wywołane podwyższonym ciśnieniem tętniczym, czy też mają związek z działaniem aldosteronu [17]. Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych przemawiają za wpływem aldosteronu na przerost mięśnia sercowego, niezależnym od jego efektu hipertensyjnego.

Rossi i wsp. wykonali badania echokardiograficzne u chorych z gruczolakiem kory nadnercza oraz u chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym; obie badane grupy nie różniły się pod względem wieku, średnich wartości ciśnienia tętniczego oraz czasu trwania nadciśnienia [18]. U chorych z gruczolakiem stwierdzono znamienne większą grubość ściany lewej komory, większą masę lewej komory oraz upośledzone wskaźniki wczesnorozkurczowego napełnienia lewej komory w porównaniu z osobami z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Stowasser i wsp. w badaniach echokardiograficznych, wykonanych u osób z rodzinnym hiperaldosteronizmem typu I i z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, stwierdzili cechy przerostu mięśnia sercowego, w porównaniu z grupą kontrolną, dobraną pod względem wieku i wartości ciśnienia tętniczego [19].

W przeciwieństwie do wyników niniejszej pracy, Kuch-Wocial i wsp. zaobserwowali obniżenie wskaźnika masy lewej komory zarówno u chorych po adrenalektomii z powodu gruczolaka, jak i u chorych z przerostem kory nadnerczy przyjmujących spironolakton [20]. Należy jednak zauważyć, że czas obserwacji chorych był dłuższy (średnio ok. 9 lat), a jednocześnie średnia wieku badanych chorych z przerostem kory nadnerczy — niższa (średnio ok. 48,5 roku). Nie można wykluczyć, że wydłużenie czasu obserwacji pomiędzy kolejnymi badaniami echokardiograficznymi w obecnej pracy mogłoby ujawnić istotne zmniejszenie wskaźnika masy lewej komory nie tylko u chorych z gruczolakiem, lecz także u chorych z przerostem kory nadnerczy.

Wśród przyczyn odpowiedzialnych za rozwój przerostu lewej komory serca w przebiegu pierwotnego hiperaldosteronizmu należy brać pod uwagę wzmożoną aktywność układu współczulnego. Wocial i wsp. stwierdzili u chorych z gruczolakiem kory nadnercza zwiększone wydzielanie adrenaliny, powracające do wartości prawidłowych po zabiegu adrenalektomii [21]. Weber i wsp. wykazali, że aldosteron zwiększa naczynioskurczowe działanie noradrenaliny na izolowane naczynia tętnicze pochodzące od szczurów; autorzy stwierdzili także, że pod wpływem aldosteronu zmniejsza się pozaneuronalny wychwyty zwrotny noradrenaliny [22]. Barr i wsp. wykazali, zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i w badaniach klinicznych prowadzonych wśród chorych

z niewydolnością serca, że aldosteron zmniejsza wychwyty adrenaliny w sercu, przy czym zjawisko to hamowane jest pod wpływem spironolaktonu. Stwierdzono ponadto, że obniżony wychwyty katecholamin w mięśniu serca jest silnym, niezależnym wskaźnikiem rokowniczym u chorych z niewydolnością serca, lepiej korelującym ze zwiększonym ryzykiem zgonu niż stężenie katecholamin w krwi obwodowej [23].

Zarówno leczenie chirurgiczne chorych z gruczolakami, jak i terapia farmakologiczna chorych z przerostem kory nadnerczy wiązały się ze znaczącym obniżeniem średnich wartości ciśnienia tętniczego. Należy jednak podkreślić, że po zabiegu adrenalectomii nie u wszystkich chorych nastąpiła normalizacja ciśnienia. Ocena chorych po adrenalectomii wykazała, że odstawięcie leków hipotensyjnych możliwe było u 17% chorych po upływie średnio 5,9 roku od zabiegu.

W piśmiennictwie podkreślany jest związek pomiędzy czasem trwania choroby oraz wiekiem chorych z gruczolakiem kory nadnerczy a brakiem normalizacji ciśnienia tętniczego po zabiegu [24]. Kaplan wyraża opinię, że wiek powyżej 45 roku życia oraz dłuższy niż 5 lat okres utrzymywania się podwyższonych wartości ciśnienia pozwalają przypuszczać, iż po zabiegu adrenalectomii nie uzyska się normalizacji ciśnienia [25]. Z kolei Shenker zaobserwował, że 64% chorych po adrenalectomii w dalszym ciągu musiało przyjmować leki hipotensyjne [26]. W obecnej pracy również stwierdzono, że im bardziej zaawansowany był wiek chorego poddane adrenalectomii, tym większe istniało prawdopodobieństwo braku efektu hipotensyjnego po zabiegu. Średnia wieku chorych w chwili wykonywania zabiegu, u których nastąpiła długotrwała normalizacja ciśnienia po adrenalectomii, wynosiła 41,8 roku; średnia wieku chorych w dalszym ciągu wymagających leczenia hipotensyjnego, u których uzyskano poprawę kontroli ciśnienia, wynosiła 51,4 roku; natomiast średnia wieku chorych bez poprawy w czasie ponownej obserwacji wynosiła 53,3 roku.

Leczenie farmakologiczne chorych z rozpoznaniem przerostem kory nadnerczy opierało się na podawaniu spironolaktonu. Stosowanie tego leku prowadziło do normalizacji stężenia potasu w krwi, nie wiązało się natomiast z pełną kontrolą ciśnienia tętniczego, co powodowało konieczność podawania także innych leków hipotensyjnych.

W badanej grupie, u żadnego z chorych nie odstawięto spironolaktonu, jakkolwiek u 30% mężczyzn stwierdzono ginekomastię, której nasilenie pozostawało w związku z dawką leku. W piśmiennictwie częstość działań niepożądanych spironolaktonu oceniana jest na 10–50%, w zależności od dawki i czasu stosowania leku [27].

Ograniczeniem pracy był jej retrospektywny charakter. Trzeba jednak podkreślić, że wykorzystanie danych retrospektywnych umożliwiło ocenę stosunkowo dużej grupy chorych. Szczegółowa analiza obrazu klinicznego oraz wyników leczenia pozwoliła na uzyskanie ważnych danych odnośnie aspektów klinicznych tej coraz częściej rozpoznawanej wtórnej postaci nadciśnienia tętniczego.

Wnioski

1. Ocena stężenia aldosteronu w surowicy krwi u chorych z gruczolakiem kory nadnerczy i z przerostem kory nadnerczy wskazuje na różny stopień aktywności hormonalnej w zależności od postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu.

2. Zastosowane leczenie przyczynowe (adrenalectomia u chorych z gruczolakiem nadnercza i leczenie zachowawcze z użyciem antagonisty receptora aldosteronu — spironolaktonu u chorych z przerostem kory nadnerczy) prowadzi u znacznego odsetka chorych w długoterminowej obserwacji do normalizacji lub do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

3. Zarówno u chorych po adrenalectomii z powodu gruczolaka, jak i u chorych z przerostem kory nadnerczy leczonych farmakologicznie, wykazano korelację pomiędzy średnimi wartościami ciśnienia skurczowego a wartością wskaźnika masy lewej komory. Sugeruje to związek pomiędzy ciśnieniem skurczowym a rozwojem powikłań narządowych w tej postaci wtórnego nadciśnienia tętniczego.

4. Istotne obniżenie wskaźnika masy lewej komory serca u chorych z gruczolakiem kory nadnercza po przebytej adrenalectomii w odległej obserwacji może wskazywać na niekorzystny wpływ nadmiaru aldosteronu na mięsień sercowy.

5. Brak zmian wskaźnika masy lewej komory serca u chorych z przerostem kory nadnerczy może wskazywać, że blokada receptora aldosteronu przy użyciu spironolaktonu w mniejszym stopniu przyczynia się do regresji przerostu mięśnia sercowego.

Streszczenie

Wstęp Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań doświadczalnych i klinicznych wskazują na niekorzystny wpływ aldosteronu na układ sercowo-naczyniowy. Jak dotychczas, istnieje jednak niewiele prac oceniających odległe efekty leczenia chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem; rzadko także porównywano wyniki leczenia chorych z jego dwiema

najczęstszymi postaciami. Celem pracy była charakterystyka kliniczna i biochemiczna chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii oraz ocena zmian parametrów biochemicznych, echokardiograficznych i ultrasonograficznych pod wpływem leczenia.

Materiał i metody Badania przeprowadzono łącznie wśród 62 chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem, hospitalizowanych w Klinice Nadciśnienia Tętniczego w latach 1990–2005, u których dokonano oceny klinicznej, biochemicznej i echokardiograficznej. Powtórnej oceny dokonano na podstawie danych, uzyskanych podczas kontrolnej hospitalizacji chorych w Klinice w latach 2001–2005.

Wyniki Stwierdzono, że zarówno leczenie chirurgiczne chorych z gruczolakiem nadnercza, jak i leczenie zachowawcze z zastosowaniem antagonisty receptora aldosteronu — spironolaktonu chorych z przerostem kory nadnerczy prowadziło do poprawy kontroli ciśnienia tętniczego. W odległej obserwacji wartości skurczowego ciśnienia tętniczego w obu grupach były porównywalne, natomiast ciśnienie rozkurczowe było istotnie niższe w grupie chorych poddanych adrenalectomii z powodu gruczolaka niż u chorych z przerostem kory nadnerczy.

Wnioski W odległej obserwacji wykazano, że wskaźnik masy lewej komory serca istotnie obniżył się u chorych z gruczolakiem kory nadnerczy po adrenalectomii, nie stwierdzono natomiast korzystnych zmian tego wskaźnika u chorych z przerostem kory nadnerczy. Zarówno u chorych z gruczolakiem kory nadnerczy, jak i u chorych z przerostem kory nadnerczy wykazano korelację pomiędzy średnimi wartościami ciśnienia skurczowego a wartością wskaźnika masy lewej komory.

słowa kluczowe: pierwotny hiperaldosteronizm, leczenie, wyniki leczenia

Nadciśnienie Tętnicze 2006, tom 10, nr 5, strony 392–402

Piśmiennictwo

1. Auchus R.J. Aldo is back: recent advances and unresolved controversies in hyperaldosteronism. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; 12: 153–159.
2. Głuszek J. Kliniczne implikacje blokady aldosteronu. *Post. Nauk. Med.* 2004; 17 (4): 43–48.
3. Prejbisz A., Postuła M., Cybulska I. i wsp. Badania biochemiczne i symptomatologia kliniczna w diagnostyce i różnicowaniu postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu. *Kardiolog. Pol.* 2003; 58: 22–26.
4. Fardella C., Pinto M., Mosso L. i wsp. Primary aldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1863–1867.
5. Ignatowska-Świtalska H., Chodakowska J., Januszewicz W. i wsp. Evaluation of plasma aldosterone to plasma renin activity ratio in patients with primary aldosteronism. *J. Hum. Hypertens.* 1997; 11: 373–378.
6. Padfield P. Prevalence and role of raised aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism; a debate on the scientific logic of the use of the ratio in practice. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 422–426.
7. Stowasser M., Gordon R., Gunasekera T. i wsp. High rate of detection of primary aldosteronism, including treatable forms, after „non-selective” screening of hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2003; 21: 2149–2157.
8. Rossi G.P., Sacchetto A., Chiesura-Corona M. i wsp. Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal tomography and magnetic resonance findings: results in 104 consecutive patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 1083–1090.
9. Loh K., Koay E., Khaw M. i wsp. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2854–2859.
10. Mulatero P., Stowasser M., Loh K. i wsp. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 1045–1050.
11. Fallo F., Veglio F., Bertello C. i wsp. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (2): 454–459.
12. Beevers D., Brown J., Ferriss i wsp. Renal abnormalities and vascular complications in primary hyperaldosteronism. Evidence on tertiary hyperaldosteronism. *Q. J. Med.* 1976; 45: 401–410.
13. Young M., Fullerton M., Dillely R., Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1994; 93: 2578–2583.
14. Nishimura M., Uzu T., Fujii T. i wsp. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 2: 261–266.
15. Pitt B., Zannad F., Remme W. i wsp., for the Randomised Aldactone Evaluation Study Investigators: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 709–717.
16. Pitt B., Remme W., Zannad F. i wsp., for Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1309–1321.
17. Goldkorn R., Yurenev A., Blumenfeld J. i wsp. Echocardiographic comparison of left ventricular structure and function in hypertensive patients with primary aldosteronism and essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15: 340–345.
18. Rossi G.P., Di Bello V., Ganzaroli C. i wsp. Excess aldosterone is associated with alterations in myocardial texture in primary aldosteronism. *Hypertension* 2002; 40: 23–27.
19. Stowasser M., Sharman J., Leano R. i wsp. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2005; 90 (9): 5070–5076.
20. Kuch-Wocial A., Pruszczyk P., Kostrubiec M. i wsp. Masa lewej komory u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem leczonych operacyjnie i zachowawczo. *Nadciśnienie Tętnicze* 2004; 2: 89–95.
21. Wocial B., Chodakowska J., Januszewicz W. i wsp. Sympathetic activity in primary aldosteronism and the role of angiotensin II in the release of epinephrine. *J. Hypertens.* 1986; 4: S276–S278.

22. Weber M.A., Purdy R.E. Catecholamine-mediated effects of aldosterone on vascular smooth muscle. *Life Sci.* 1982; 30: 2009–2017.
23. Barr C., Lang C., Hanson J i wsp. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1995; 76: 1259–1265.
24. Feltynowski T., Wocial B., Chodakowska J. i wsp. Ciśnienie tętnicze u chorych po jednostronnej adrenalectomii z powodu gruczołka kory nadnerczy wytwarzającego aldosteron. *Pol. Tyg. Lek.* 1991; 35–36: 649–651.
25. Kaplan N. Primary aldosteronism. W: *Clinical Hypertension*. Williams & Wilkins. Baltimore 2006: 455–479.
26. Shenker Y. Medical treatment of low-renin aldosteronism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1989; 18: 308–313.
27. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A. i wsp. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–165.