

Tomáš Zelinka

III. interní klinika - klinika endokrinologie a metabolismu, 1. LF UK
a VFN, Praha
Centrum pro výzkum, diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze
Komplexní kardiiovaskulární centrum



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**

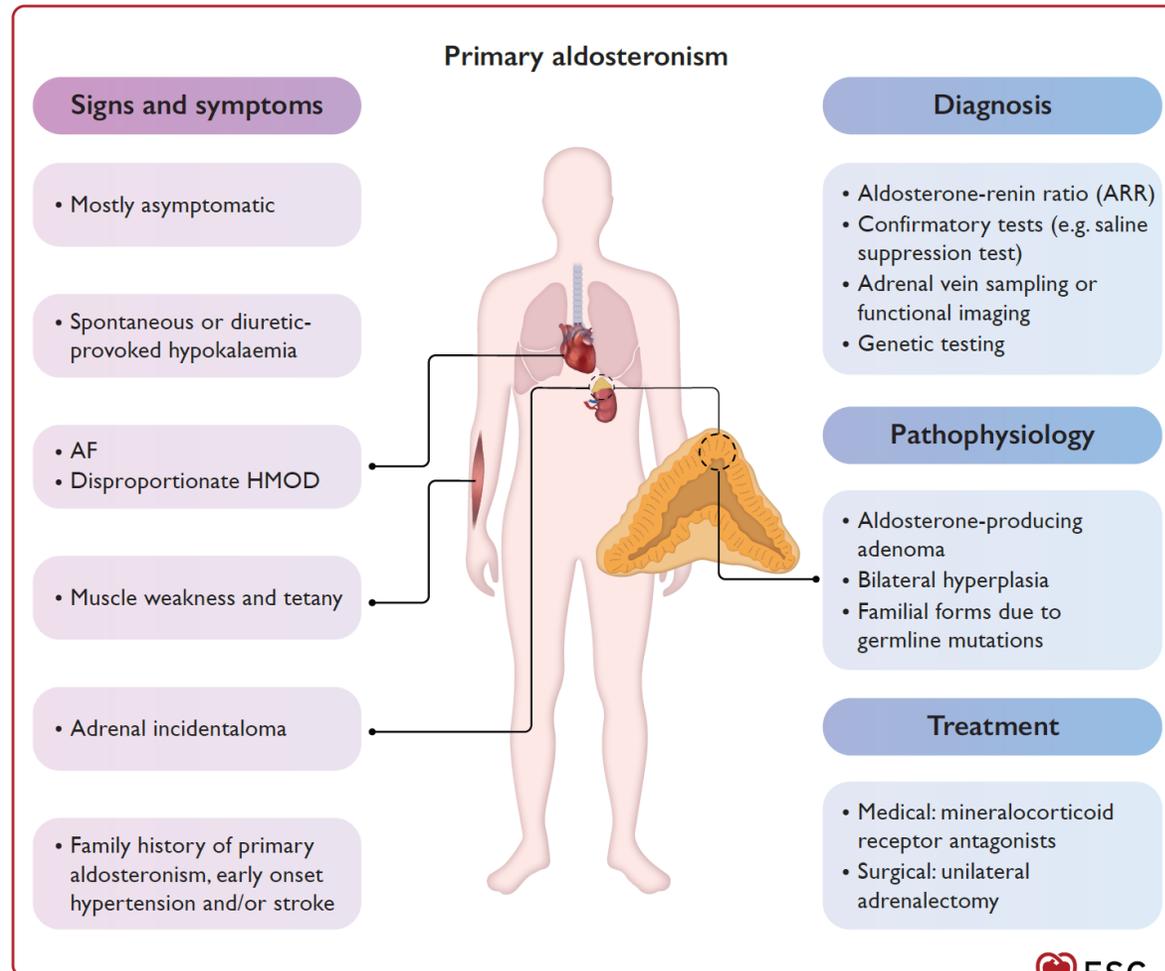


SCREENING PRIMÁRNÍHO HYPERALDOSTERONISMU



Primární hyperaldosteronismus (PA)

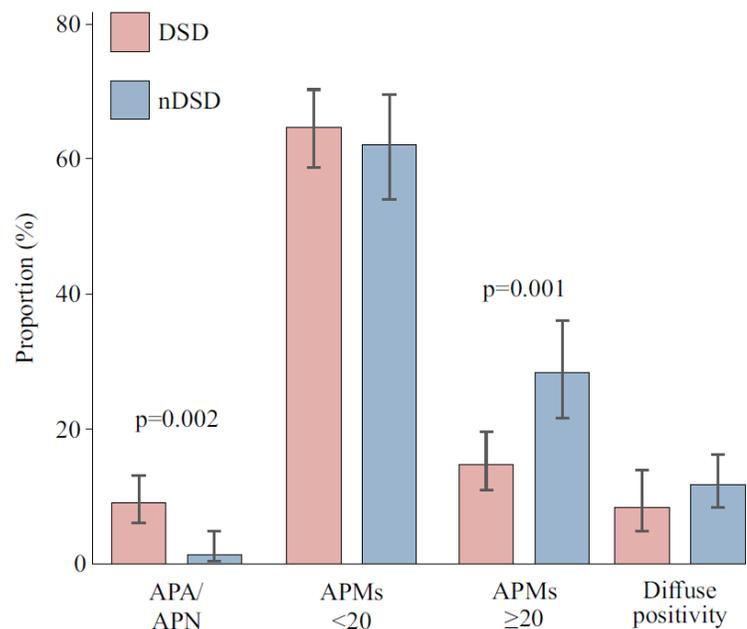
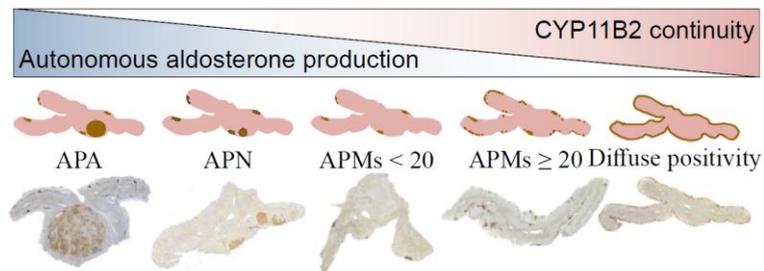
= autonomní sekrece aldosteronu kůrou nadledviny (uni- a bilaterální etiologie)



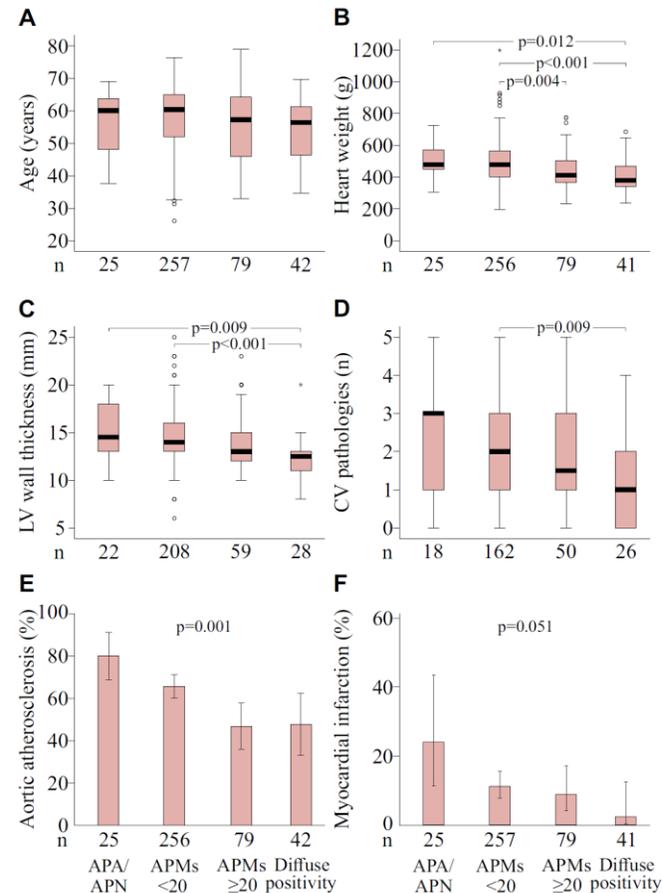
- **Důležitost diagnózy PA** (*Proč?*)
- Prevalence PA (*Kolik?*)
- Screening PA (*Jak?*)

PA a náhlá smrt

Finská studie u 403 u pacientů s náhlou smrtí – 258 s kardiální a 144 s nekardiální (trauma , intoxikace, sebevražda) etiologií



Ylanen A et al. *Lancet Reg Health Eur* 2025;51:101226.



+ 2 FEO ve skupině náhlé smrti

PA a kardiovaskulární mortalita

- data ze švédského zdravotního registru (2419 pacientů s PA mezi 1197-2019)
- neléčení mají 2,5x vyšší riziko úmrtí než kontroly

Table 2. All-Cause and Cause-Specific Mortality in Patients With PA and Controls Matched for Age, Gender, and County of Residence

Outcome	No. (%) of deaths in PA	No. (%) of deaths in controls	Model 1, HR (95% CI)*	P	Model 2, HR (95% CI)†	P value
All-cause mortality	346 (14.3)	2736 (11.3)	1.36 (1.21–1.52)	<0.0001	1.23 (1.10–1.38)	0.0004
Cause-specific mortality‡						
Cardiovascular death	134 (5.5)	851 (3.5)	1.71 (1.43–2.05)	<0.0001	1.57 (1.30–1.89)	<0.0001
Coronary heart disease	49 (2.0)	368 (1.5)	1.43 (1.06–1.92)	0.0199	1.27 (0.93–1.72)	0.1334
Stroke	23 (1.0)	118 (0.5)	2.14 (1.37–3.35)	0.0008	1.85 (1.16–2.93)	0.0094
Other	212 (8.8)	1885 (7.8)	1.20 (1.04–1.38)	0.0121	1.08 (0.94–1.25)	0.2858

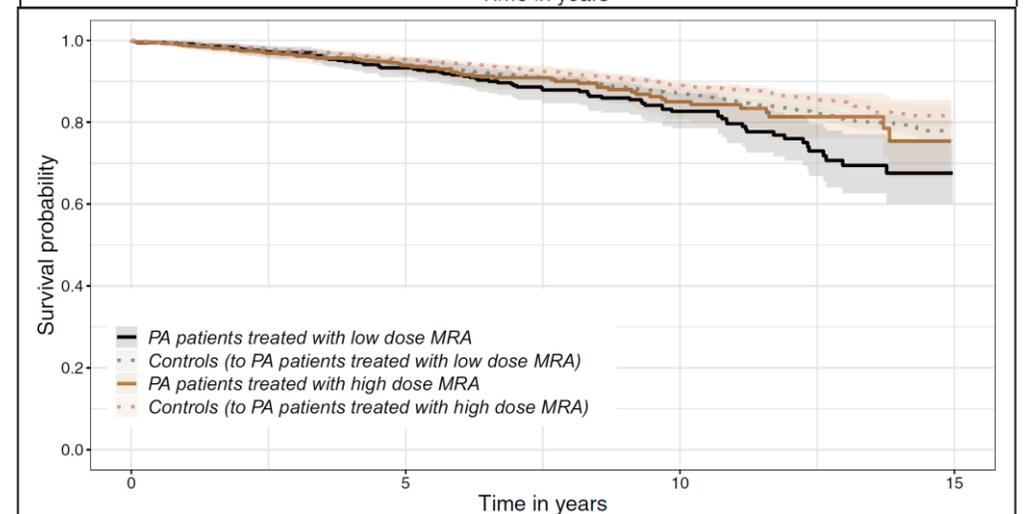
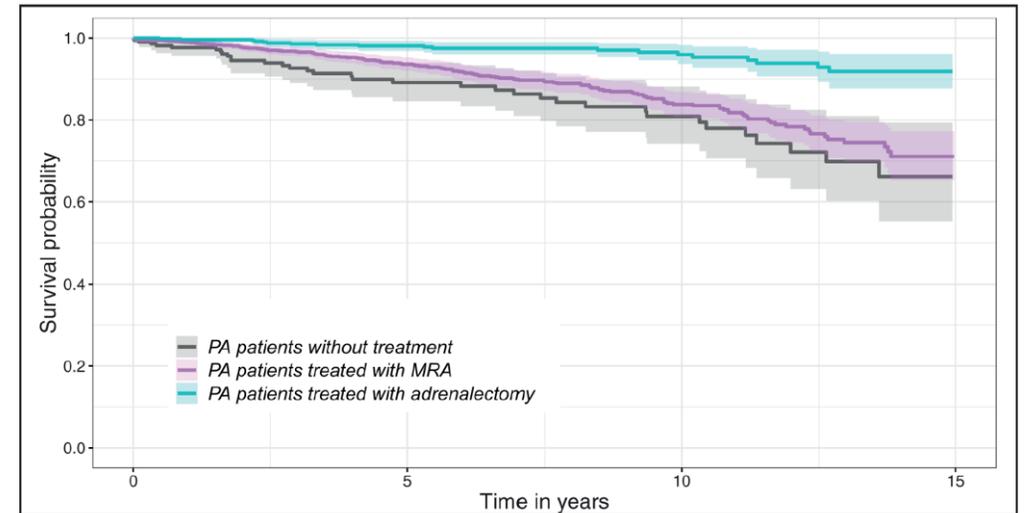
HR indicates hazard ratio; and PA, primary aldosteronism.

*Results after adjustments for age and sex.

†Results after adjustments for age, sex, education, country of birth, income, marital status, and diabetes at baseline.

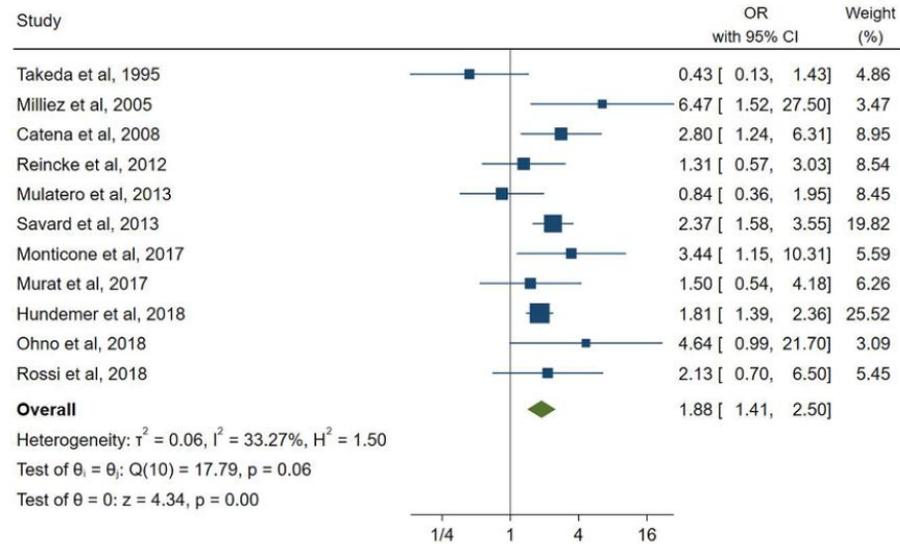
‡Categorization based on the *International Classification of Diseases (ICD-10)* in the Cause of Death Register: cardiovascular death (I10–I99), coronary heart disease (I20–I25), and stroke (I61–I64).

Gkaniatsa E, et al. Hypertension 2023;80:2601-2610.

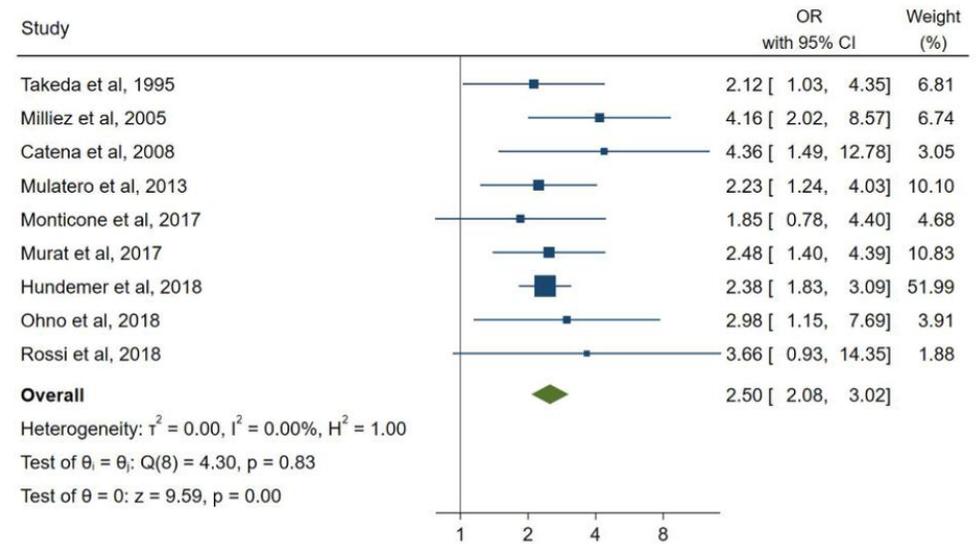


PA a kardiovaskulární morbidita

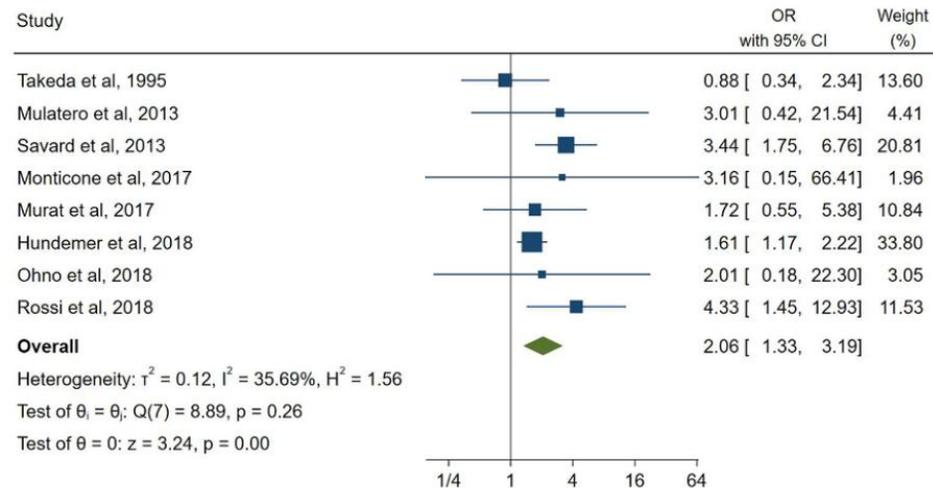
a ICHS



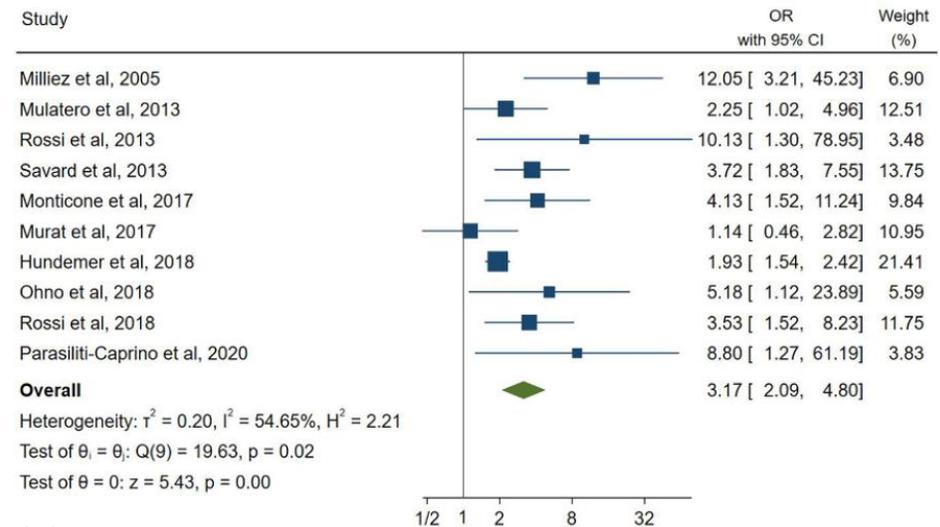
b CMP



c Srdeční selhání



d Fibrilace síní



- Důležitost diagnózy PA (*Proč?*)
- **Prevalence PA (*Kolik?*)**
- Screening PA (*Jak?*)

Prevalence PA I

Variable	Category	Prevalence (95% CI)	Number of Studies	Sample Size	P _Q value	I ²	P _{Egger} value
Total		9.4%(8.3%-10.5%)	42	52741	<0.001	97.1%	<0.001
Gender	Male	10.0% (8.1%-12.0%)	27	7446	<0.001	89.3%	0.03
	Female	8.2%(6.7%-9.7%)	27	7369	<0.001	82.3%	0.01
Study location	Americas	9.7%(7.0%-12.5%)	9	8462	<0.001	93.4%	0.01
	South-East Asia	17.8%(12.5%-23.1%)	1	202			
	Europe	9.6%(7.9%-11.3%)	22	27617	<0.001	96.7%	0.01
	Western Pacific	7.9%(6.2%-9.7%)	10	16460	<0.001	94.4%	0.01
Economic level	High-income countries	9.9%(8.5%-11.2%)	33	41144	<0.001	96.2%	<0.001
	Upper middle-income countries	6.8%(4.5%-9.0%)	8	11395	<0.001	93.7%	0.02
	Lower middle-income countries	17.8%(12.5%-23.1%)	1	202			
Year published	Before 2005	9.5%(7.8%-11.1%)	14	17796	<0.001	92.9%	<0.001
	2005-2009	8.5%(5.3%-11.7%)	8	11912	<0.001	97.7%	0.28
	2010-2014	10.7%(8.2%-13.2%)	11	6597	<0.001	91.0%	0.03
	2015-2019	5.8%(2.5%-9.2%)	3	2163	<0.001	87.6%	0.50
	2020-2022	10.1%(7.0%-13.1%)	6	14273	<0.001	97.3%	0.08

Prevalence PA II

Variable	Category	Prevalence (95% CI)	Number of Studies	Sample Size	P _Q value	I ²	P _{Egger} value
Simple size	100-500	12.8%(10.0%-15.5%)	25	6120	<0.001	93.5%	0.03
	500-999	6.7%(5.5%-8.0%)	2	1523	0.38		
	1000-4999	7.2%(5.9%-8.5%)	11	19561	<0.001	92.6%	0.27
	>5000	5.3%(2.6%-8.0%)	4	25537	<0.001	99.1%	0.16
Study design	Cross-sectional study	4.1%(1.9%-6.2%)	3	668	0.17	44.6%	0.91
	Retrospective study	8.4%(7.3%-9.6%)	18	31822	<0.001	91.9%	<0.001
	Prospective study	10.8%(9.0%-12.5%)	21	20251	<0.001	96.2%	0.01
Sample source	Primary Care	6.8%(5.0%-8.5%)	9	4684	<0.001	80.8%	0.06
	Referral Center	10.0%(8.7%-11.3%)	33	48057	<0.001	96.8%	<0.001
Population	Hypertension	8.3%(7.1%-9.5%)	28	44536	<0.001	96.4%	<0.001
	New diagnosed Hypertension	8.7%(5.5%-11.9%)	6	3937	<0.001	92.7%	0.55
	Resistant Hypertension	15.4%(11.3%-19.5%)	8	4268	<0.001	92.6%	0.03
Hypertension grade	Grade 1	3.1%(1.1%-5.2%)	6	6662	<0.001	92.6%	0.48
	Grade 2	7.3% (3.9%-10.7%)	6	2740	<0.001	88.6%	0.15
	Grade 3	12.5%(6.7%-18.4%)	6	1695	<0.001	88.8%	0.14

CI= confidence interval.

Prevalence PA III

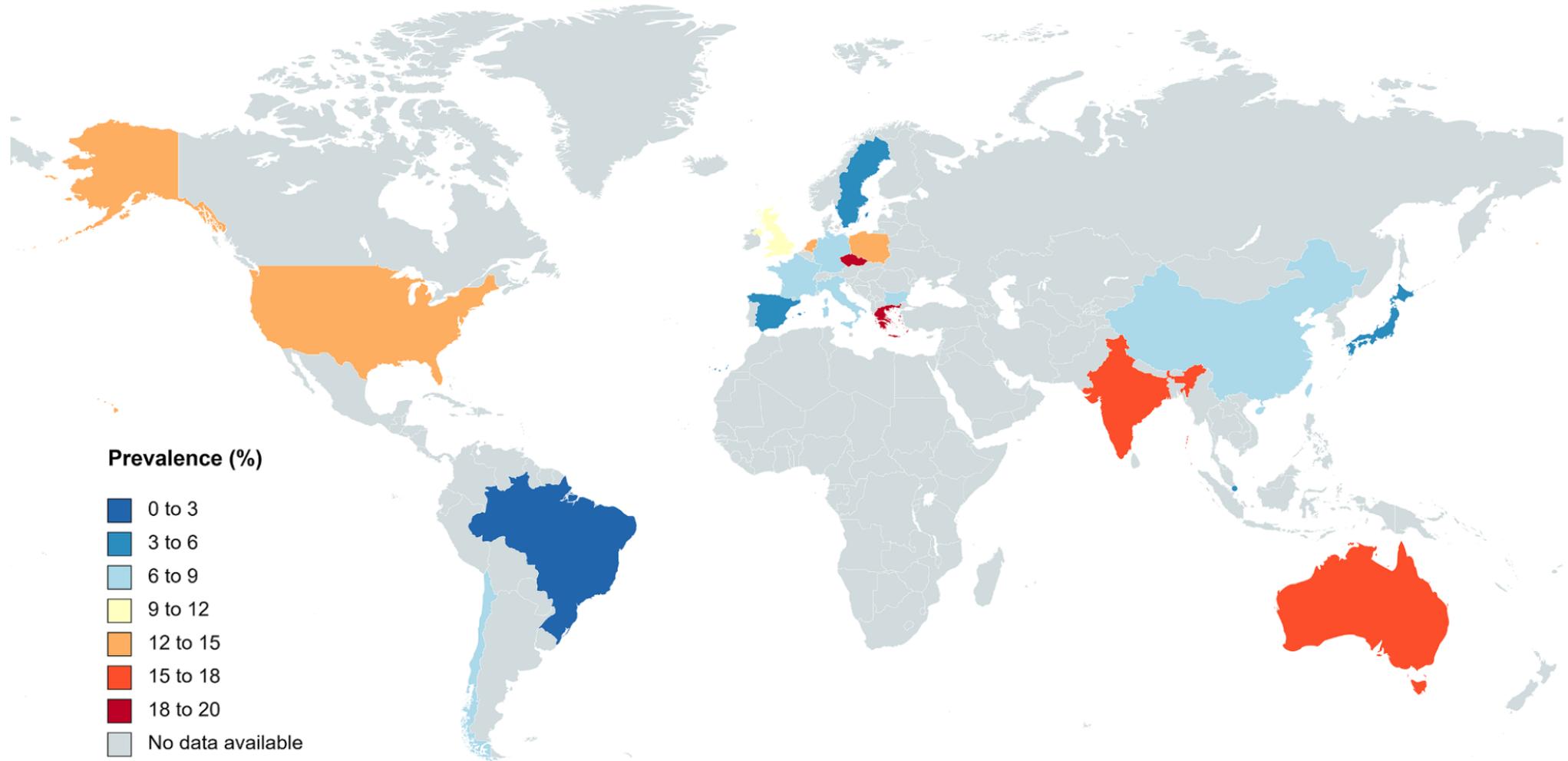
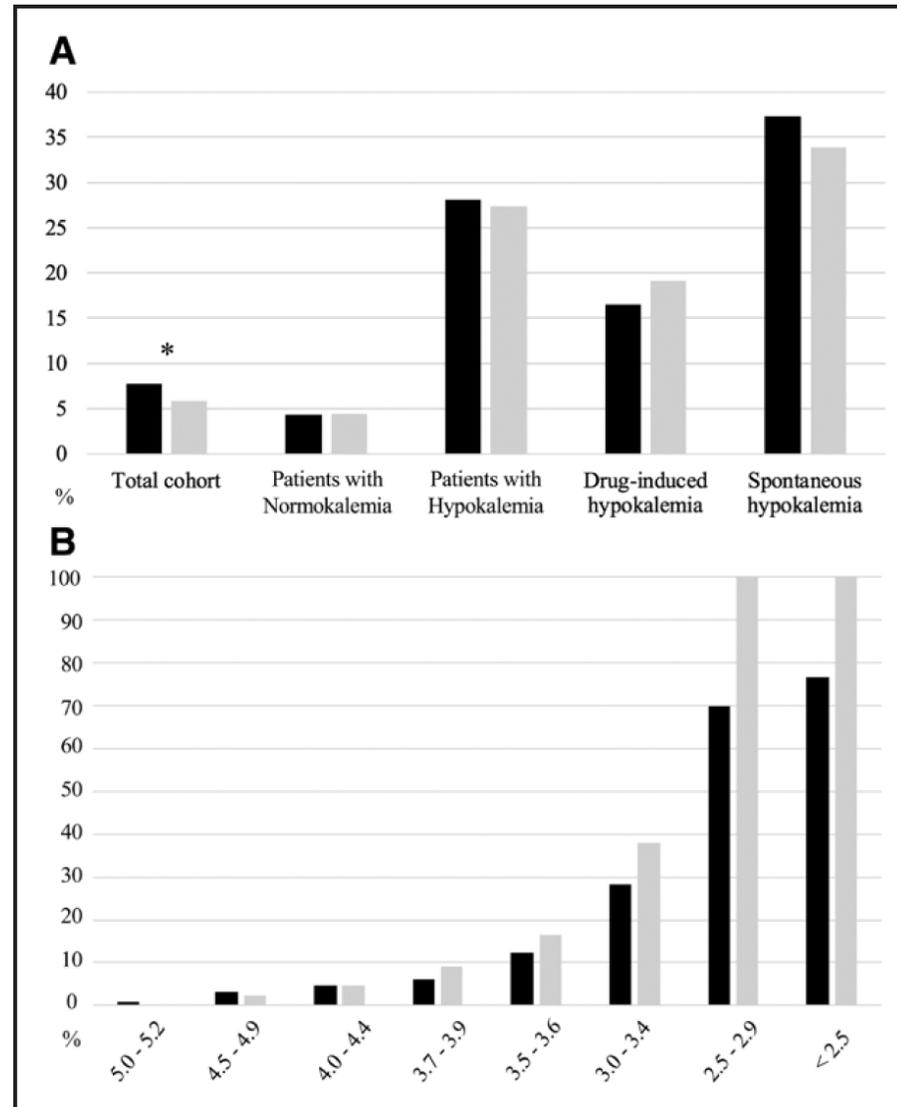


Fig. 2. World map of prevalence of primary aldosteronism by country. For the following countries, data from fewer than 1000 participants were available: Australia, Brazil, Bulgaria, Czech republic, India, Netherlands, Poland, Spain, Sweden, and UK.

PA a hypokalemie



Burrello J et al. Hypertension 2020;75:1025-1033.

Co říká ESC a ESH na screening PA?

Consensus Document

Genetics, prevalence, screening and confirmation of primary aldosteronism: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of The European Society of Hypertension*

Journal of Hypertension 2020, 38:1919–1928

Paolo Mulatero^a, Silvia Monticone^{b,c}, Jaap Deinum^{b,c,d}, Laurence Amar^{d,e}, Aleksander Prejbisz^{f,g}, Maria-Christina Zennaro^{h,i}, Felix Beuschlein^{h,i}, Gian Paolo Rossi^j, Tetsuo Nishikawa^k, Alberto Morganti^l, Teresa Maria Seccia^l, Yen-Hung Lin^m, Francesco Falloⁿ, and Jiri Widimsky^o

Skupina	Doporučení, zda provést screening PA	Komentář
Rezistentní hypertenze/hypertenze 3. stupně	Ano	Prevalence PA stoupá se závažností arteriální hypertenze. U starších pacientů s převažující izolovanou systolickou hypertenzí však screening není nutný
Hypokalemie (spontánní a diuretiky indukovaná)	Ano	Prevalence PA stoupá se závažností hypokalemie: 28% u K ⁺ <3,7 mmol/l a skoro 90% u K ⁺ <2,5 mmol/l
Hypertenze u mladých (<40 let)	Spíše ano	Nejsou k dispozici data, prokazující zvýšenou prevalenci/benefit plošného screeningu u mladých pacientů s hypertenzí. Screening podporuje hypokalemie či závažnější hypertenze
Incidentalom nadledviny	Spíše ano	Prevalence PA je cca 2-5%. Screening podporuje především závažnost arteriální hypertenze nebo hypokalemie.
PA v rodinné anamnéze/časná CMP	Ano	Jen u mladých, prvostupňových příbuzných s hypertenzí
Fibrilace síní	Spíše ano	Vhodný u jinak nevysvětlitelných fibrilací síní (bez strukturálního srdečního onemocnění nebo jiných příčin jako např. hyperthyreosa)
Syndrom obstrukční spánkové apnoe, obezita	Ne	Důvodem pro screening pro PA by měla být hypokalemie/závažnost arteriální hypertenze
Středně těžká hypertenze	Spíše ano	Jen u hůře kompenzovatelné hypertenze
Lehká arteriální hypertenze	Ne	Nejsou zatím k dispozici data, která by podpořila plošných screening PA u lehké hypertenze

CMP, cévní mozková příhoda, PA, primární hyperaldosteronismus.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that patients with hypertension presenting with suggestive signs, symptoms or medical history of secondary hypertension are appropriately screened for secondary hypertension. 312,314,315,323,339	I	B
Screening for primary aldosteronism by renin and aldosterone measurements should be considered in all adults with confirmed hypertension (BP ≥140/90 mmHg). 313,316,323,339	Ila	B

2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension

Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO)

Authors/Task Force Members: John William McEvoy [†], (Chairperson) (Ireland), Cian P. McCarthy [‡], (Task Force Co-ordinator) (United States of America), Rosa Maria Bruno [‡], (Task Force Co-ordinator) (France), Sofie Brouwers [§] (Belgium), Michelle D. Canavan [§] (Ireland), Claudio Ceconi [§] (Italy), Ruxandra Maria Christodorescu [§] (Romania), Stella S. Daskalopoulou [§] (Canada), Charles J. Ferro ¹ (United Kingdom), Eva Gerds [§] (Norway), Henner Hanssen [§] (Switzerland), Julie Harris (United Kingdom), Lucas Lauder [§] (Switzerland/Germany), Richard J. McManus [§] (United Kingdom), Gerard J. Molloy [§] (Ireland), Kazem Rahimi [§] (United Kingdom), Vera Regitz-Zagrosek (Germany), **Gian Paolo Rossi ² (Italy)**, Else Charlotte Sandset ³ (Norway), Bart Scheenaerts (Belgium), Jan A. Staessen [§] (Belgium), Izabella Uchmanowicz [§] (Poland), Maurizio Volterrani [§] (Italy), Rhian M. Touyz [†], (Chairperson) (Canada), and ESC Scientific Document Group

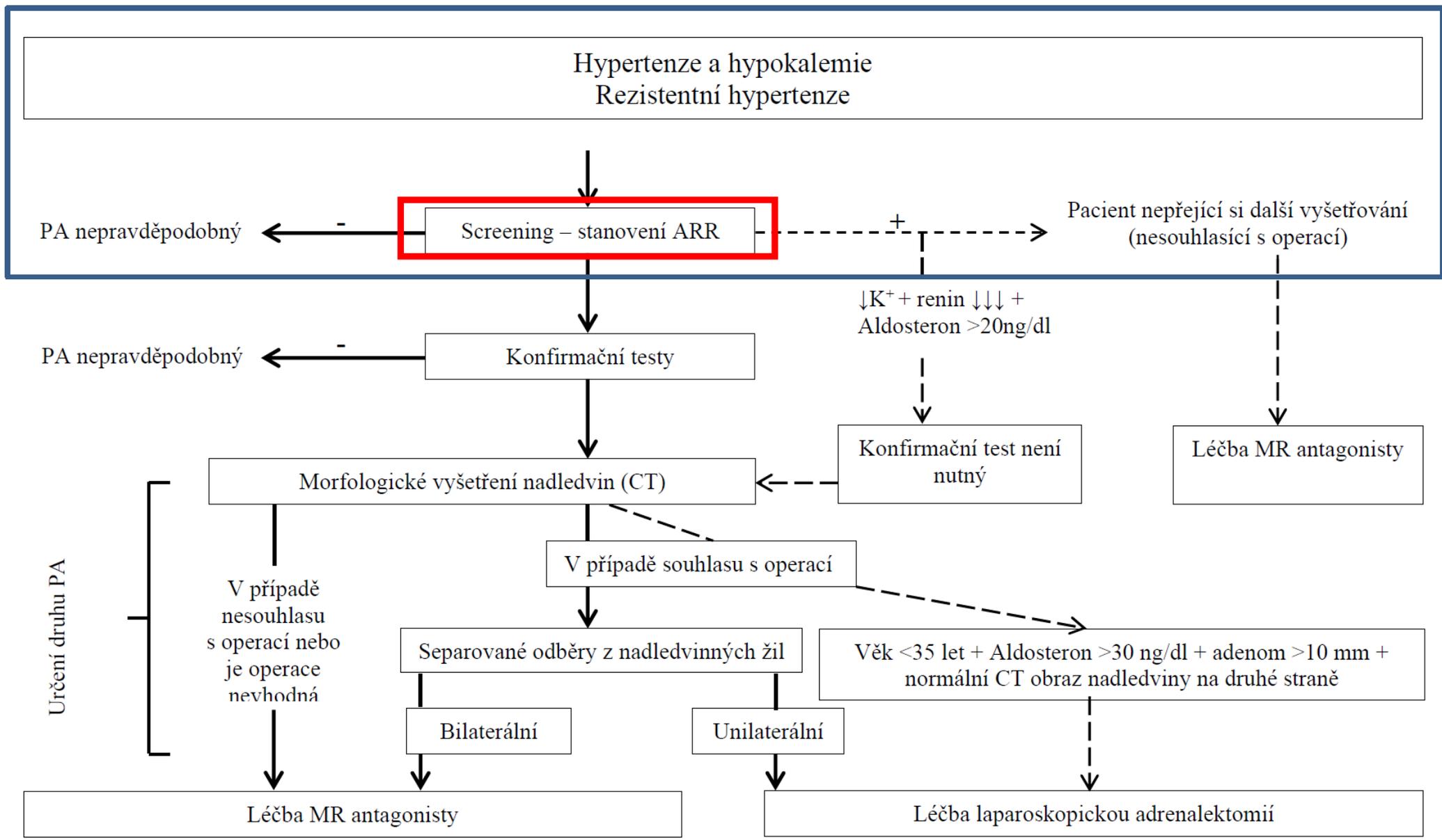
Skórovací systémy ukazující na pravděpodobnost PA

SToP-PA	
Parametr	
Pohlaví	žena=0; muž=1
Systolický krevní tlak	<135 mmHg=0; 135-164 mmHg=3,5; ≥165 mmHg=4,5
Body mass index	<21 kg/m ² =4,5; 21-24,9=2,5; ≥25=0
Kalemie	<3 mmol/l=5; 3-4=3; 4,1=0
Poškození cílových orgánů	přítomné=1; nepřítomné=0
SToP-PA<5	PA nepravděpodobný
SToP-PA≥16	PA velmi pravděpodobný
PSS	
Věk 30-59,9 let	+3
BMI<25 kg/m ²	+1
Diabetes mellitus	-2
Počet antihypertenzních léků ≥3	+3
Na ⁺ ≥141 mmol/l	+2
K ⁺ <3,5 mmol/l	+4
PSS<4	PA nepravděpodobný
PSS≥9	Může nahradit konfirmační test

SToP-PA: Buffolo F et al. Hypertension 2021;78:1595-1604.

PSS: Kietsiriroje N et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2020;92:196-205.

- Důležitost diagnózy PA (*Proč?*)
- Prevalence PA (*Kolik?*)
- **Vlastní screening (*Jak?*)**



ARR (poměr aldosteron/renin) $\geq 5,7$ (ng/dl/ng/l) nebo 144 (pmol/l/ng/l)

Faktory ovlivňující poměr aldosteron/renin

Parametr	Aldosteron	Renin	ARR
Antihypertenziva			
β-blokátory	↓	↓↓	↑
Centrální α ₂ -agonisté (α-methyldopa)	↓	↓↓	↑
Centrální I ₁ -agonisté (moxonidin)	↔	↔	↔
Thiazidová/thiazidům podobná a kličková diuretika	↑	↑↑	↓
K ⁺ -šetřící diuretika (blokátory mineralokortikoidního receptoru, amilorid)	↑	↑↑	↓
ACE-inhibitory + sartany	↓	↑↑	↓
Blokátory kalciového kanálu (dihydropyridinového typu)	↔↓	↔↑	↔↓
Blokátory kalciového kanálu (verapamil)	↔	↔	↔
α ₁ -antagonisté	↔	↔	↔
Ostatní léky			
Nesteroidní antirevmatika	↓	↓↓	↑
Hormonální antikoncepce	↑	↓	↑↑
Drospirenon	↓	↓↓	↑
Steroidy	↓	↔↓	↔↑
Inhibitory SGLT2	↔	↑	↓
SSRI	↑	↑↑	↓

Parametr	Aldosteron	Renin	ARR
Hodnoty kalemie			
Hypokalemie	↓	↔↑	↓
Hyperkalemie	↑	↔↑	↑
Příjem sodíku			
Restrikce sodíku	↑	↑↑	↓
Nadbytek sodíku	↓	↓↓	↑
Pokročilý věk	↓	↓↓	↑
Další stavy			
Postižení ledvin	↔	↓	↑
Těhotenství	↑	↑↑	↓
Renovaskulární hypertenze	↑	↑↑	↓
Maligní hypertenze	↑	↑↑	↓
Premenopauzální ženy (vs. muži)*	↔↑	↓	↑

Možnost použití moxinidinu vedle verapamilu a doxazosinu jako léku neinterferujícího s RAAS – minimálně 14 dní, v případě spironolaktону ideálně 6 týdnů

Pacienti užívající medikaci interferující s RAAS, u kterých může být obava z úpravy medikace

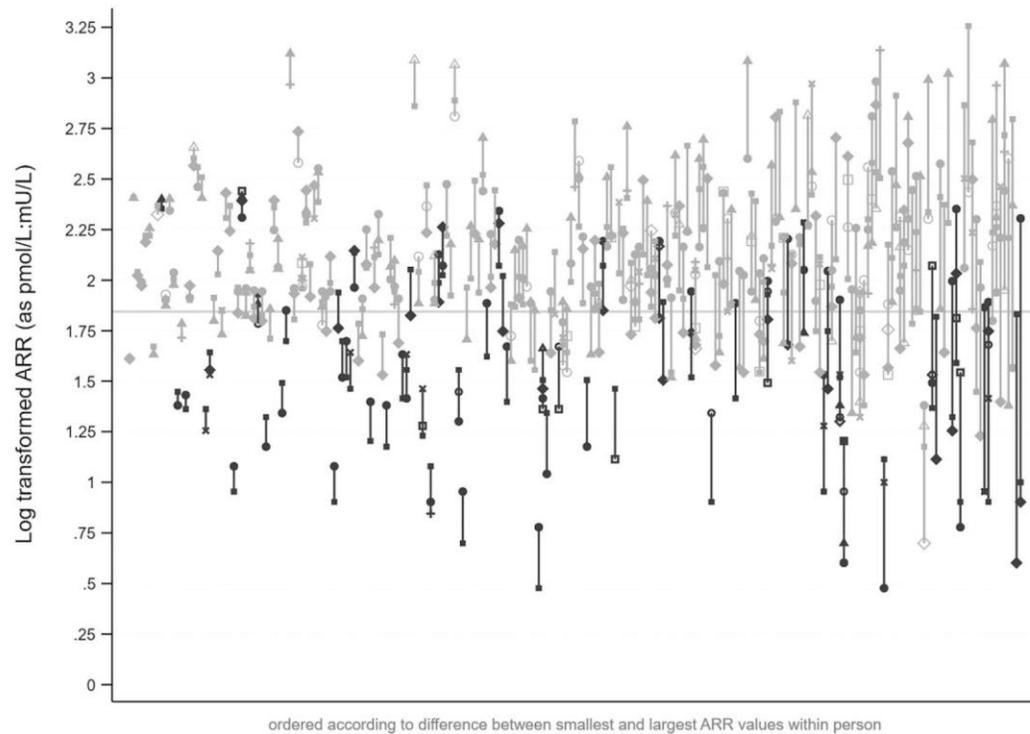
a) Pacient neužívající betablokátor a spironolakton	Odběr je možné provést bez vysazení medikace. Pokud vyjde normální či vyšší hodnota plazmatického reninu, tak je diagnóza PA nepravděpodobná. Naopak suprimovaná hodnota reninu podporuje diagnózu PA.
b) Pacient užívající betablokátor	Betablokátory snižují sekreci reninu, proto zvýšená hodnota reninu diagnózu PA vylučuje. Musíme ale počítat s tím, že může být hodnota plazmatického reninu často snižena (=falešně pozitivní výsledek ARR). Proto je nutné při naléhavém podezření na PA vysazení betablokátoru, pokud to klinická situace dovoluje.
c) Pacient užívající spironolakton	V tomto případě nález suprimované hodnoty plazmatického reninu podporuje diagnózu PA. Naopak normální hodnota reninu by měla být důvodem pro vysazení spironolaktonu a zopakování odběru. Stanovení ARR má smysl jen tehdy, když máme naléhavé podezření na PA a pacient by souhlasil s případnou operací.

Příklad stanovení ARR u pacientky na nižší dávce spironolaktonu s vysokou pravděpodobností PA

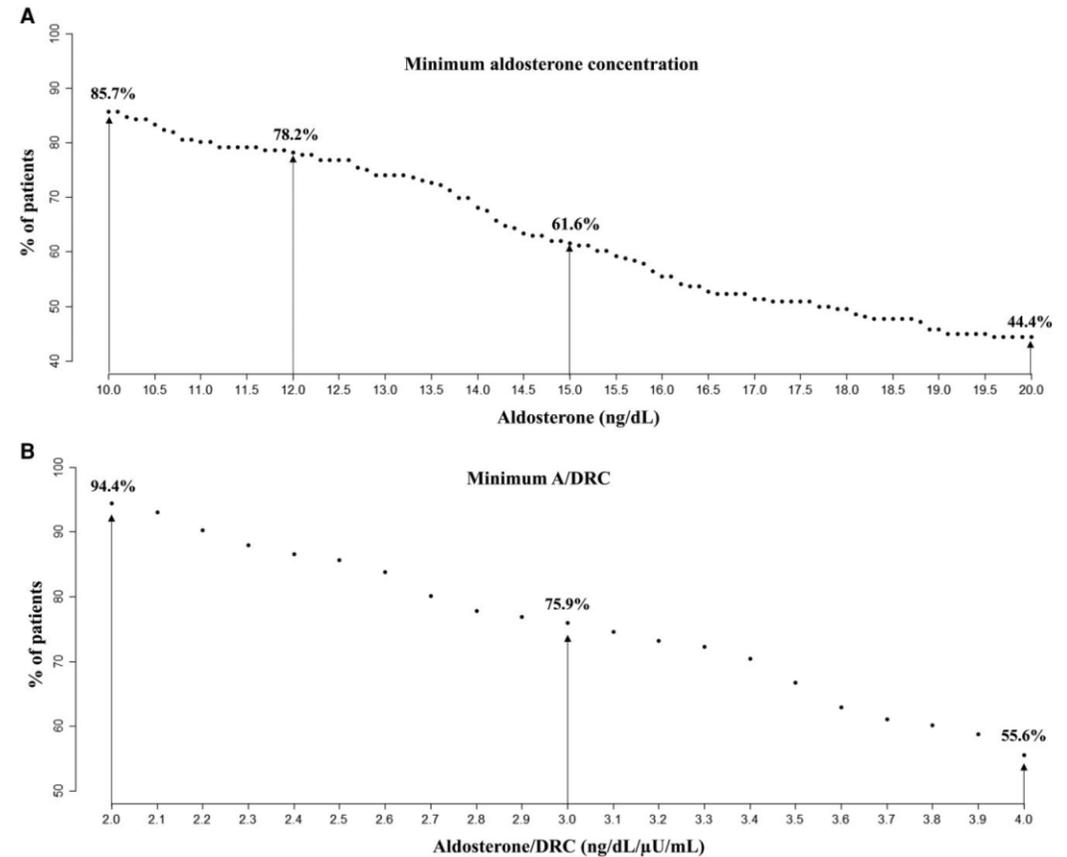
- Vyšetření při 1. kontaktu na ambulanci a terapii: Prestance 5/5 1-0-0, Zoxon 2 0-0-1, Verospiron 25 1-0-0
 - Na: 143 mmol/l, K: 3,8 mmol/l, Cl: 106 mmol/l, Aldosteron: **282,0** ng/l, Renin (přímý): 3,28 pg/ml, ALD/REN: 8,60 (ng/dl)/(pg/ml)
- Vyšetření po úpravě medikace: Zoxon 2 0-0-1 a Kalnormin 1-1-1
 - Na: 142 mmol/l, K: **3,0** mmol/l, Cl: 104 mmol/l, Aldosteron vstoje: **360,0** ng/l, Renin vstoje: **<0,32** pg/ml
 - Potvrzena lateralizace doleva ve shodě s nálezem adenomu na MR, histologicky potvrzena dg. aldosteron produkujícího adenomu)

Pacienti s vyšší pravděpodobností PA, u nichž však při prvním stanovení nebyla zjištěna zvýšená hodnota ARR

- Vhodné doplnění nového kontrolního odběru s ohledem na výraznou variabilitu aldosteronu a to i u pacientů s PA
- Vyšetření je vhodné doplnit i o současné stanovení odpadu K^+ a Na^+



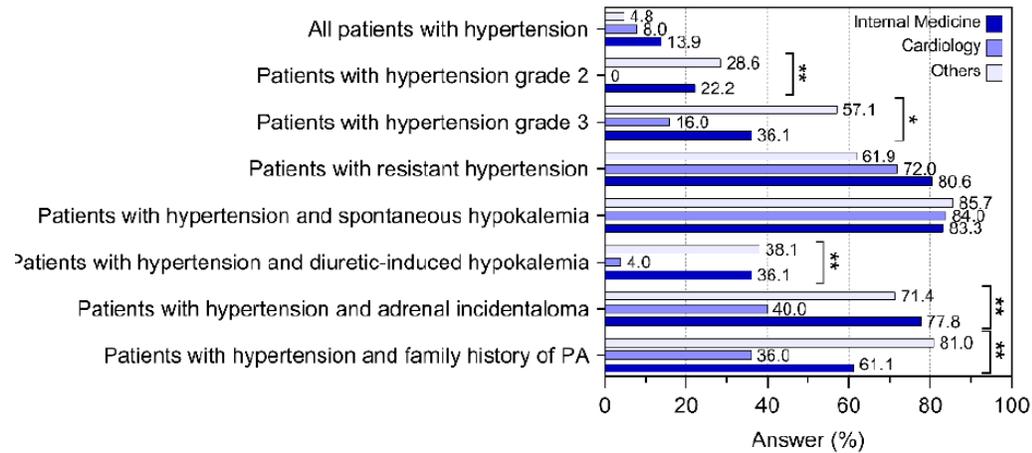
Ng E et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;108:33-41.



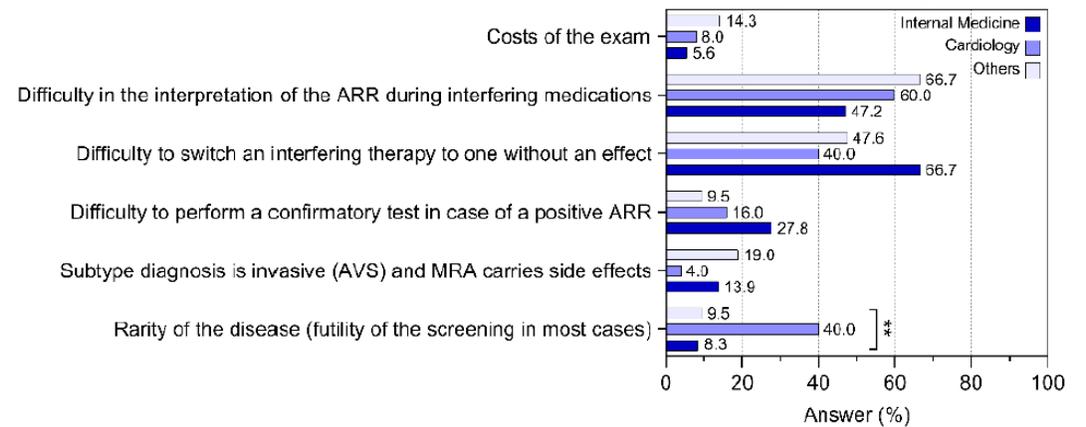
Maciel AAW et al. *Clin Endocrinol Metab* 2023;108:1143-1153.

Screening PA v Itálii mezi jednotlivými odbornostmi

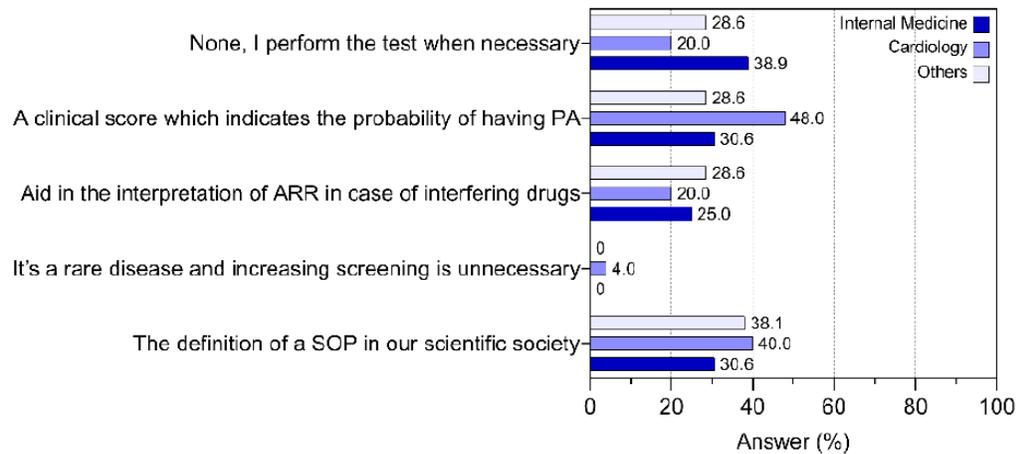
[6] Which of the following patients, younger than 65 years, do you screen for PA with ARR?



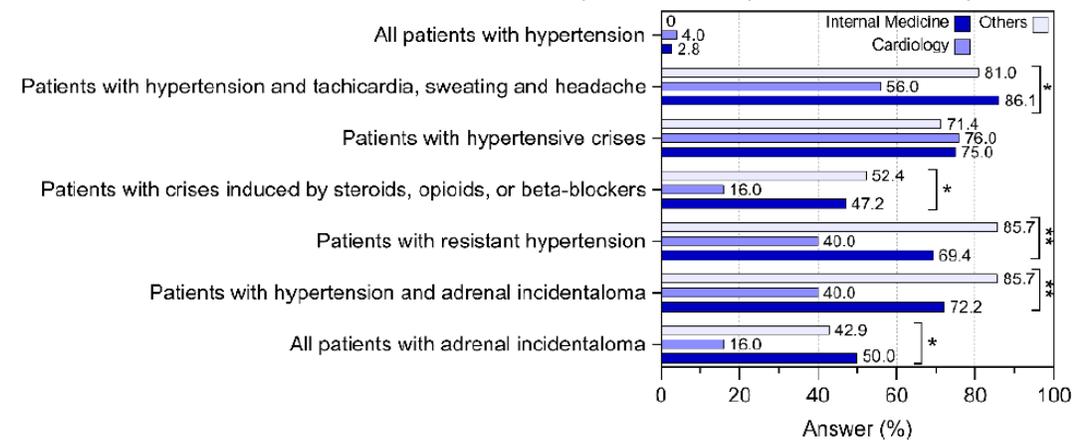
[7] In your daily practice, what are the obstacles to the frequent use of the ARR screening test in a patient with hypertension?



[8] Which of the following could be useful in increasing the use of the ARR screening test?



[10] Which of the following patients do you test for Pheochromocytoma with plasma or urinary fractionated metanephrines?



Závěr

- Opominutí diagnózy PA může znamenat zkrácení života/zvýšení mortality (kardiovaskulární nebo ledvinné). Naopak její stanovení může znamenat i plné vyléčení!
- Stále se přimlouvám, aby screening PA byl prováděn primárně u pacientů s hypertenzí a hypokalemií (spontánní nebo diuretikem indukovanou) nebo rezistentní hypertenzí
- Základním nástrojem pro screening PA je poměr aldosteron/renin
- ARR je velmi dobře dostupný, ale je nutné si při jeho indikaci/hodnocení uvědomit faktory, které mohou ovlivnit jeho výsledek
- Pacienty s vysokou pravděpodobností PA je vhodné směřovat přímo do center, která disponují možností provádění separovaných odběrů

Děkuji Vám za pozornost

(tzeli@lf1.cuni.cz, hypertenze@vfn.cz)

Jak postupovat při podezření na primární hyperaldosteronismus (verze 2023)

**prof. MUDr. Tomáš Zelinka, CSc.¹, doc. MUDr. Ondřej Petrák, Ph.D.¹,
doc. MUDr. Jiří Ceral, Ph.D.², prof. MUDr. Jiří Widimský, CSc.¹**

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

²Oddělení preventivní kardiologie, I. interní kardiologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.hypertension.cz