Одобрен
Объединенной комиссией
По качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «18» августа 2017 года
Протокол №26

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

1 ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1. Код(ы) МКБ:

МКБ 10	
E26.0	Первичный гиперальдостеронизм

1.2. **Дата разработки/пересмотра протокола:** 2013 год (пересмотрен 2017 г.).

1.3. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
АПА	–	альдостеронпродуцирующая аденома
АПРА	–	альдостеронпродуцирующая ренинчувствительная аденома
АПФ	–	ангиотензинпревращающий фермент
АРС	–	альдостерон-рениновое соотношение
ГЗГА	–	глюкокортикоид-зависимый гиперальдостеронизм ГПГА – глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм
ИГА	–	идиопатический гиперальдостеронизм
ПГА	–	первичный гиперальдостеронизм
ПГН	–	первичная гиперплазия надпочечника
ПКР	–	прямая концентрация ренина
УЗИ	–	ультразвуковое исследование

1.4. Пользователи протокола: врачи общей практики, эндокринологи, терапевты, кардиологи, хирурги и сосудистые хирурги.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки

	результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7. Определение: ПГА – собирательный диагноз, характеризующийся повышенным уровнем альдостерона, который относительно автономен от ренин-ангиотензиновой системы и не снижается при натриевой нагрузке. Повышение уровня альдостерона является причиной сердечно-сосудистых расстройств, снижения уровня плазменного ренина, артериальной гипертензии, задержки натрия, и ускоренного выделения калия, что приводит к гипокалиемии. Среди причин ПГА аденома надпочечника, односторонняя или двусторонняя над-почечниковая гиперплазия, в редких случаях – наследственно обусловленный ГЗГА [1].

1.8. Классификация:
Этиопатогенетические и клинико-морфологические признаки ПГА (E. G. Biglieri, J. D. Baxter, модификация) [2].

- альдостеронпродуцирующая аденома коры надпочечников (АПА) — альдостерома (синдром Конна);
- двусторонняя гиперплазия или аденоматоз коры надпочечников:

– идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА, неподавляемая гиперпродукция альдостерона);
– неопределенный гиперальдостеронизм (избирательно подавляемая продукция альдостерона);
– глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГА);

- альдостеронпродуцирующая, глюкокортикоид подавляемая аденома;
- карцинома коры надпочечников;
- вненадпочечниковый гиперальдостеронизм (яичники, кишечник, щитовидная железа).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

2.1 Диагностические критерии

Жалобы и анамнез: головные боли, повышение АД, мышечная слабость, особенно в икроножных мышцах, судороги, парастезии в ногах, полиурия, никтурия, полидипсия. Начало заболевания постепенное, симптомы проявляются после 40 лет, чаще диагностируется в 3-4 декаде жизни.

Физикальное обследование:

- гипертонический, неврологический и мочевой синдромы [2].

Лабораторные исследования:

- определение калия в сыворотке крови;
- определение уровня альдостерона плазмы крови;
- определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС).

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

Тесты, подтверждающие ПГА

Подтверждающий ПГА тест	Методика	Интерпретация	Комментарии
Тест с натриевой нагрузкой	Увеличить потребление натрия >200 ммоль (~6 г) в день в течение 3 дней, под контролем суточной экскреции натрия, постоянный контроль нормо-калиемии на фоне приема препаратов калия. Суточная экскреция альдостерона определяется с утра 3-его дня теста.	ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона менее 10 мг или 27,7 нмоль (исключая случаи ХПН, при которой экскреция альдостерона снижена). Диагноз ПГА высоко вероятен при суточной экскреции альдостерона >12 мг (>33,3 нмодь) по данным клиники Мейо, и >14 мг (38,8нмоль) по данным Кливлендской клиники.	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии. Неудобен сбор суточной мочи. Диагностическая точность снижается из-за лабораторных проблем с радиоиммунологическим методом (18-оксо – глюкоронид альдостерона неустойчивый в кислой среде метаболит). В настоящее время доступна и наиболее предпочтительна HPLC-тандемная масс-спектрометрия. При ХПН может не отмечаться повышенного выделения 18-оксоглюкоронида альдостерона
Тест с физиологическим раствором	Лежачее положение за 1 час до начала утренней (с 8:00 - 9.30) 4-х часовой внутривенной	ПГА маловероятен при пост-инфузионном уровне альдостерона 10	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии.

	инфузии 2 л 0.9%NaCI. Кровь на рении, альдостерон, кортизон, калий в базальной точке и через 4 часа. Мониторинг АД, пульса во время теста.	нг/дл. Серая зона между 5 и 10 нг/дл	
Тест с каптоприлом	Пациенты получают 25-50 мг каптоприла перорально не ранее, чем через час после утреннего подъема. Забор крови на АРП, альдостерон и кортизол осуществляется перед приемом препарата и через 1-2 часа (все это время пациент сидит)	В норме каптоприл снижает уровень альдостерона более, чем на 30 % от исходного. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При ИГА, в отличие от АПА может отмечаться некоторое снижение альдостерона.	Есть сообщения о существенном количестве ложно-отрицательных и сомнительных результатов.

Инструментальные исследования:

- УЗИ надпочечников (однако, чувствительность данного метода недостаточна, особенно в случае маленьких размеров образования менее 1,0 см в диаметре);
- КТ надпочечников (точность выявления опухолевых образований этим методом достигает 95%). Позволяет определить размеры опухоли, форму, топическое расположение, оценить накопление и вымывание контраста (подтверждает или исключает адренокортикальный рак). Критерии: доброкачественные образования обычно гомогенные, плотность их невысока, контуры четкие;
- сцинтиграфия с ^{131}I-холестеролом – критерии: для альдостеромы характерно асимметричное накопление радиофармпрепарата (в одном надпочечнике) в отличие от двусторонней диффузной мелкоузелковой гиперплазии коры надпочечников;
- селективная катетеризация вен надпочечников и определение содержания уровня альдостерона и кортизола в крови, оттекающей от правого и левого надпочечника (образцы крови берутся из обеих вен надпочечников, а также из нижней полой вены). Критерии: пятикратное увеличение соотношения альдостерон/кортизол считается подтверждением наличия альдостеромы.

Показания для консультации специалистов:

- консультация кардиолога с целью подбора антигипертензивной терапии;

- консультация эндокринолога с целью выбора тактики лечения;
- консультация сосудистого хирурга для выбора метода оперативного лечения.

Диагностический алгоритм: *(схема)*

Схема поэтапного ведения пациентов

Клинические признаки и симптомы

Первичный гиперальдостеронизм

Синдром артериальной гипертонии, поражение сосудов глазного дна, нарушение зрения.

Интенсивные головные боли.

Признаки гипокалиемии:

— синдром нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости (мышечная слабость, утомляемость, судороги в мышцах, парезы и миоплегии, рабдомиолиз);

— при глюкокортикоидзависимом гиперальдостеронизме — нормокалиемия.

Гипокалиемический метаболический алкалоз:

— парестезии;

— тетания.

Полиурический синдром:

— полиурия;

— изогипостенурия;

— никтурия;

— чувство жажды;

— полидипсия.

Психоэмоциональные нарушения (астенический, тревожно-депрессивный, ипохондрически-сенестопатический синдромы).

Нарушение толерантности к глюкозе.

Ортостатическая гипотония и брадикардия.

Возможно малосимптомное/бессимптомное течение.

Псевдогиперальдостеронизм

Артериальная гипертензия.

Гипокалиемия.

Алкалоз.

Синдром Лиддла

Начало от 6 месяцев до 4–5 лет.

Тяжелая дегидратация.

Гипокалиемия.

Прогрессирующая АГ.

Полидипсия.

Значительное отставание в физическом и психическом развитии.

Вторичный гиперальдостеронизм

Проявления основной патологии.

Артериальная гипертония.

Гипокалиемия.

Алкалоз

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Первичный гиперальдостеронизм

Скрининговое обследование пациентов с АГ:

— выраженная гипокалиемия (≤ 2,7 мэкв/л);

— возможен нормокалиемический гиперальдостеронизм (> 3,5 мэкв/л).

Исследование уровня гормонов:

— низкая активность ренина плазмы;

— высокий уровень альдостерона в крови/повышенная суточная экскреция с мочой метаболитов альдостерона (альдостерон-18-глюкуронида);

— у 30 % больных уровень альдостерона в крови нормальный.

Стимуляционная проба с нагрузкой натрием.

Определение нозологической формы синдрома гиперальдостеронизма:

— фармакологические тесты (нагрузочная маршевая проба);

— оценка уровня 18-гидроксикортикостерона плазмы;

— выявление повышенной экскреции с мочой метаболитов кортизола.

Топическая диагностика:

— ультразвуковое исследование;

— компьютерная и магнитно-резонансная томография надпочечников;

— сцинтиграфия надпочечников с 131I-холестерином;

— флебография надпочечников с селективным забором крови.

Диагностика глюкокортикоидзависимого гиперальдостеронизма:

— нормокалиемия;

— повышенные образование и экскреция 18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола с мочой;

— отсутствие изменения содержания альдостерона в ходе маршевой пробы;

— резистентность к рутинной антигипертензивной терапии;

— эффективность пробного лечения дексаметазоном.

Генетическая диагностика:

— семейные формы гиперальдостеронизма.

Псевдогиперальдостеронизм

Молекулярно-генетическое исследование.

Вторичный гиперальдостеронизм

Гипокалиемия.

Алкалоз.

Высокий уровень ренина и альдостерона в плазме крови при сохранении нормальных цифр артериального давления

Клинические рекомендации

Альдостеромы

Хирургический метод (лапароскопическое удаление пораженного надпочечника), перед операцией 4-недельная подготовка:

— высокие дозы антагонистов альдостерона;

— антигипертензивная терапия (антагонисты кальция).

Коррекция гипокалиемии:

— калийсберегающие диуретики;

— препараты калия.

Двусторонняя гиперплазия надпочечников

Коррекция гипокалиемии.

В отсутствие эффекта — хирургическое вмешательство.

Идиопатический гиперальдостеронизм

Консервативное лечение:

— антагонисты альдостерона;

— дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов;

— ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

— калийсберегающие диуретики.

При неэффективности — хирургическое вмешательство.

Первичный гиперальдостеронизм в сочетании с двусторонней мелко- или крупноузелковой гиперплазией коры надпочечников

При неэффективности консервативной терапии — двусторонняя тотальная адреналэктомия с последующей постоянной заместительной терапией глюкокортикоидными средствами.

Глюкокортикоидзависимая форма гиперальдостеронизма

Глюкокортикоидные средства.

Альдостеронсекретирующая карцинома надпочечника

Оперативное лечение в сочетании с химиотерапией (при подозрении на метастазы).

Псевдогиперальдостеронизм

Глюкокортикоидные средства.

Диуретики.

Антагонисты минералокортикоидов.

Синдром Лиддла

Триамтерен.

Пересадка почки.

Вторичный гиперальдостеронизм

Лечение определяется основным заболеванием

АРС в настоящее время - самый надежный и доступный метод скрининга ПГА. При определении АРС, как и при других биохимических тестах возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты. АРС расценивается как тест, применяемый при первичной диагностике, при сомнительных результатах из-за различных внешних влияний (прием лекарств, несоблюдение условий забора крови). Влияние лекарств и лабораторных условий на АРС отражено в таблице 2.

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

Лекарственная группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Комментарий
недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	Верапамил, пролонгированная форма	90-120 мг. два раза в день	Используется отдельно или с другими лекарствами из этой таблицы
вазодилятатор	*Гидралазин	10-12,5 мг. два раза в день с титрованием дозы до эффекта	Назначается после верапамила, как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тремор)
Блокатор а-адрено-рецепторов	*Празозина гидрохлорид	0.5-1 мг два - три раза в день с титрованием дозы до эффекта	Контроль постуральной гипотонии!

Измерение альдостерон-ренинового соотношения:

А. Подготовка к определению АРС

1. Необходима коррекция гипокалиемии после измерения калия плазмы. Для исключения артефактов и завышения реального уровня калия забор крови должен отвечать следующим условиям:

- осуществляется шприцевым способом (вакутейнером нежелательно);
- избегать сжимания кулака;
- набирать кровь не ранее, чем через 5 секунд после снятия турникета;
- сепарация плазмы не менее 30 минут после забора.

2. Больной не должен ограничивать потребление натрия.

3. Отменить препараты, влияющие на показатели АРС не менее, чем за 4 недели:

- спиронолактон, триамтерен;
- диуретики;
- продукты из корня солодки.

4. Если результаты АРС на фоне приема вышеупомянутых средств не являются диагностическими, и если контроль АГ осуществляется препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона (смотрите таблицу 2) – отмените, по крайней мере, на 2 недели другие лекарства, которые могут влиять на уровень АРС:

- бета-адреноблокаторы, центральные альфа-адреномиметики (клонидин, а-метилдопа), НПВС;
- ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновыъх рецепторов, ингибиторы ренина, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.

5. При необходимости контроля АГ лечение проводится препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона (смотрите таблицу 2).

6. Необходимо иметь информацию о приеме оральных контрацептивов (ОК) и заместительной гормональной терапии, т.к. эстроген-содержащие препараты могут понизить уровень прямой концентрации ренина, что обусловит ложноположительный результат АРС. Не отменяйте ОК, используйте в этом случае уровень АРП, а не ПКР.

В. Условия забора:

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

С. Факторы, влияющие на интерпретацию результатов:

- возраст > 65 лет влияет на снижение уровня ренина, АРС искусственно завышается;
- время дня, пищевая (солевая) диета, временной отрезок постурального положения;
- лекарства;
- нарушения методики забора крови;
- уровень калия;
- уровень креатинина (почечная недостаточность приводит к ложноположительному АРС).

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Таблица 3. Диагностические тесты при ПГА

Диагностический тест	Аденома надпочнчника	Гиперплазия надпочечника



	АПА	АПРА	ИГА	ПГН
Ортостатическая проба (определение в плазме альдостерона после пребывания в вертикальном положении в течение 2 часов	Снижение или без изменений	Увеличение	Увеличение	Снижение или без изменений
18-гидрокорти-костерон сыворотки	> 100 нг/дл	> 100 нг/дл	< 100 нг/дл	> 100 нг/дл
Экскреция 18-ги-дроксикортизола	> 60 мкг/сут	< 60 мкг/сут	< 60 мкг/сут	> 60 мкг/сут
Экскреция тетра-гидро-18-окси-кортизола	> 15 мкг/сут	< 15 мкг/сут	< 15 мкг/сут	< 15 мкг/сут
Компьютерная томография надпочечников	Узел с одной стороны	Узел с одной стороны	Двусторнняя гиперплазия, ± узлы	Односторонняя гиперплазия, ± узлы
Катетеризация надпочечниковых вен	Латерализация	Латерализация	Латерализации нет	Латерализации нет

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: только в случае предоперационной подготовки (смотрите схему поэтапного ведения пациента):
1) назначение антагониста альдостерона – спиронолактона в начальной дозе 50 мг 2 раза в сутки с дальнейшим увеличением через 7 дней до средней дозы 200 – 400 мг/сут в 3 – 4 приема. При неэффективности дозу увеличивают до 600 мг/сут.;
2) с целью снижения АД до нормализации уровня калия могут быть назначены дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов в дозе 30–90 мг/сут.;
3) коррекция гипокалиемии (калийсберегающие диуретики, препараты калия);
4) для лечения ИГА используется спиронолактон. В случаях появления эректильной дисфункции у мужчин можно заменить амилоридом* в дозе 10 – 30 мг/сут в 2 приема или триамтереном до 300 мг/сут в 2 – 4 приема. Эти препараты нормализуют уровень калия, но не снижают АД, в связи с чем необходимо добавление салуретиков, антагонистов кальция, ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензина II;
5) в случае ГПГА назначается дексаметазон в индивидуально подбираемых дозах, необходимых для устранения гипокалиемии, возможно в сочетании с гипотензивными препаратами.
** применять после регистрации на территории РК*

3.1 Немедикаментозное лечение:
- режим: щадящий режим;
- диета: ограничение поваренной соли до < 2 г/сут.

3.2 Медикаментозное лечение (предоперационная подготовка).

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения) [9-12]:

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Показания	Уровень доказательности
Антагонисты альдостерона	спиронолактон	предоперационная подготовка	А
Антагонисты кальция	нифедипин, амлодипин	снижение и коррекция АД	А
Блокаторы натриевых каналов	триамтерен амилорид	коррекция уровня калия	С

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения): нет.

3.3 Дальнейшее ведение:

- направление в стационар на хирургическое лечение.

3.4 Хирургическое вмешательство: нет.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- стабилизация уровня АД;
- нормализация уровня калия.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

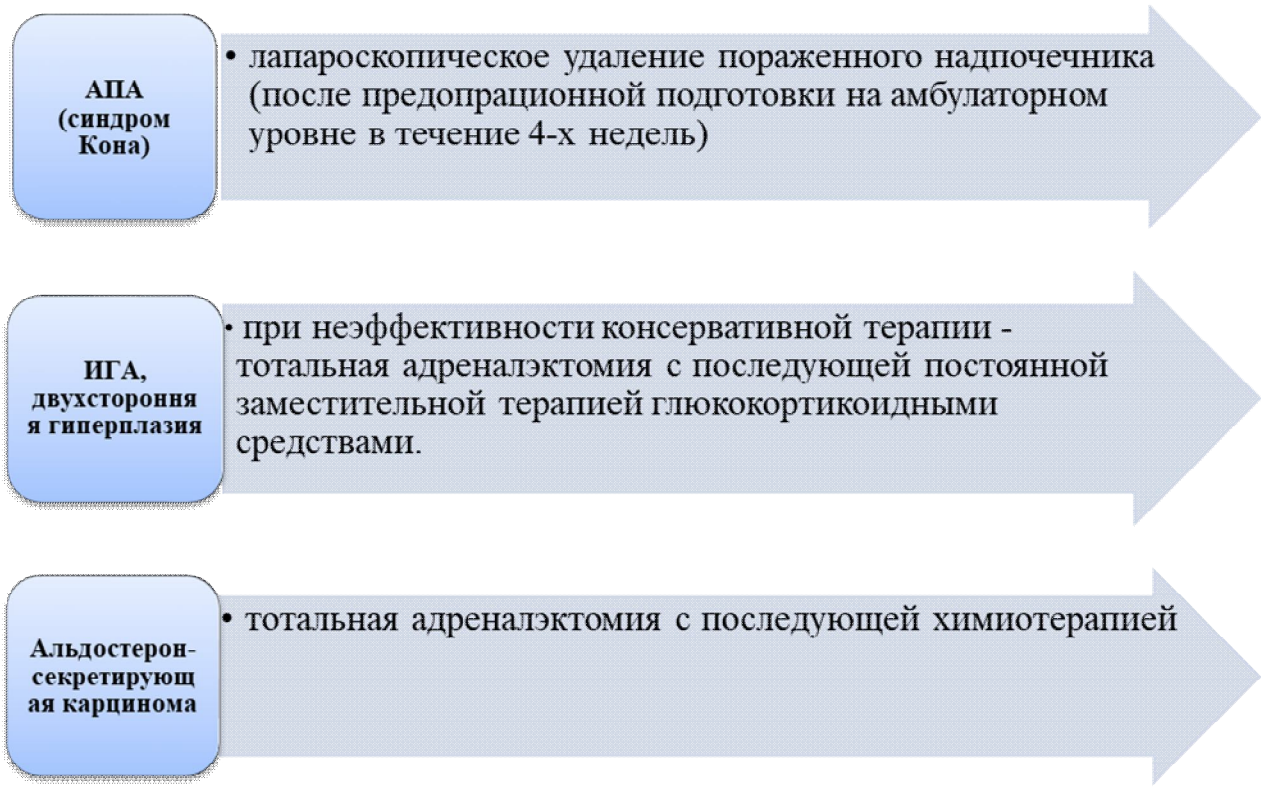
- для оперативного лечения.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- гипертонический криз/ОНМК;
- тяжелая гипокалиемия.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 хирургическое лечение (маршрутизация пациента)



5.2 немедикаментозное лечение:

- режим: щадящий режим;
- диета: ограничение поваренной соли до < 2 г/сут.

5.3 медикаментозное лечение:

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Показания	Уровень доказательности
Антагонисты альдостерона	спиронолактон,	предоперационная подготовка	А
Антагонисты кальция	нифедипин. амлодипин	снижение и коррекция АД	А

- Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения) [9]:

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Показания	Уровень доказательности
Ингибиторы	лизиноприл,	снижение и	С

АПФ	рамиприл, периндоприл	коррекция АД	
Альфа-адреноблокаторы	производные доксазозина	комбинированная терапия АД	С

5.4 Дальнейшее ведение: контроль АД для исключения рецидивов заболевания, пожизненный прием антигипертензивных препаратов пациентам с ИГА и ГПГА, наблюдение у терапевта и кардиолога.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- контролируемое АД, нормализация уровня калия в крови.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола:

1) Даньярова Лаура Бахытжановна – кандидат медицинских наук, эндокринолог, руководитель отдела эндокринологии РГП на ПХВ «Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней».
2) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, заведующая терапевтическим отделением РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».
3) Смагулова Газиза Ажмагиевна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и клинической фармакологии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени М. Оспанова».

7.1 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.2 Рецензенты: Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».

7.3 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новыхметодов с уровнем доказательности.

7.4 Список использованной литературы:

1) Первичный гиперальдостеронизм. клинические рекомендации. Эндокринная хирургия № 2 (3), 2008 , стр 6-13.
2) Клиническая эндокринология. Руководство / Под ред. Н. Т. Старковой. — 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Питер, 2002. — С. 354—364. — 576 с.
3) Эндокринология. Том 1. Заболевания гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Санкт-Петербург. СпецЛит., 2011.

4) Эндокринология. Под редакцией Н. Лавина. Москва. 1999. Стр.191-204.

5) Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. С.Б. Шустов., Ю.Ш. Халимов., Г.Е. Труфанов. Стр. 211-216.

6) Внутренние болезни. Р. Харрисон. Том No6. Москва. 2005. Стр. 519-536.

7) Эндокринология по Вильямсу. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен. Москва. 2010. Стр. 176-194.

8) Клинические рекомендации «Инциденталома надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика)». Методические рекомендации для врачей первичного звена. Москва, 2015.

9) Case Detection, Diagnosis, and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

10) John W. Funder, Robert M. Carey, Franco Mantero, M. Hassan Murad, Martin Reincke, Hirotaka Shibata, Michael Stowasser, William F. Young, Jr; The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101 (5): 1889-1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061

11) Parthasarathy HK , Ménard J , White WB , Young WF , Williams GH , Williams B , Ruilope LM , McInnes GT , Connell JM and MacDonald TM. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. Journal of hypertension, 2011, 29(5), 980

12) Mulatero P, Rabbia F, Milan A, Paglieri C, Morello F, Chiandussi L, Veglio F. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. Hypertension. 2002 Dec;40(6):897-902.

13) Pechère-Bertschi A, Herpin D, Lefebvre H. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism. Ann Endocrinol (Paris). 2016 Jul;77(3):226-34. doi: 10.1016/j.ando.2016.01.010. Epub 2016 Jun 14.