

# Медикаментозное лечение первичного гиперальдостеронизма

Расширенный реферат статьи Lechner B., Lechner K., Heinrich D.A., Adolf C., Holler F., Schneider H., Beuschlein F., Reincke M. Medical treatment of primary aldosteronism // Eur J Endocrinol. 2019; 181: R147–R153.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

## Резюме

Специфическая терапия крайне важна при первичном гиперальдостеронизме, так как имеет преимущество над стандартной адекватно подобранной антигипертензивной терапией, снижая смертность и число осложнений у таких пациентов. Прогностическая польза была продемонстрирована для адреналэктомии при одностороннем поражении и терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов при двусторонней гиперплазии надпочечников. Обобщенные данные свидетельствуют о преимуществе хирургического лечения над медикаментозным, что может объясняться единовременным устранением минералокортикоидного и часто сочетающегося с ним глюкокортикоидного избытка. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом медикаментозной терапии зачастую недостаточно по трем основным причинам. Во-первых, до сих пор не установлен критерий адекватности степени блокады альдостерона. Во-вторых, побочные эффекты терапии снижают приверженность ей. В-третьих, рекомендованная доза, как правило, выше стандартных показаний, например, при недостаточности кровообращения. Целью данного обзора является рассмотрение вариантов медикаментозной терапии и анализ возможных маркеров эффективности терапии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом.

## Введение

Первичный гиперальдостеронизм (ПА) — наиболее частая причина вторичной артериальной гипертензии, поддающейся хирургическому лечению. Предполагаемая распространенность у пациентов с артериальной гипертензией, обращающихся за первичной медицинской помощью, — 4–6 %, около 10 % в специализированных по гипертензии клиниках и достигает 20 % среди лиц с резистентной гипертензией [1]. ПА характеризуется неадекватно повышенным уровнем альдостерона в сочетании с подавленной активностью ренина плазмы [2]. Растущая доказательная база свидетельствует о том, что избыток альдостерона путем активации минералокортикоидных рецепторов значительно повышает риск кардиометаболических нарушений [1, 3], что объясняет большее число осложнений у людей с ПА в сравнении с сопоставимой группой с эссенциальной гипертензией [4–8]. Специфическое или хирургическое лечение на раннем этапе снижает риск осложнений, ассоциированных с ПА, и, следовательно,

может повлиять на прогноз [9, 10]. Следует отметить, что недавно полученные данные свидетельствуют о преимуществе спиронолактона и амилорида над другими антигипертензивными препаратами у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, несмотря на отсутствие данных за ПА [11]. Это объясняется их способностью блокировать увеличение задержки соли вследствие некоторого повышения секреции альдостерона при устойчивой к терапии гипертензии.

## Виды первичного гиперальдостеронизма и варианты лечения

При ПА различают одностороннее и двустороннее поражение, между которыми следует проводить дифференциальную диагностику в связи с разными подходами к лечению [1]. При одностороннем поражении золотым стандартом является адреналэктомия, при двустороннем методом выбора считается медикаментозная терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов [1]. Несмотря

на противоречивые данные в отношении сердечно-сосудистых исходов хирургического и адекватно подобранного медикаментозного лечения, результаты недавно проведенных наблюдательных исследований свидетельствуют о преимуществе адреналэктомии при одностороннем поражении [9, 12–16]. К примеру, Rossi с коллегами показали увеличение риска фибрилляции предсердий у пациентов с ПА на таблетированной терапии по сравнению с подвергшимися адреналэктомии [17]. Результаты работы Strauch с коллегами продемонстрировали значительное уменьшение ригидности предсердий после адреналэктомии, чего не наблюдалось спустя год лечения спиронолактоном [14]. Более того, национальное исследование в Японии показало лучшие результаты в отношении артериальной гипертензии и гипокалиемии у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, по сравнению с группой лечения спиронолактоном [13]. В проспективном исследовании SPARTACUS с применением компьютерной томографии и за-

бора крови из надпочечниковых вен для решения вопроса о способе лечения ПА артериальное давление в группах хирургического и медикаментозного лечения было одинаковым. Тем не менее пациентам после адреналэктомии требовалось меньше антигипертензивных средств (без применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов) и у них отмечалось лучшее качество жизни через 6 и 12 месяцев в сравнении с группой медикаментозной терапии [18, 19]. Следует отметить, что адреналэктомия приводит к клинической ремиссии артериальной гипертензии в 17–62 % случаев и к биохимической ремиссии минералокортикоидного избытка в 93–100 % [1, 15]. Некоторую сложность добавляет выявленное недавно свидетельство часто встречающейся в продуцирующих альдостерон аденомах и при двусторонней гиперплазии надпочечников ко-секреции глюкокортикоидов [20, 21]. Это обстоятельство обуславливает более высокую смертность и риск осложнений при ПА и объясняет преимущество адреналэктомии перед медикаментозным лечением [9, 13, 14]. Сопутствующая секреция кортизола ассоциирована с индексом массы тела (ИМТ), инсулинорезистентностью [20], гипертрофией левого желудочка [21] и нарушением толерантности к глюкозе [22]. Примечательно, что у пациентов с ПА с отсутствием подавления уровня ренина плазмы до операции выше риск артериальной гипертензии после адреналэктомии [23]. Этот клинически неблагоприятный феномен ускользания ренина от подавления избытком альдостерона объясняется выраженным поражением почек и нарушением внутриклубочковой гемодинамики. Также это может быть следствием ошибочной диагностики ПА. Другими факторами, влияющими на эффективность адреналэктомии, являются длительность артериальной гипертензии, пол, дозы антигипертензивных препаратов, ИМТ, поражение органов-мишеней и размер наибольшего по результатам визуализации узла в надпочечниках [15]. Заслуживают внимания результаты недавно

опубликованной работы Hundemer с коллегами, проливающей новый свет на лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов [3]. В этом ретроспективном анализе авторы сравнивают данные 602 пациентов с ПА на медикаментозной терапии с результатами обследования 41 853 людей с эссенциальной гипертензией. Сведения, полученные из больницы Brigham and Women's, — одного из крупнейших центров медицинской школы Гарвардского университета в штате Массачусетс, и подведомственных больниц, включали данные пациентов, наблюдавшихся в течение 25 лет (1991–2016). Из анализа были исключены случаи, не соответствующие диагнозу ПА (альдостерон-рениновое соотношение менее 555 пмоль/л на мкг/л в час, или активность ренина плазмы  $\geq 1$  мкг/л в час, или отрицательный результат подтверждающих тестов), пациенты после адреналэктомии, перенесшие острое сердечно-сосудистое событие или не получавшие лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст (58 лет в группе ПА, 57 лет в группе эссенциальной гипертензии) и средний ИМТ (31,1 кг/м<sup>2</sup> в группе ПА, 29,8 кг/м<sup>2</sup> в группе эссенциальной гипертензии) были достаточно высоки, а соотношение полов вполне сбалансировано (45 % женщин в группе ПА, 51 % — в группе эссенциальной гипертензии). Результаты 7-летнего наблюдения пациентов с ПА и 8,8 лет ведения людей с эссенциальной гипертензией продемонстрировали двукратное увеличение числа сердечно-сосудистых событий в группе ПА. Примечательно, что при анализе подгруппы 201 случая ПА с измерением уровня ренина плазмы как минимум через месяц после начала терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов выявлена сильная взаимосвязь между уровнем активности ренина плазмы и сердечно-сосудистыми исходами: у 67 пациентов с отсутствием подавления активности ренина плазмы ( $\geq 1$  мкг/л в час) риск сердечно-сосудистых событий был сопоставим с таковым в группе эссенциальной гипертензии, тогда

как у 134 пациентов с подавленным уровнем активности ренина плазмы риск был в три раза выше, несмотря на отсутствие различий по среднему уровню артериального давления в группах [3, 24]. Авторы сделали вывод о возможной прогностической в отношении сердечно-сосудистых исходов роли уровня активности ренина плазмы и его использовании как вторичного маркера эффективности терапии. Однако, как отметил John W Funder в редакционной колонке, в исследовании имеются некоторые ограничения [24]. Во-первых, основную роль в регуляции уровня ренина играет натрий. При соблюдении диеты с ограничением соли уровень ренина повышается, тогда как при избытке натрия в рационе ренин подавляется. В одной из работ продемонстрированы лучшие сердечно-сосудистые исходы при ПА в случае соблюдения диеты с ограничением соли [25], что не было учтено в вышеизложенном исследовании. Во-вторых, часто, особенно среди мужчин, получающих спиронолактон, встречается низкая приверженность терапии, что приводит к снижению уровня ренина. Причиной отсутствия подавления уровня ренина может быть ошибочная диагностика ПА, ведь известно, что альдостерон-рениновое соотношение в качестве диагностического теста является неточным [26]. Диагностические критерии ПА, использованные в исследовании, не выдерживают критики [3, 24], ведь подтверждающие тесты были выполнены лишь в 72 % случаев, а забор крови из надпочечниковых вен — в 55 %. При таких обстоятельствах отсутствие подавления уровня ренина могло указывать на наличие эссенциальной артериальной гипертензии, что обуславливало лучший сердечно-сосудистый исход.

### Недостатки и преимущества различных препаратов

Количество средств для терапии ПА очень ограничено. Препаратами выбора являются антагонисты минералокортикоидных рецепторов, среди которых наиболее ши-

роко используются спиронолактон и эплеренон. В случае противопоказаний к терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов рекомендованы менее эффективные при ПА калийсберегающие диуретики, такие как амилорид или триамтерен [1, 27]. Во многих странах, включая Германию, при ПА разрешено применение только спиронолактона — неселективного антагониста минералокортикоидных рецепторов, используемого в клинической практике с 1960-х гг. [28]. После приема спиронолактон быстро метаболизируется до своего основного фармакологически активного метаболита — капренона. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что спиронолактон и капренон подвергаются дальнейшей метаболизации ферментами надпочечников (CYP11B1 и CYP11B2) с образованием гидроксилированных соединений с различными фармакологическими свойствами [28]. В связи с удлинением периода биотрансформации и высоким сродством к белкам плазмы крови (> 90 %) биологические эффекты спиронолактона длятся 24–58 часов [29]. Следовательно, для достижения эффекта препарат достаточно принимать один раз в день или даже через день. Следует отметить, что при декомпенсированном циррозе печени (класс С по Чайлд-Пью) и нарушении функции почек увеличивается период полувыведения и усиливается эффект препарата. Прием спиронолактона совместно с пищей, богатой жирами, значительно повышает его биодоступность (до 90 %) [29].

Важное негативное свойство спиронолактона, которое следует учитывать, — его антианδροгенный эффект вследствие сродства к рецепторам андрогенов. Это вызывает ряд дозозависимых побочных эффектов, в особенности у мужчин, включая болезненность и гиперчувствительность сосков, гинекомастию и эректильную дисфункцию. Тяжелые побочные эффекты могут объяснить широко распространенную плохую приверженность лечению [30]. В исследовании SPARTACUS наблюдалась высокая частота антианδροгенных побочных явлений у обоих полов:

гинекомастия, мастопатия, нарушения менструального цикла, эректильная дисфункция и снижение либидо отмечались в 1 % случаев в группе адrenaлэктомии и 57 % — в группе спиронолактона. Как следствие, 37 % пациентов были переведены на терапию эплереноном. Более селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон, в правильно подобранной дозе не уступающий по эффективности спиронолактону, одобрен для лечения артериальной гипертензии, в том числе при ПА, в Японии и США (максимальная доза 100 мг/сут), но не в европейских странах и Австралии. Однако его широкое применение при недостаточности кровообращения обеспечивает доступность и возможность использования вне инструкции. Преимущество эплеренона над спи-

ронолактоном заключается в его относительной избирательности в отношении минералокортикоидных рецепторов без побочного антианδροгенного действия [30]. В связи с этим эплеренон является препаратом выбора у пациентов с антиандрогенными осложнениями терапии спиронолактоном. В отличие от спиронолактона эплеренон не превращается в активные метаболиты и характеризуется низкой степенью связывания с белками плазмы крови [28]. Вследствие этого его биологические эффекты длятся меньше — 3–6 часов [31]. Это требует двукратного приема препарата [30]. Эплеренон выводится с желчью с помощью фермента CYP3A4 и, следовательно, может взаимодействовать с другими фармакологическими и нефармакологическими соединениями.

**Таблица. Сравнение антагонистов минералокортикоидных рецепторов**

	Спиронолактон	Эплеренон
Одобен для лечения ПА	Да	Нет*
Продолжительность эффекта (ч)	24–58	3–6
Влияние пищи на биодоступность	Да (увеличение всасывания до 90 %)	Нет
Активные метаболиты	Да	Нет
Печеночный клиренс	Нет	Да (CYP3A4)
Лекарственное взаимодействие	Нет	Повышает уровень дигоксина, вступает во взаимодействие с лекарствами, влияющими на CYP3A4
Противопоказания	Гиперкалиемия; болезнь Аддисона; одновременное применение с эплереноном	Цирроз печени, класс С по Чайлд-Пью; гиперкалиемия; одновременный прием с мощными ингибиторами CYP3A
Способ применения	Внутри 1 раз в день	Внутри 2–3 раза в день
Начальная доза	25 мг — 0 — 0	25 мг — 0 — 25 мг
Максимально допустимая доза	100 мг в день	100 мг в день
Максимальная доза, используемая в исследованиях	400 мг в день	300 мг в день
Антиандрогенные побочные эффекты	Да (гинекомастия, болезненность и гиперчувствительность сосков, эректильная дисфункция, снижение либидо, нарушение менструального цикла)	Нет

\*Статус препарата зависит от страны (при артериальной гипертензии и ПА разрешено только в Японии и США).

В клинической практике эплеренон используется в более высоких, чем спиронолактон, дозах в связи с меньшей степенью гипотензивного эффекта при ПА по результатам рандомизированных сравнительных исследований по принципу head-to-head («лицом к лицу») [32] (таблица). Прием пищи не влияет на биодоступность эплеренона [31]. Препарат противопоказан людям с тяжелым поражением печени (класс С по Чайлд-Пью) в связи с отсутствием исследований по изучению его фармакокинетики в этой группе. При нарушении функции почек и средней степени поражения печени коррекции дозы не требуется [31]. Тем не менее у пациентов с нарушением функции

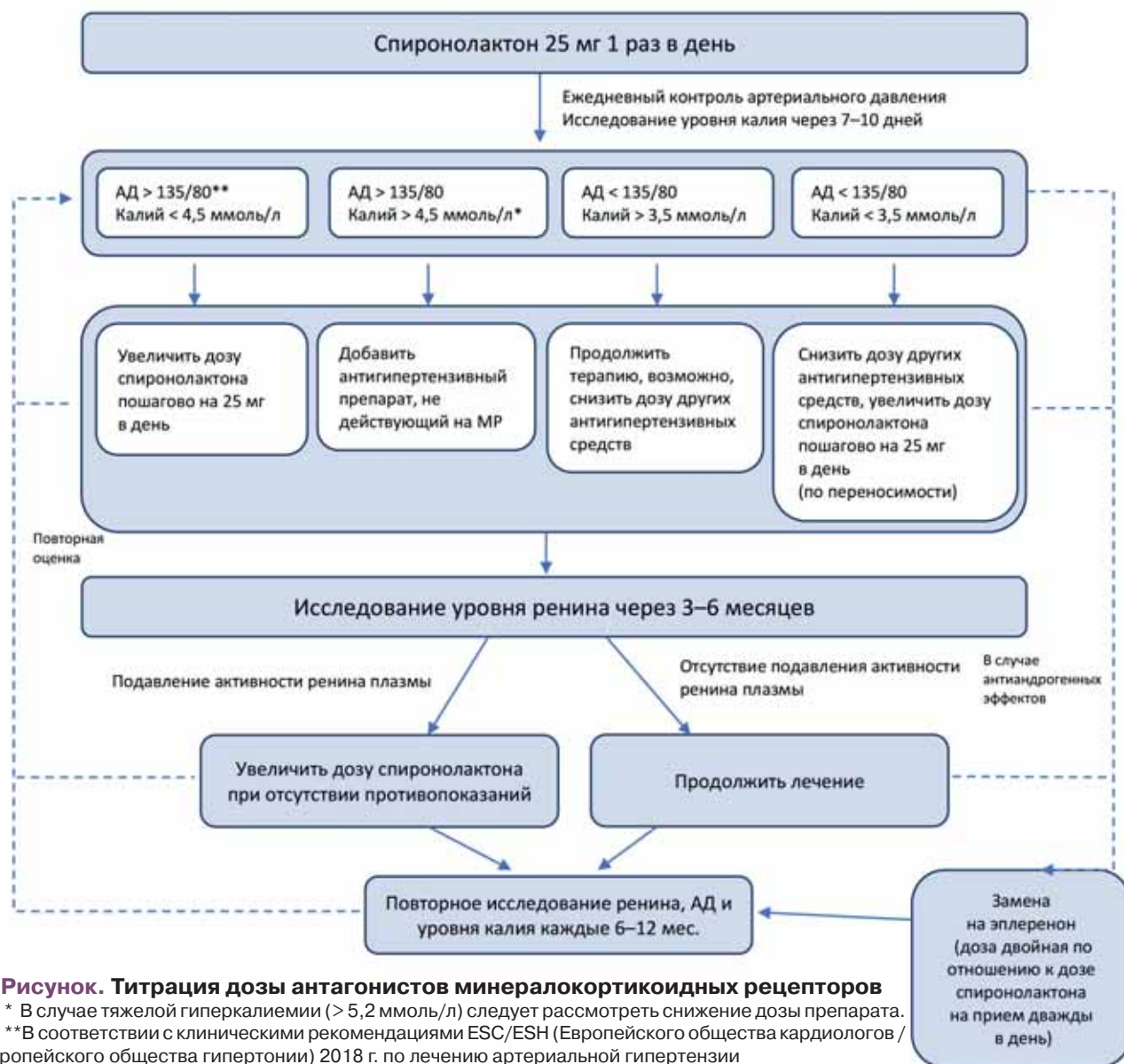
почек следует регулярно исследовать уровень калия.

### Титрация дозы препаратов у пациентов на медикаментозной терапии ПА

Адекватная медикаментозная терапия крайне важна для предотвращения осложнений при ПА. Ввиду отсутствия универсального режима терапии при ПА ключевым является персонализированный подход. В дополнение к нормализации артериального давления этиотропное воздействие на избыток альдостерона путем фармакологической блокады минералокор-

тикоидных рецепторов является важной терапевтической целью и обеспечивает прогностическое преимущество над контролем артериального давления при ПА [1]. Для оптимального контроля за заболеванием важны регулярные визиты к врачу для оценки артериального давления и уровня калия (рис. 1). Антагонисты минералокортикоидных рецепторов следует назначать начиная с небольших доз (например, 25 мг спиронолактона в день) с медленной титрацией под контролем артериального давления [1].

В амбулаторной клинике университета Мюнхена оценку адекватности дозы спиронолактона проводят каждые 4 недели. Несмотря на то что гиперкалиемия редко является



**Рисунок. Титрация дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов**

\* В случае тяжелой гиперкалиемии (> 5,2 ммоль/л) следует рассмотреть снижение дозы препарата.

\*\*В соответствии с клиническими рекомендациями ESC/ESH (Европейского общества кардиологов / Европейского общества гипертонии) 2018 г. по лечению артериальной гипертензии

препятствием для титрации дозы препарата вследствие гипокалиемического явления при гиперальдостеронизме, рекомендовано частое исследование уровня калия в начале терапии. По опыту специалистов клиники университета Мюнхена эффективная блокада минералокортикоидных рецепторов достигается в большинстве случаев (> 90 %) приемом 50 мг спиронолактона. Более высокие дозы обычно плохо переносятся, особенно мужчинами, по вышеуказанным причинам [31]. Тем не менее в редких случаях требуются высокие дозы для адекватного лечения. У этих пациентов повышенный уровень альдостерона плазмы и довольно низкий уровень калия до начала лечения. В то время как в некоторых исследованиях изучалось применение спиронолактона в дозе до 400 мг в день, Европейским обществом рекомендовано не превышать 100 мг/сут [1]. У мужчин с недостаточным терапевтическим ответом при дозе спиронолактона до 50 мг специалистами клиники университета Мюнхена терапия часто дополняется амилоридом для потенцирования блокады нефрона. У женщин спиронолактон обычно хорошо переносится в более высоких дозах, но увеличение более 100 мг в день часто вызывает боль в груди и нарушения менструального цикла [32]. В случае антиандрогенных побочных эффектов следует рассмотреть снижение дозы спиронолактона или его замену на эплеренон [1]. Если для лечения ПА используется эплеренон, следует помнить о более коротком периоде полувыведения препарата по сравнению со спиронолактоном [31]. Для адекватного антиальдостеронового эффекта необходимо принимать препарат дважды в день. В случае недостаточного ответа следует рассмотреть трехкратный прием. В целом для достижения аналогичного спиронолактону терапевтического эффекта доза эплеренона должна быть увеличена вдвое [30].

По опыту специалистов клиники университета Мюнхена желательно начинать лечение с 25 мг эплеренона дважды в день. У большинства пациентов адекватная блокада альдостерона достигается на фоне

приема 50 мг эплеренона в сутки. В случае отсутствия достаточного терапевтического ответа возможен трехкратный прием препарата. В исследованиях изучалось применение 300 мг препарата в день, однако максимально одобренная доза составляет 100 мг/сут [30].

У пациентов с тяжелым поражением печени или почек титрация дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов должна проводиться под тщательным контролем уровня калия. В случае недостаточного снижения артериального давления, несмотря на максимально переносимые дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов, следует добавить другие антигипертензивные средства [1]. Дополнительным показателем адекватности альдостероновой блокады могут служить уровень активности ренина плазмы [3]. При сохраняющемся подавлении уровня ренина следует рассмотреть вопрос увеличения дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов при отсутствии противопоказаний (например, антиандрогенных побочных эффектов, повышенного уровня калия или гипотензии). Другой альтернативой или дополнительным способом воздействия на уровень ренина плазмы является диета с ограничением соли [24]. По опыту специалистов клиники университета Мюнхена пациенты с ПА склонны к употреблению большого количества соли в рационе — до 10 г в день, вероятно, в результате изменений порога чувствительности [Adolf et al., рукопись на рассмотрении]. В случае неадекватного контроля артериальной гипертензии, низкого уровня калия и подавленного уровня активности ренина плазмы крови, несмотря на высокие дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов, наиболее вероятной причиной является низкая приверженность терапии [1].

### Перспективы медикаментозной терапии ПА

Необходимо проведение проспективных исследований для оценки преимуществ титрации доз пре-

паратов при ПА, основываясь на уровне ренина плазмы. В таком исследовании в качестве конечных точек могут быть использованы суррогатные параметры, такие как мозговой натрийуретический пептид (pro-BNP), микроальбуминурия или высокочувствительный С-реактивный белок. В качестве дополнительной конечной точки в клинических исследованиях может быть применено суточное мониторирование артериального давления. В пилотном исследовании для демонстрации преимуществ восстановления нормального уровня ренина для эндотелия может быть использована поток-опосредованная вазодилатация (аналог стресс-теста). Наконец, только длительные рандомизированные исследования с участием достаточного для оценки сердечно-сосудистых конечных точек количества человек позволят ответить на вопрос о преимуществе титрации доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов до достижения нормального уровня ренина.

### Заключение

При ПА благоприятный прогноз основан на раннем выявлении заболевания и назначении специфической терапии. При одностороннем поражении стандартом лечения остается адреналэктомия, которая устраняет избыток альдостерона и потенциально сопровождающую его гиперкортизолемию.

При двустороннем поражении золотым стандартом является медикаментозная терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Медленная титрация дозы препаратов под регулярным наблюдением улучшает приверженность терапии и контроль заболевания. Основными параметрами эффективности лечения являются уровень калия в верхней трети референсного диапазона и целевые значения артериального давления. Дополнительную информацию может предоставить исследование уровня активности ренина плазмы. В случае сохранения подавленного уровня активности ренина плазмы следует рассмотреть вопрос титрации дозы антагонистов

минералокортикоидных рецепторов при отсутствии противопоказаний. Важно не делать поспешных выводов на основании одного проведенного исследования. Необходимо большое количество данных по результатам крупных исследований для подтверждения полученных результатов, особенно в отношении употребления соли и приверженности терапии.

## Литература

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 1889–1916.
- Conn JW. Plasma renin activity in primary aldosteronism: importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension // *JAMA* 1964 190 222–225.
- Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 51–59.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 4826–4833.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment // *Archives of Internal Medicine* 2008 168 80–85.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *Journal of the American College of Cardiology* 2005 45 1243–1248.
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 41–50.
- Williams TA & Reincke M. MANAGEMENT of ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited // *European Journal of Endocrinology* 2018 179 R19–R29.
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism // *Hypertension* 2007 50 911–918.
- Catena C, Colussi G, Di Fabio A, et al. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism // *Hormone and Metabolic Research* 2010 42 440–445.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 464–475.
- Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients // *Hypertension* 2008 51 1366–1371.
- Miyake Y, Tanaka K, Nishikawa T, et al. Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study // *Endocrine Journal* 2014 61 35–40.
- Strauch B, Petrak O, Zelinka T, et al. Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism // *American Journal of Hypertension* 2008 21 1086–1092.
- Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2017 5 689–699.
- Calhoun DA. Medical versus surgical treatment of primary aldosteronism // *Hypertension* 2018 71 566–568.
- Rossi GP, Maiolino G, Flego A, et al. Adrenalectomy lowers incident atrial fibrillation in primary aldosteronism patients at long term // *Hypertension* 2018 71 585–591.
- Reincke M. Anxiety, depression, and impaired quality of life in primary aldosteronism: why we shouldn't ignore it! // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 1–4.
- Velema M, Dekkers T, Hermus A, et al. Quality of life in primary aldosteronism: a comparative effectiveness study of adrenalectomy and medical treatment // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 16–24.
- Arlt W, Lang K, Sitch AJ, et al. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism // *JCI Insight* 2017 2 93136.
- Adolf C, Kohler A, Franke A, et al. Cortisol excess in patients with primary aldosteronism impacts left ventricular hypertrophy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 4543–4552.
- Gerards J, Heinrich DA, Adolf C, et al. Impaired glucose metabolism in primary aldosteronism is associated with cortisol co-secretion // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019 104 3192–3202.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007 2 722–731.
- Funder JW. Primary aldosteronism and cardiovascular risk, before and after treatment // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 5–7.
- Funder JW. Primary aldosteronism and salt // *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 2015 467 587–594.
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, et al. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 2489–2494.
- Lim PO, Young WF & MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism // *Journal of Hypertension* 2001 19 353–361.
- Schiffer L, Muller AR, Hobler A, et al. Biotransformation of the mineralocorticoid receptor antagonists spironolactone and canrenone by human CYP11B1 and CYP11B2: characterization of the products and their influence on mineralocorticoid receptor transactivation // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2016 163 68–76.
- Overdiek HW & Merkus FW. The metabolism and biopharmaceutics of spironolactone in man // *Reviews on Drug Metabolism and Drug Interactions* 1987 5 273–302.
- Colussi G, Catena C & Sechi LA. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension // *Journal of Hypertension* 2013 31 3–15.
- Seferovic PM, Pelliccia F, Zivkovic I, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone — focus on the special pharmacologic properties of eplerenone // *International Journal of Cardiology* 2015 200 3–7.
- Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. 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 29 980–990.