פרק 17

היפראלדוסטרוניזם ראשוני - PA - Primary Aldosteronism

ד"ר נעמי נידם

ד"ר גדי שלומאי

בעבר סברו שהיפראלדוסטרוניזם ראשוני, אשר נקרא גם מחלת/תסמונת Conn הוא סיבה נדירה ללחץ דם שניוני. אולם, עדויות מצטברות מראות שהיפראלדוסטרוניזם ראשוני שכיח יותר מכפי שחשבנו.

היפראלדוסטרוניזם ראשוני (PA) מהווה הסיבה השכיחה ביותר ליל"ד שניוני. 20% - 30% מהמטופלים עם יל"ד עמיד אמיתי סובלים מהיפראלדוסטרוניזם, ועל כן ההנחייה היום הינה לסקור כל מטופל עם יתר לחץ דם ל- PA.

אנו מאמצים בהנחיות אילו את ההנחיות הקרדיולוגיות האירופאיות (ESC) ואת הנחיות החברה האנדוקרינית (ES-Endocrine Society). זו הפעם הראשונה שאטיולוגיה ליל"ד שניוני, אשר התרגלנו לקשר לפנוטיפ מסויים, מקבלת המלצה גורפת לסקירה של כלל המטופלים עם יתר לחץ דם קבוע מוכח.

היפראלדוסטרוניזם ראשוני קרוי כך משום שישנה הפרשה אוטונומית, מוגברת של אלדוסטרון מה-glomerulosa zona בקורטקס של האדרנל, וזאת בהיעדר הגירוי שבדרך כלל מביא להפרשת אלדוסטרון (עלייה ברנין ובאנגיוטנסין II או היפרקלמיה). למעשה במנגנון של היזון חוזר, העלייה בספיגת הנתרן (המלח) המתווכת על ידי אלדוסטרון, והעלייה בנפח החוץ תאי והתפתחות יתר לחץ דם, מביאים לדיכוי הרנין. באופן קלסי למדנו על כך שמרבית המקרים נובעים מהיפרפלסיה דו צדדית או אדנומה חד צדדית של בלוטת האדרנל, אך למעשה ברב המקרים ישנם איים מיקרוסקופיים מפרישי אלדוסטרון באחד או 2 האדרנלים, וההדמייה תקינה לגמרי.

מהבנת מנגנון זה נגזרות 2 תובנות חשובות :

תובנה ראשונה: **הרנין הנמוך (המדוכא) הוא בלב הבעיה** הקרויה היפראלדוסטרוניזם ראשוני, והוא מבטא את הדיכוי של אנגיוטנסין I ואנגיוטנסין II, ואת הירידה בספיגת המלח לאורך הנפרון. הירידה בספיגה גורמת להגעת נתרן מוגברת לנפרון הדיסטלי, וזו, יחד עם העלייה ברמות אלדוסטרון, מביאה לספיגה מוגברת של נתרן לתוך הדם (דרך תעלת ה-eNac), והפרשה מוגברת של אשלגן וביקרבונאט לחלל הנפרון ולשתן.

תובנה שנייה קשורה להבנה שהטיפול היסודי ב- PA הינו קודם כל הפחתת מלח בתזונה.

ניתן לאפיין פנוטיפ של מטופלים עם היפראלדוסטרוניזם ראשוני: לעיתים נראה תסמונת מטבולית והשמנה (הקשורים גם כן להפרשה אוטונומית של אלדוסטרון), פרפור עליות (השפעה לבבית מזיקה של אלדוסטרון + אשלגן נמוך), דום נשימה בשינה (כביטוי לעודף נפח באזור הלרינקס), נטייה לאשלגן נמוך או תקין-נמוך (עד 4.5 מילימול לליטר), אלקלוזיס (ביקרבונאט גבוה), נתרן בגבול העליון של הנורמה (140-145 מילימול לליטר) כביטוי לירידה בהפרשת ADH והפרשה מוגברת של מים חופשיים (תוצאה ישירה של עודף נפח) או כביטוי לירידה בתגובתיות ל- ADH (תוצאה של היפוקלמיה ארוכת שנים). אילו יביאו לפוליאוריה ונוקטוריה בולטות.

הקראטינין יכול להיות נמוך (היפרפילטרציה בגלל עודף נפח), תקין או מוגבר (כתוצאה מ- hypertensive nephrosclerosis או מ-hypokalemic nephropathy).

למרות כל הנ"ל, המחלה הינה שכיחה מאד וחמקמקה, **ועל כן יש לסקור את כלל הנבדקים עם יתר לחץ דם, ומוטב לעשות זאת בשלב מוקדם, מכיוון שריבוי תרופות מקשה על פיענוח התוצאות.**

מספר עבודות הראו שאלדוסטרוניזם ראשוני כרוך בסיכון מוגבר לאי ספיקת לב, מחלת לב איסכמית, שבץ מוחי, אי ספיקת כליות ופרוטאינוריה, וכן חרדה ודיכאון, מעל ומעבר לסיכון הנצפה ביתר לחץ דם ללא PA (טבלא 1).

Odds ratios for outcomes in patients with primary aldosteronism when compared with similar patients with essential hypertension

Outcomes	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Coronary artery disease (myocardial infarction or revascularization)	1.77	1.10-2.83
Stroke	2.58	1.93-3.45
Atrial fibrillation	3.52	2.06-5.99
Heart failure	2.05	1.11-3.78
Diabetes	1.33	1.01-1.74
Metabolic syndrome	1.53	1.22-1.91

Data from 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 Endocrinol. 2018;6(1):41-50.

טבלה 1 - מאבחנה

בדיקות סקר

כאמור ההנחיות המעודכנות (PMID:40658480) ממליצות על ביצוע בדיקת סקר לכל מטופל עם יתר לחץ דם.

בדיקת הסקר המומלצת כוללת רמות רנין אלדוסטרון ואשלגן בשעות הבוקר, בצום, ורצוי במצב ישיבה לצורך אחידות (PMID:26934393 PMID:40658480).

אנו נתייחס במהלך הפרק לבדיקת רנין ואלדוסטרון בשיטת immunoassay הנפוצה בישראל.

מומלץ לבצע את הבדיקה לפני תגבור טיפול, מכיון שכלל התרופות משפיעות על פענוח התוצאות. גם מתן באינדיקציה אחרת (למשל חוסמי ביתא לטכיקרדיה על חדרית או מחלת לב איסכמית) ישפיעו על הבנת הערכים המתקבלים. חשוב במיוחד לבצע את הבדיקה לפני מתן טיפול מוכוון אלדוסטרון (אלדקטון, ספירונולקטון, פינרנון, אמילוריד, קלוריל, בקסדרוסטט (ASI) או גלולות פרוגסטיניות בעלות פעילות דמויית MRA).

במידה והרופא המטפל מעוניין לתגבר טיפול, מומלץ לבקש מהמטופל לבצע את בדיקות הדם קודם ויום אח"כ לתגבר את הטיפול התרופתי. יש לתעד תחת אילו תרופות ואילו ערכי אשלגן בוצעה בדיקת הסקר.

למען הנוחות מובאות כאן 4 טבלאות שונות לבירור תוצאות הסקר הראשוני לאבחון היפראלדוסטרוניזם. על הרופא המטפל להכיר את המעבדה המקומית, ולדעת האם רנין נבדק כרנין ישיר (direct renin, PRC- plasma renin concentration) במילימול לליטר (= מיקרומול למיליליטר) או בצורת פעילות רנין (PRA -plasma renin activity) בנוגרם למילימטר לשעה, וכן האם אלדוסטרון מדווח ביחידות ננוגרם לדציליטר או פיקומול לליטר. אזי יש לבחור את הטבלא המתאימה.

בכל אופן על מנת שהסקירה תיחשב חיובית, צריך שגם הרנין יהיה נמוך מערך כלשהוא, גם האלדוסטרון יהיה גבוה מערך כלשהוא וגם היחס אלדוסטרון לרנין (ARR) יהיה גבוה מערך כלשהוא.

טבלה 2א

סקירה חיובית (3 התנאים צריכים להתקיים)	
רמות רנין ישיר (PRC, DRC)	שווה או קטן מ- 8.2 מילימול לליטר
רמות אלדוסטרון	שווה או גדול מ- 10 ננוגרם לדציליטר
יחס ARR	גדול מ- 2.5 ננוגרם/ דציליטר/ מילימול/ ליטר

טבלה 2ב

סקירה חיובית (3 התנאים צריכים להתקיים)	
רמות רנין ישיר (PRC, DRC)	שווה או קטן מ- 8.2 מילימול לליטר
רמות אלדוסטרון	שווה או גדול מ- 277 פיקומול לליטר
יחס ARR	גדול מ- 70 פיקומול/ מי ליחידות

טבלה 2ג

סקירה חיובית (3 התנאים צריכים להתקיים)	
פעילות רנין בפלסמה (PRA)	שווה או קטן מ- 1 ננוגרם למ"ל לשעה
רמות אלדוסטרון	שווה או גדול מ- 10 ננוגרם לדציליטר
יחס ARR	גדול מ- 20 נ"ג/ד"ל/נ"ג/מ"ל/שעה

טבלה 2ד

סקירה חיובית (3 התנאים צריכים להתקיים)	
פעילות רנין בפלסמה (PRA)	שווה או קטן מ- 1 ננוגרם למ"ל לשעה
רמות אלדוסטרון	שווה או גדול מ- 277 פיקומול לליטר
יחס ARR	גדול מ- 555 פיקומול/ליטר/נ"ג/מ"ל/שעה

תוצאת סקירה חיובית מעידה על possible PA, ומחייבת התייחסות להשפעת תרופות וכן רמות אשלגן על התוצאה. מומלץ בשלב זה להיוועץ, במידה וישנה השפעה מורכבת של תרופות ומלחים, עם מומחה ללחץ דם.

לעתים ישנה השפעה מסוימת של ציר ה- ACTH קורטיזול, על הפרשת אלדוסטרון, והשפעה זו מחדדת את השונות בהפרשת אלדוסטרון לאורך שעות היממה. על כן יש הממליצים על איסוף שתן 24 שעות לנפח, קריאטינין, נתרן, אשלגן ואלדוסטרון, להערכת ההפרשה על פני כל היממה.

בהקשר זה, ישנה גם המלצה לבצע תבחין 1mg dexamethasone suppression test. אין לבצע בדיקה זו יחד עם בדיקות הדם המהוות את הסקר (רנין, אלדוסטרון, אשלגן).

ישנם מספר גורמים עיקריים, אשר עלולים להשפיע על רמות DRC/PRA או PAC ולשבש את תוצאות הבדיקה; היפוקלמיה עלולה להפחית רמות אלדוסטרון (FN), חוסמי בטא ותרופות סימפטוליטיות מרכזיות (קלונידין, נורמופרסאן) מפחיתים רנין (FP) ומעכבי ACE ו- ARB, משתנים למיניהם, ובעיקר חוסמי הרצפטור לאלדוסטרון (Mineralocorticoid receptor antagonists - MRA), מעלים רמות רנין (FN). טבלא 3 מציגה את השפעת התרופות השונות.

טבלה 3

False Positive		False Negative	
Beta blockers	Decrease renin	**Diuretics**	Increase renin
clonidine	Decrease renin	**ACE-I, ARB**	Increase renin, decrease Aldo
methyldopa	Decrease renin	**Dihydropyridines CCB**	Increase renin, decrease Aldo
NSAIDS	Decrease renin	**SGLT inhibitors**	Increase renin
OCP	Decrease renin	**SSRI**	Increase renin
Drospirenone MRAs	Increase aldosterone (increase renin)	**Drospirenone MRAs**	Increase Renin (increase aldosterone)

במקרים בהם קיים חשד קליני גבוה אך התוצאה שלילית, מומלץ לתקן היפוקלמיה ולהשהות תרופות רלוונטיות (במידת האפשר) לפחות לשבועיים. מומלץ להשהות טיפול ב- MRA (לפחות 4 שבועות טרם הבדיקה), למעט מקרים בהם רנין נותר מדוכא למרות טיפול זה. במקרים בהם בדיקת הסקר חיובית, אך החשד הקליני נמוך, במיוחד במטופלים הנוטלים חוסמי בטא ו- PAC בטווח 10-15 נ"ג/דצ"ל (276-414 פג/מל), מומלץ להפסיק חוסמי בטא (לפחות שבועיים) ולחזור על הבדיקה (PMID:40658480). במידה וחלה החמרה קלינית או מעבדתית בעתיד, יש לשקול בדיקה חוזרת. תרופות אשר אינן משפיעות על ציר הRAAS ויכולות להינתן כחליף (זמני) עד ביצוע הבדיקה הן VERAPAMIL SR (80-360 מ"ג), הידרלזין (10 עד 50 מ"ג פעמיים/ שלוש פעמים ביום), דוקסזוסין (1-16 מ"ג ליום). פעמים רבות ניתן לנתח את תוצאות בדיקות הסקר והבדיקות המתקדמות (ראה להלן) ללא צורך בהחלפת תרופות.

מבחני דיכוי אלדוסטרון

בעבר היה נהוג לבצע בדיקות "אשרור" לאחר סקר חיובי. עם זאת, בשנים האחרונות, השילוב של העדר מידע ממחקרים פרוספקטיביים, וכן תוצאות מחקרים תצפיתיים, המשקפות חוסר עקביות ומהימנות מוגבלת של מבחנים אלה, מעלות ספק באשר למקומם בתהליך האבחנה של PA (PMID:27600182, PMID:35652330 PMID:36373399, PMID: 24863855). בהתאם לכך, בהנחיות 2025 הוגדרו מבחנים אלה כ"מבחני דיכוי אלדוסטרון" ולא כבדיקות אשרור, והם אינם נדרשים באופן גורף, אלא רק במצבים מסוימים. (PMID:40658480). השלב הראשון בהחלטה הוא ריבוד הסיכוי למחלה חד-צדדית (lateralizing disease). כאשר ההסתברות למחלה חד-צדדית גבוהה, קרי, יתר לחץ דם עמיד, היפוקלמיה וכן PRA < 0.2 נ"ג/מ"ל/לשעה או DRC < 2 מילי-יחידות/ליטר ו- PAC > 20 נ"ג/דצ"ל (276 פמול/ליטר), אין צורך במבחן דיכוי.

גם במקרים של הסתברות נמוכה למחלה חד-צדדית, קרי, נורמוקלמיה ו- PAC < ~11 נ"ג/דצ"ל (303 פיקומול/ליטר), אין צורך במבחן דיכוי. במצבים של מוטציות משפחתיות או אי התאמה לטיפול ניתוחי, הבדיקה מיותרת.

בישראל מבחן הדיכוי השכיח הוא מבחן דיכוי באמצעות normal saline בעירוי של 2 ליטר במשך 4 שעות. הבדיקה מתבצעת בישיבה (PMID:24762111), בדיקת דם ל- PAC ואשלגן נעשית טרם התחלת הבדיקה ולאחר 4 שעות נמדד PAC פעם נוספת. סף הדיכוי של 10 נ"ג/דצ"ל (276 פיקומול/ליטר), מהנחיות האגודה לאנדוקרינולוגיה ב-2016, (PMID:26934393) שונה ל-7.8 נ"ג/דצ"ל (217 פמול/ליטר) בהנחיות הנוכחיות (PMID:40658480) - זהו שינוי בעל משמעות קלינית שמוביל לזיהוי מטופלים נוספים עם PA.

מבחן דיכוי נוסף הינו מבחן העמסת מלח. יש להדריך את המטופל לאכול תזונה עשירה במלח ל- 3 ימים וביום הרביעי לבצע איסוף שתן מלא לנפח, קריאטינין, נתרן, אשלגן ואלדוסטרון. נוכחות מעל 10 מיקרוגרם אלדוסטרון ביממה, בהינתן 200 מילימול נתרן באיסוף שתן ויותר, מהווה עדות למבחן דיכוי חיובי.

סיווג (subtype classification)

עד לפני כמה שנים נהוג היה לסווג PA בעיקר למחלה חד צדדית (aldosterone producing adenoma - APA) המהווה 35% מהמקרים או היפרפלזיה דו-צדדית (Bilateral idiopathic hyperplasia), המהווה 60% מהמקרים (PMID:17492946). כיום ברור כי החלוקה הדיכוטומית פשטנית מדי. בשנת 2021 פורסמו הנחיות היסטופתולוגיות, אשר שופכות אור רב על הפתופיזיולוגיה של PA (PMID:32717746). בעזרת צביעות אימונוהיסטוכימית ל-CYP11B2, ההנחיות מסווגות את הממצאים הפתולוגיים לשתי קבוצות עיקריות: ממצאים קלאסיים וצורות שאינן קלאסיות. הצורה הקלאסית היא APA, המוגדרת כממצא דיסקרטי מעל 1 ס"מ. הצורות הלא קלאסיות מתחלקות לקשרית הקטנה מ- 1 ס"מ (Aldosterone producing nodule), למיקרו-קשריות (aldosterone producing micro nodules), שהם צברי תאים מפרישי אלדוסטרון שאינם מאורגנים כקשריות מובחנת, וכן צורות שונות של היפרפלזיה, בין אם צברים של קשריות/מיקרו-קשריות או היפרפלזיה דיפוזית, הנוצרת מרצועת תאים רחבה ורציפה. בישראל, צביעה אימונוהיסטוכימית ל-CYP11B2 מבוצעת במספר מצומצם של מרכזים רפואיים.

שלב הסיווג מתחיל ב- CT בטן ללא חומר ניגוד, שהוא הדמיית הבחירה (PMID:40658480, PMID:37318239) במידה וקיים ממצא אדרנלי, יש להעריך פוטנציאל ממאיר ולבצע מבחן דיכוי דקסמתזון במינון נמוך, כדי לשלול הפרשה משולבת עם קורטיזול (PMID:40658480). דימות לבדו מוגבל עקב שיעור גבוה של ממצאים מקריים באדרנל באוכלוסייה הכללית (כ-5-10%), שאינם בהכרח פעילים הורמונלית, וכן בשל ממצאים קטנים ופעילים הורמונלית, שאינם מודגמים תמיד באמצעות CT או MRI (PMID:40658480, PMID:37318239). לפיכך, adrenal venous sampling - AVS נחשב זה שנים "תקן הזהב" לסיווג הצד המפריש. עם זאת, לאורך השנים בוצעו מספר מחקרים בניסיון לערער על חיוניות AVS בתהליך הסיווג. על אף מספר מחקרים שלא הראו יתרון ל-AVS על פני CT/MRI בלבד (PMID:27325147, PMID:33146695, PMID:37793023), מכלול הנתונים מעיד כי ל- AVS עליונות לזיהוי הצד המפריש ביתר, וכן יתרון ככלי ניבוי להצלחה קלינית וביוכימית לאחר ניתוח (PMID:40658480, PMID:19721021,PMID:26555126,PMID:40658500,PMID:29987100,PMID:24796926,PMID:32868641, PMID:35612811). ההמלצה מאיגודים מקצועיים לאורך השנים היא ביצוע AVS לצורך סיווג PA. יוצאי דופן הם מטופלים צעירים, עם PA משמעותי, או היפוקלמיה וממצא חד- צדדי בקוטר 1 ס"מ לפחות, או כאשר קיימת הפרשה אוטונומית משולבת של קורטיזול וממצא חד-צדדי ברור בדימות (PMID: 40658480).

מאחר ו- AVS מוגבל בזמינותו, פולשני ותלוי בניסיון מבצע, מזה למעלה מעשור נעשים ניסיונות למצוא חלופות לסיווג PA באמצעות בדיקות דימות מבוססות רפואה גרעינית. שני סוגי של מיפויים גרעיניים, 11C-Metomidate iPET/CT ו- 68Ga-pentixafor PET/CT, נראים מבטיחים בעבודות שפורסמו בעיתונים מובילים בשנים האחרונות (PMID:36646800, PMID:40030172, PMID:37477496, PMID:36795418), אך אינם זמינים במקומות רבים בעולם, כולל ישראל. ההנחיות העדכניות עדיין ממליצות על AVS כבדיקת הבחירה לסיווג PA (PMID:40658480).

טיפול

הגבלת נתרן בדיאטה - כפי שנהוג ביתר לחץ דם ראשוני, יש לעודד הגבלה של נתרן תזונתי גם בקרב חולים עם היפראלדוסטרוניזם ראשוני. מבחינה פיזיולוגית, הפחתה יעילה בצריכת הנתרן התזונתי עשויה להוביל לתת נפח, המביאה לעלייה הן ברנין והן באנגיוטנסין II. עלייה זו באנגיוטנסין II גורמת לירידה באספקת נתרן למקטע הדיסטלי של הנפרון, ובכך מגבילה את ההשלכות הפתולוגיות של ספיגה חוזרת דיסטלית של נתרן המתווכת על־ידי אלדוסטרון.

טיפול תרופתי

טיפול תרופתי ממוקד ב- Primary Aldosteronism

טיפול תרופתי ממוקד ב- PA מבוסס בעיקר על חסימת הקולטנים המינרלוקורטיקואידים, (MRAs) במטרה לנרמל היפוקלמיה, לשפר שליטה בלחץ הדם ולהפחית סיכון קרדיו-וסקולרי. ה- Society Endocrine ממליצה על טיפול PA ספציפי (תרופתי או ניתוחי) כעדיף על טיפול כללי ביתר לחץ דם.

- בחולה עם PA שאינו מועמד לניתוח, או שאינו מעוניין בו, מומלץ להתחיל טיפול תרופתי ב- MRA לכל החיים.
- בחולה שבו הסבירות למחלה חד-צדדית נמוכה (למשל לפי הדמייה ופרופיל הורמונלי) טיפול תרופתי נחשב גישה ראשונית סבירה גם לפני בירור מלא למחלה חד צדדית.

יש להתחיל טיפול באלדקטון (ספירונולקטון) כתרופה מועדפת. המינון ההתחלתי יהיה בד"כ 12.5-25 מ"ג. יש לטטר את המינון על פי תגובת לחץ הדם, עליית האשלגן וביטול הדיכוי של רנין. הטיפול ניתן פעם ביום, בד"כ בוקר.

תגובה טובה לטיפול הינה כאשר לחץ הדם מאוזן על פי ההנחיות, אשלגן גדול מ 3.5 מילימול לליטר ללא תוספי אשלגן, ורמת הרנין הישיר הינה מעל 10 מילימול לליטר.

תגובה מיטבית לטיפול ב- MRA נצפית רק כעבור 3-4 שבועות טיפול.

עקב תופעות לוואי הורמונליות מספירונולקטון, בייחוד בגברים (גניקומסטיה, רגישות בשדיים, ירידה בחשק מיני, erectile dysfunction), יש המעדיפים לעבור בגברים לטיפול באפלרנון (inspra), שהינו MRA עם אפיניות מוגברת לקולטן המינרלוקורטיקואידלי ופחות לקולטן האנדרוגני (טבלא 5). אפלרנון ניתן פעמיים ביום.

טבלה 4

מאפיין	Spironolactone (Aldactone)	Eplerenone
מנגנון	אנטגוניסט לא-סלקטיבי ל-MR; נקשר גם לרצפטורי אנדרוגן ופרוגסטרון.	אנטגוניסט סלקטיבי יותר ל-MR; כמעט ללא פעילות על רצפטורי מין.
מינון התחלה טיפוסי ב-PA	12.5–25 מ"ג ליום, לרוב במנה יחידה.	25 מ"ג פעם או פעמיים ביום או 25–50 מ"ג ליום, מחולקים לשתי מנות (בוקר–ערב), בשל מחצית חיים קצרה.
טווח מינונים אופייני ב-PA	25–75 מ"ג/יום ברוב החולים; בדרך כלל אין צורך לעבור 100 מ"ג/יום בשל עלייה חדה בתופעות הורמונליות.	יעילות בערך חצי מזו של Spironolactone; לעיתים נדרשים 50–100 מ"ג פעמיים ביום (סה"כ 100–200 מ"ג/יום) להשגת אפקט דומה.
תדירות מתן	לרוב 1–2 פעמים ביום; במינונים גבוהים מקובל לפצל.	מומלץ לתת פעמיים ביום (BID) ב-PA, כדי לפצות על מחצית החיים הקצרה ולהבטיח כיסוי לאורך היממה.
קצב טיטרציה	העלאת מינון הדרגתית, גם במרווחים של 6–8 שבועות, בהתאם ללחץ הדם, K+ ורנין, בדומה לעיקרון הטיטרציה של Spironolactone.	העלאת מינון הדרגתית, במרווחים של 6–8 שבועות, לפי תגובת לחץ הדם, נורמליזציית K+ ועליית רנין, תוך ניטור תפקודי כליה.
מחצית חיים	כ-1–2 שעות; מטבוליטים פעילים עד כ-16–20 שעות – אפקט פרמקודינמי ממושך.	כ-3–6 שעות, ללא מטבוליטים פעילים משמעותיים – מחייב לרוב מתן BID ב-PA.
תופעות לוואי עיקריות	גינקומסטיה, רגישות בשדיים, הפרעות מחזור, ירידה בליבידו ואימפוטנציה; היפרקלמיה וירידה ב-eGFR.	בעיקר היפרקלמיה וירידה ב-eGFR; תופעות הורמונליות נדירות בהרבה.
ניטור	אשלגן וקריאטינין; בדיקה לאחר 2–3 שבועות מהתחלת טיפול או מהעלאת מינון, ובהמשך כל 3–6 חודשים.	אשלגן וקריאטינין; בדיקה לאחר 2–3 שבועות מהתחלת טיפול או מהעלאת מינון, ובהמשך כל 3–6 חודשים.

אפשרויות טיפול נוספות הן מעכבי eNac כגון אמילוריד ומעכבי סינתיזה של אלדוסטרון.

מעכבי סינתיזת אלדוסטרון פועלים בשלב המוקדם של היפראלדוסטרוניזם - מדכאים את ייצור ההורמון באדרנל, במקום לחסום את הקולטן להורמון.

אמילוריד, לעומת זאת, פועל בקצה השרשרת, וחוסם את אחד החלבונים העיקריים שייצורו ופעילותו מתווכים ע"י אלדוסטרון - תעלת הנתרן האפיתליאלית - Epithelial Sodium channel - EnaC.

אמילוריד קיים בארץ כתרופה בודדת (במינון 5 מ"ג) או בשילוב של 5 מ"ג אמילוריד עם 50 מ"ג HCTZ.

טיפול ניתוחי

במקרים של הפרשה חד-צדדית ברורה על פי AVS, ההמלצה היא כריתת אדרנל חד-צדדית (PMID:35976622, PMID:37318239). קיימות עדויות ליתרון הניתוח על פני טיפול תרופתי במקרים המתאימים (PMID:29129576).

אין צורך בהכנה טרום-ניתוחית מיוחדת לפני אדרנלקטומיה שלמה. יש ליטול את מלוא הטיפול התרופתי עד בוקר הניתוח. לאחר הניתוח מומלץ להפסיק טיפול ב- MRA ותוספי אשלגן ולעקוב מקרוב אחר ערכי לחץ דם ורמות אשלגן. במידה וקיימת אבחנה של הפרשה משולבת אלדוסטרון - קורטיזול יש צורך בטיפול בתר-ניתוחי בסטרואידים עם הפחתה הדרגתית (PMID:35976622, PMID:37318239).

חשוב לתאם ציפיות עם המטופלים. רמות האשלגן מתאזנות כמעט תמיד, אך השפעת הניתוח על לחץ הדם משתנה ותלויה בגורמים נוספים, כגון משך המחלה והיסטוריה משפחתית של יתר לחץ דם (PMID:30255616). קריטריוני primary aldosterone surgical outcome score - PASO (PMID:28576687), אשר פורסמו ב-2017 משמשים כיום להערכת הצלחה קלינית וביוכימית לאחר ניתוח. את ההערכה הראשונית יש לבצע תוך 3 חודשים, אך התוצאים הסופיים מוגדרים רק לאחר 6-12 חודשים.

בשנים האחרונות גוברת ההבנה כי ישנם מטופלים אשר עשויים להרוויח מניתוח חד-צדדי גם במקרים בהם ההפרשה היא דו-צדדית על פי AVS. הבסיס להתפתחויות הללו קשור בהבנה טובה יותר של הפתופיזיולוגיה של PA וההכרה כי גם הפרשה דו-צדדית עשויה להיות אסימטרית ועל כן ברת טיפול ניתוחי (PMID:32717746, PMID:33077688). ניתוח חד-צדדי במחלה דו-צדדית רלוונטי במיוחד כאשר קיימות מגבלות לטיפול תרופתי ארוך טווח או העדר שיפור תחת טיפול זה, או כאשר יש אסימטריה מבנית או ביוכימית בולטת (ב- AVS אסימטריה ללא מובהקות על פי ערכי הסף) (PMID:29129576). במקרים מסוימים, ניתוח חד צדדי במחלה דו-צדדית עשוי להוביל להצלחה קלינית וביוכימית, הגם שלא מלאה, בהתאם לקריטריוני PASO. (PMID:40961217 ,,PMID:36137555 PMID:33077688).

סיכום

היפראלדוסטרוניזם ראשוני מחייב התייחסות ייחודית של רופא המשפחה, הן בשל שכיחותו הרבה, שלא הייתה מוערכת עד לאחרונה, הן בשל הסיכונים הכרוכים בו, מעל ומעבר ללחץ הדם עצמו, והן בשל היכולת לטפל טיפול מוכוון אלדוסטרון- תזונה דלת מלח, חוסמי הקולטן המינרלוקורטיקואידי, חוסמי תעלת הנתרן בנפרון הרחיקני eNac, ובקרוב מעכבי אלדוסטרון סינתאז. טיפול תרופתי זה, וכן טיפול ניתוחי, המוצע למטופלים עם מחלה חד צדדית, הינו בעל פוטנציאל להפחתה ניכרת של תחלואה ותמותה.