

# Etiologija, dijagnostika, liječenje i prevencija sekundarne hipertenzije

---

**Matijević, Andrija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:643575>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-14**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Andrija Matijević**

# **Etiologija, dijagnostika, liječenje i prevencija sekundarne hipertenzije**

Diplomski rad



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Tonka Gulina, dr. med. i predan na ocjenu u akademskoj godini 2021/2022.

## **KRATICE**

ABPM- Ambulatory blood-pressure monitoring, 24-satno mjerenje tlaka  
ACE- Angiotensin convertase enzyme, angiotenzin konvertirajući enzim  
ACTH- Adrenocorticotrophic hormone, adrenokortikotropni hormon  
AHI- Apnea/hypopnea indeks, apneja/hipopneja indeks  
ARB- Angiotensin receptor blockers, blokatori receptora angiotenzina  
ARR- Aldosteron-renin ratio, omjer aldosterona i renina  
CKD- Chronic kidney disease, kronična bubrežna bolest  
CPAP- Continous positive airway pressure, kontinuirani pozitivni tlak  
CT- Computed tomography, kompjutorizirana tomografija  
ESC- European Society of Cardiology, Europsko kardiološko društvo  
ESH- European Society of Hypertension, Europsko društvo za hipertenziju  
FMD- Fibromuskularna displazija  
FT3- Free Triiodthyronine, slobodni trijodtironin  
FT4- Free Thyroxine, slobodni tiroksin  
HMOD- Hypertension-mediated organ damage, oštećenje organa uzrokovano hipertenzijom  
KKS- Kompletna krvna slika  
MAP- Mean arterial pressure, srednji krvni tlak  
MEN- Multipla endokrina neoplazija  
MRA- Mineralocorticoid receptor antagonists, antagonisti mineralokortikoidnih receptora  
MRI- Magnetic resonance imaging, magnetska rezonanca  
NF1- Neurofibromatoza tip 1  
NO- Nitrous oxide, dušični oksid  
NSAID- Non-steroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidni protuupalni lijekovi  
ORL- Otorinolaringološki  
OSA- Obstructive Sleep Apnea, opstruktivna apneja u snu  
PTH- Paratiroidni hormon  
RAAS- Renin-angiotensin-aldosteron-system, renin-angiotenzin-aldosteron sustav  
RTG- Rendgen  
SBP- Systolic blood pressure, sistolički krvni tlak  
SPECT- Single photon emission computed tomography, jednofotonska emisijska tomografija  
TK- Titozin kinaza  
TSH- Thyroid stimulating hormone, tiroid stimulirajući hormon

UZV- Ultrazvuk

VEGF- Vascular endothelial growth factor, faktor rasta vaskularnog endotela

VHL- Von Hippel Lindau sindrom

VIP- Vazointestinalni polipeptid

WCH- White Coat Hypertension, hipertenzija bijele kute

# SADRŽAJ

SAŽETAK.....	III
SUMMARY .....	IV
UVOD .....	1
ETIOLOGIJA.....	2
Bubrežna etiologija.....	2
Parenhimne bolesti bubrega .....	2
Renovaskularna hipertenzija .....	4
Primarni aldosteronizam.....	5
Cushingov sindrom.....	5
Poremećaj rada štitne žlijezde .....	6
Hiperparatireoidizam.....	6
Feokromocitom i paragangliomi .....	7
Koarktacija aorte .....	7
Opstruktivna apneja u snu (OSA).....	8
Hipertenzija inducirana lijekovima .....	8
DIJAGNOSTIKA .....	10
Anamneza i status.....	10
Pretrage krvnog tlaka.....	11
Laboratorijske i slikovne pretrage .....	11
Parenhimne bolesti bubrega .....	12
Renovaskularna hipertenzija .....	12
Primarni aldosteronizam.....	12
Cushingov sindrom.....	13
Poremećaj rada štitne žlijezde .....	13
Hiperparatireoidizam.....	14
Feokromocitom .....	14
Koarktacija aorte .....	14
OSA .....	14
Polisomnografija .....	15
LIJEČENJE .....	16
Renovaskularna hipertenzija .....	17
Primarni aldosteronizam.....	17
Cushingov sindrom.....	18
Feokromocitom/ Paragangliom .....	18

Opstruktivna apneja u snu .....	18
Ostalo .....	19
PREVENCIJA .....	19
ZAHVALA .....	21
REFERENCE .....	22
ŽIVOTOPIS .....	27

## SAŽETAK

### **Etiologija, dijagnostika, liječenje i prevencija sekundarne hipertenzije**

Sekundarnom hipertenzijom nazivamo povišenje krvnog tlaka kojemu možemo odrediti uzrok. Od ukupnog broja hipertoničara, između 5 i 10% pacijenata boluje od sekundarne hipertenzije. Etiološki, uzročnike rasta tlaka možemo podijeliti na bubrežne, endokrine, vaskularne i ostale uzroke. Mehanizmi podizanja tlaka su raznoliki, a najčešće su zaslužni slijedeći poremećaji: pojačana simpatička aktivnost s posljedičnom vazokonstrikcijom, povišenje vrijednosti angiotenzina i aldosterona s retencijom soli i vazokonstrikcijom te poremećena vaskularna reaktivnost sa smanjenom produkcijom NO i povišenim vrijednostima endotelina. Dijagnostika sekundarne hipertenzije započinje dobrom anamnezom i statusom, koji mogu isključiti ili skrenuti pozornost na specifične nokse odgovorne za razvitak bolesti. Daljnja dijagnostička obrada sastoji se od laboratorijskih i slikovnih metoda koje nam potvrđuju dijagnozu. Uz to, za opstruktivnu apneju u snu, specifičan uzrok sekundarne hipertenzije, dijagnostički nam je bitna polisomnografija. Kod liječenja, bitno je prepoznati i liječiti eventualne hipertenzivne epizode koje mogu imati ozbiljne posljedice na zdravlje pacijenta. Općeniti je modalitet liječenja kod sekundarne hipertenzije antihipertenzivna terapija i liječenje osnovnog uzroka bolesti. Specifična prevencija sekundarne hipertenzije ne postoji. Ipak, smanjenje tjelesne težine, pravilna prehrana, izbjegavanje konzumacije alkohola i pušenja te fizička aktivnost doprinose nižim vrijednostima krvnog tlaka te se mogu preporučiti svim pacijentima kako bi, koliko je u njihovoj moći, prevenirali eventualni razvoj bolesti

Ključne riječi: Aldosteron, Angiotenzin, Krvni tlak, Sekundarna hipertenzija



## SUMMARY

### **Etiology, diagnostics, treatment and prevention of secondary hypertension**

Secondary hypertension is a condition with high blood pressure with an identifiable cause. Of the total number of patients with hypertension, between 5 and 10% of patients have secondary hypertension. Etiologically, causes for the elevation of the blood pressure can be divided into renal, endocrine, vascular and other. The mechanisms responsible for the blood-pressure growth are various, most often due to these disorders: increased sympathetic activity with consequent vasoconstriction, increased levels of angiotensin and aldosterone with salt retention, and vasoconstriction, and impeded vascular reactivity with reduced production of NO and increased endothelin activity. Diagnostics of secondary hypertension start with a well-taken patient's history and thorough physical exam that can either exclude or draw attention to certain causes. Further diagnostic procedures consist of laboratory and imaging methods that can confirm our suspected diagnosis. Besides that, for Obstructive sleep apnea, a specific cause of secondary hypertension, polysomnography is a vital diagnostic tool. Treatment-wise, it is important to identify and treat eventual hypertensive episodes that can have serious consequences on a patient's health. The regular modality of treatment is antihypertensive therapy with the specific treatment for the basal cause of the disease. Specific prevention of secondary hypertension does not exist. Nevertheless, reducing body weight, proper diet, no alcohol or cigarette consumption, and physical activity benefit the reduction of blood pressure, and should be recommended to all of the patients.

Keywords: Aldosterone, Angiotensin, Blood pressure, Secondary hypertension

## UVOD

Sekundarna hipertenzija stanje je povišenog arterijskog tlaka kod kojeg je moguće identificirati uzrok. Procjenjuje se kako udio pacijenata sa sekundarnom hipertenzijom iznosi između 5 i 10% pacijenata s arterijskom hipertenzijom (1,2). Aktualne smjernice izdane 2018. godine od strane „Europskog društva za kardiologiju“ i „Europskog društva za hipertenziju“ (ESC i ESH) navode kako najveći udio pacijenata (70 – 85%) sa sekundarnom hipertenzijom ima manje od 12 godina, dok na starije od 65 godina otpada otprilike 17%. (2–4) Rana dijagnoza i uklanjanje uzroka vrlo su bitni pogotovo kod mlađih pacijenata kako ne bi došlo do ireverzibilnih promjena na krvnim žilama i srcu. (5) Zbog toga, izrazito je bitno postaviti dijagnozu na vrijeme. Streeten i suradnici u svojoj su studiji dokazali kako pacijenti mlađi od 40 godina imaju puno bolji odgovor na liječenje, dok više od trećine starijih pacijenata zadržava povišene vrijednosti tlaka i nakon uklanjanja specifičnog uzroka. (6) Metode ranijeg dokazivanja (tzv. „Screening metode“) za sekundarnu hipertenziju nisu isplative zbog potrebnih skupocjenih pretraga i niske incidencije bolesti.

Cilj je ovoga rada prikazati trenutne spoznaje o etiologiji, dijagnostici, liječenju i prevenciji sekundarne hipertenzije.

## ETIOLOGIJA

Sekundarna hipertenzija heterogena je skupina različitih uzročnika čiji je učinak jednak u barem jednom aspektu – podizanju krvnog tlaka. Budući da se radi o heterogenoj skupini uzročnika, mnogi autori različito kategoriziraju entitete te stoga postoje mnoge podjele bolesti. Prema Hegde i suradnicima, uzročnici sekundarne hipertenzije dijele se u četiri skupine: bubrežni, endokrini, vaskularni te ostali uzročnici (2). Kategorizacija navedene podjele prikazana je u tablici 1.1.

*tablica 1.1: Etiologija sekundarne hipertenzije*

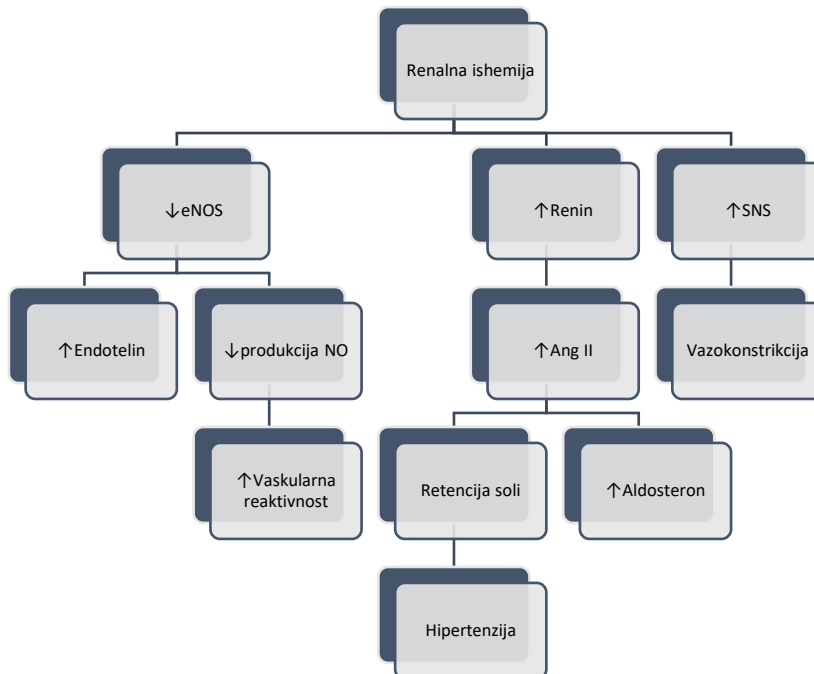
<b>Bubrežni uzročnici</b>	<b>Endokrini uzročnici</b>	<b>Vaskularni uzročnici</b>	<b>Ostali</b>
Parenhimne bolesti bubrega (kronična bubrežna bolest, policistični bubrezi)	Primarni aldosteronizam	Koarktacija aorte	OSA
Renovaskularne bolesti (fibromuskularna displazija i aterosklerotska stenoza renalne arterije)	Cushingov sindrom Cushingova bolest		Hipertenzija inducirana lijekovima
	Hipertiroidizam Hipotiroidizam		Trudnoća
	Hiperparatireoidizam		Skleroderma
	Feokromocitom/Paragangliom		

### Bubrežna etiologija

#### Parenhimne bolesti bubrega

Bolesti bubrežnog parenhima najčešći su uzročnik sekundarne hipertenzije kod djece i drugi najčešći kod odraslih osoba (1). U ranijoj životnoj dobi češće nailazimo na policističnu bolest bubrega, druge kongenitalne anomalije, refluksnu nefropatiju i glomerulonefritise, dok kod starijih pacijenata češće susrećemo kroničnu bubrežnu bolest (CKD- Chronic Kidney Disease). Udio je pacijenata s parenhimnim bolestima bubrega između 2 i 10% ukupnog broja pacijenata s hipertenzijom (3). Primarni etiološki čimbenik razvoja hipertenzije je ishemija renalnog tkiva. Reakcija je bubrežnog tkiva na ishemiju pojačana sekrecijom renina, enzima koji aktivira angiotenzinski sustav razgrađujući angiotenzinogen (sintetiziran u jetri) pri čemu se stvara angiotenzin I. Renin izlučuju jukstaglomerularne stanice na podražaje kao što su: podražaj

baroreceptora uslijed sniženja tlaka, podražaj *macule dense* pri smanjenim razinama natrijevog klorida u ultrafiltratu te pri djelovanju simpatičkog sustava djelovanjem  $\beta_1$  receptora. Aktivacijom renina započinje tzv. *circulus vitiosus* djelovanja renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS- Renin-Angiotensin-Aldosterone System) koji često povratnom spregom pojačava svoje učinke. Daljnjim djelovanjem enzima angiotenzin konvertaze (ACE- Angiotensin Convertase Enzyme), angiotenzin I pretvara se u mnogo potentniji spoj, angiotenzin II. Djelujući na  $AT_1$  receptore, angiotenzin II ima sljedeće učinke: sekrecija aldosterona, resorpcija natrija, vazokonstrikcija, pojačana simpatička aktivnost te pojačana osjetljivost na kateholamine. Navedeni učinci posredno i neposredno dovode do povećanja krvnog tlaka. Slika 1.2. ilustrira međudjelovanje čimbenika koji finalno dovode do hipertenzije. Kod pacijenata s policističnom bolesti bubrega, ciste komprimiraju renalnu vaskulaturu s posljedičnom ishemijom renalnog tkiva. Navedena ishemija će, kako je već opisano, dovesti do pojačane sekrecije renina te lučenja aldosterona što će finalno rezultirati retencijom soli i vode, aktivacijom simpatičkog sustava te smanjenjem proizvodnje endogenog dušičnog oksida što rezultira hipertenzijom (7). Četiri navedena mehanizma odgovorna su i za finalni stadij hipertenzije kod kronične bubrežne bolesti te kod ostalih modaliteta parenhimnih bolesti bubrega (8).



Slika 1.2. Patofiziologija hipertenzije kod parenhimne bolesti bubrega

Preuzeto iz:

Rahbari-Oskoui F, Chapman A. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Polycystic Kidney Disease: from Bench to Bedside [Internet]. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2013

## Renovaskularna hipertenzija

Renovaskularna hipertenzija nastaje kao posljedica suženja renalnih arterija i jedan je od najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije. Iako doprinosi za otprilike 1% blažih slučajeva hipertenzije, smatra se kako je između 10 i 45% teških, odnosno malignih hipertenzija uzrokovano upravo renovaskularnom hipertenzijom (9). Patofiziološki, stenoza bubrežne arterije dovodi do hipoperfuzije bubrega te posljedično do sekrecije renina koji podiže sistemski tlak i tlak distalno od stenozе kako bi se održala perfuzija bubrega. Patofiziološki mehanizam srodan je onome opisanom na slici 1.2. De Bruyne i suradnici dokazali su kako je potreban pad tlaka distalno od lezije za 10 – 20% vrijednosti tlaka proksimalno leziji da bi došlo do porasta sekrecije renina (10). Druga je studija od May i suradnika pokazala kako je potrebno između 75 i 85% suženja lumena za razvoj hemodinamskih promjena (11). Progresija stenozе (najčešće širenjem aterosklerotskog plaka) dovodi do daljnjeg smanjenja protoka krvi, pojačane sekrecije renina te finalno do rasta vrijednosti krvnog tlaka. Najveći broj slučajeva uzrokovan je aterosklerotskom lezijom te fibromuskularnom displazijom (FMD), no isto stanje mogu prouzročiti i razna druga stanja, kao što su disekcija i embolija renalne arterije.

### Aterosklerotski uzrok

Ateroskleroza je bolest karakterizirana stvaranjem ateroma na stijenci krvne žile. Ateromi nastaju taloženjem viška kolesterola, masnih stanica i bjelančevina u endotel krvne žile. Monociti periferne krvi potom ingestiraju navedeni sadržaj te se pretvaraju u tzv. „pjenušave stanice“, koji će dalje evoluirati u aterosklerotski plak, odnosno aterom. Kraj dozrijevanja označava ugradnja kalcija i veziva u aterome koji prolabiraju u lumen i sužavaju krvne žile. Navedeni proces počinje u mladosti, no svoj vrhunac dostižu u zreloj dobi. Klinička manifestacija zavisna je o lokalizaciji aterosklerotskih promjena. Aterosklerotski plakovi na bubrežnoj arteriji jedna su od manifestacija generalizirane aterosklerotske bolesti i rezultiraju stenozom renalne arterije s posljedičnim smanjenjem dotoka krvi u bubreg. Mnogi plakovi nastavak su aortalnih plakova koji se šire u bubrežnu arteriju te se, shodno tome, bolest može manifestirati bilateralno. Ostale kliničke manifestacije ateroskleroze su koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest, aterosklerotska bolest karotidnih arterija i periferna arterijska bolest.

### Fibromuskularna displazija

Fibromuskularna je displazija, s druge strane, heterogena grupa ne-aterosklerotskih i ne-upalnih bolesti koje zahvaćaju intimu ili fibrozni sloj stijenke krvne žile (12). Navedene promjene

uključuju stenoze, okluzije ili aneurizme zahvaćenih krvnih žila (13). Češće su zahvaćene žene, a uzrok je bolesti nepoznat. Pacijenti koji boluju od FMD su u pravilu mlađi (1), za razliku od aterosklerotski uzrokovane renovaskularne hipertenzije. Najčešće se bolest prezentira preskačućim mikroaneurizmatским proširenjima stijenki arterija koje su međusobno povezane tračcima kolagena. Uz bubrežnu prezentaciju, relativno često isti patološki supstrat nalazimo u moždanim arterijama, intraabdominalnoj aorti te u površinskoj ilijačnoj arteriji. Razlikuju se dva podtipa FMD-a – multifokalni i fokalni.

### Primarni aldosteronizam

Primarni aldosteronizam ili Connov sindrom stanje je karakterizirano visokom razinom sinteze i sekrecije aldosterona neovisno o stimulaciji renin-angiotenzinskim sustavom te neovisno o razinama natrija u krvi. Udio primarnog aldosteronizma po smjericama ESC/ESH-a iznosi između 5 i 15% hipertenzivnih pacijenata (3). Rossi i suradnici navode kako je primarni aldosteronizam najčešći izlječiv oblik sekundarne hipertenzije, ali s vrlo velikim rizikom za strukturnu ili funkcionalnu alteraciju krvožilja i/ili organa uzrokovano povećanim vrijednostima krvnog tlaka (14). Značajke su Connovog sindroma, dakle, arterijska hipertenzija, suprimirana reninska aktivnost u plazmi te pojačana sekrecija aldosterona iz nadbubrežne žlijezde. Aldosteronizam se može javiti kao posljedica adenoma koji secernira aldosteron, kao idiopatski hiperaldosteronizam ili kao idiopatska adrenalna hiperplazija (1). Uz navedeno, rjeđi uzroci mogu biti i adrenokortikalni karcinom te sekundarni hiperaldosteronizam uslijed povišenih razina hormona rasta u akromegaliji.

### Cushingov sindrom

Cushingov je sindrom skup simptoma složene kliničke slike koja je uvjetovana visokim razinama kortizola i srodnih kortikosteroida (13). Tipični su znaci okruglo lice poput mjeseca, abdominalna pretilost s tankim nogama i rukama, tanka i atrofična koža te ljubičaste strije. Uz to, pacijenti često boluju od hipertenzije, nefrolitijaze, osteoporoze, inzulinske rezistencije te su manje otporni na infekcije. Smjernice ESC/ESH-a iz 2018. navode kako je Cushingov sindrom jedan od najrjeđih uzročnika sekundarne hipertenzije s udjelom od <1% u ukupnom broju hipertoničara (3), odnosno <0,1% opće populacije (1). Otprilike 80% pacijenata s Cushingovom bolesti razvije povišene vrijednosti krvnog tlaka. Najviše slučajeva Cushingovog sindroma su ijatrogene etiologije zbog terapije kortikosteroidima. Hiperkortizolizam u Cushingovom sindromu dovodi do pojačanog bubrežnog učinka mineralokortikoida što se očituje u povećanoj ekskreciji kalija te povećanoj reapsorpciji natrija. Povećana koncentracija natrija dovodi do

povećanja volumena izvanstanične tekućine. Sharma i suradnici navode kako je patofiziološki bitan funkcionalni suvišak kortizola koji djeluje i na mineralokortikoidne i glukokortikoidne receptore. Navedeni suvišak preplavljuje enzime za pretvorbu kortizola u kortizon te u većoj mjeri dovodi do djelovanja potentnijeg kortizola. Učinci na mineralokortikoidne receptore su hipokalemija, povećana reapsorpcija natrija, povećanje volumena ekstracelularne tekućine te povišenje tlaka (15). Glukokortikoidno djelovanje kortizola očituje se u „up-regulaciji“ centralnih i perifernih receptora za angiotenzin II, inhibiciji vazodilatacije te pojačanoj vaskularnoj osjetljivosti na kateholamine. Sve navedeno više doprinosi vazokonstrukciji te posljedično dovodi do viših vrijednosti tlaka (15). Nejasna je povezanost aktivacije RAAS-a kod pacijenata s Cushingovim sindromom. Naime, Salih i suradnici u svojem istraživanju pokazuju kako dio pacijenata s Cushingovim sindromom pokazuje znakove povišene aktivnosti dok drugi dio pokazuje smanjenu aktivnost RAAS-a (16).

### Poremećaj rada štitne žlijezde

Nepравilan rad štitne žlijezde može dovesti do povišenih vrijednosti krvnog tlaka. Sekundarne su promjene tlaka kod hipo- i hipertiroidizma jako rijetke s udjelom od 1 – 2% ukupnog broja pacijenata s hipertenzijom (3). Hipotiroidizam dovodi do povišenja vrijednosti dijastoličkog tlaka jer smanjene koncentracije tiroidnih hormona dovode do smanjenja minutnog volumena srca te kompenzatorne vazokonstrukcije. S druge strane, povišene vrijednosti tiroidnih hormona podižu minutni volumen srca te samim time dižu vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (1).

### Hiperparatireoidizam

Hiperparatireoidizam je stanje karakterizirano nepravilnim radom doštitnih žlijezda koje proizvode PTH (paratiroidni hormon) u suvišku. Najčešći uzročnici (u oko 80%) hiperparatireoidizma su paratiroidni adenomi, dok je preostalih 20ak % zaslužna paratiroidna hiperplazija. Zabilježeni su i slučajevi paratiroidnog karcinoma, no smatra se kako je incidencija manja od 1% (17). Primarni hiperparatireoidizam definitivno spada među najrjeđe uzročnike sekundarne hipertenzije. Dok je udio pacijenata s hiperparatireoidizmom u ukupnom broju hipertoničara <1% (3), između 40 i 60% pacijenata s hiperparatireoidizmom imaju konkomitantu hipertenziju (18). Patofiziološki mehanizam nastanka hipertenzije nije posve istražen, a zbunjujući su različiti rezultati *in vitro* i *in vivo* studija. Naime, u *in vitro* studijama djelovanjem preko protein kinaze C, PTH pojačava influks kalcija te djeluje kao inhibitor beta-adrenergičkog djelovanja na kardiomiocite te kao vazodilatator na glatke stanice krvožilnog endotela. S druge strane, *in vivo* učinak PTH je paradoksalno drugačiji, s razvojem hipertenzije.

Pretpostavlja se kako PTH podiže razinu i osjetljivost na noradrenalin, pojačava učinke RAAS-a, povisuje vrijednosti endotelina te stvara više reaktivnih spojeva kisika (18). Charles i suradnici pak govore o poremećenoj vaskularnoj reaktivnosti, promjeni cirkadijarnog ritma te poremećaju bubrežne funkcije (9).

### Feokromocitom i paragangliomi

Tumori kromafinih stanica mogu se prezentirati kao feokromocitomi ili paragangliomi. Feokromocitom je tumorska masa smještena u srži nadbubrežne žlijezde, dok su paragangliomi smješteni po drugim dijelovima tijela. Feokromocitomi i paragangliomi su najčešće benigni tumori, no zabilježeni su slučajevi maligne alteracije i metastaziranja. Feokromocitom je uzrok hipertenziji u otprilike 0,2% svih hipertoničara (19). Od tumora kromafinih stanica, feokromocitom je zaslužan za 80 – 85%, dok 15 – 20% otpada na paragangliome (14). Uslijed sličnog embriološkog podrijetla, zajedno ih promatramo i svrstavamo u istu skupinu. Feokromocitomi predominantno secerniraju noradrenalin, no moguća je pojava povišenih razina i drugih neurohormona kao što su dopamin, vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP), adrenokortikotropni hormoni,  $\beta$ -endorfin i brojni drugi. Hipertenzija je u pacijenata raznolika: 50% pacijenata ima stalnu, odnosno stabilnu hipertenziju, u 45% je ona paroksizmalna, dok je 5% pacijenata normotenzivno (20). Feokromocitomi i paragangliomi nekontrolirano izbacuju kateholamine koji dovode do povišenih vrijednosti krvnog tlaka. U pacijenata sa ne-paroksizmalnom, odnosno stalnom hipertenzijom, stupanj hipertenzije pokazuje korelaciju s višim razinama plazmatskog noradrenalina koji se kontinuirano izlučuje iz tumora (21). Paroksizmalna hipertenzija povezana je s naglim izlučivanjem veće količine adrenalina i češće ju nalazimo kod sindromski-vezanih feokromocitoma, kao što je u slučaju MEN-2 (Multiple endocrine neoplasia) sindroma (22). Ostale sindromske bolesti u kojima se javljaju tumori kromafinih stanica su MEN-3, NF-1 (neurofibromatoza tip 1), Von Hippel-Lindau (VHL sindrom) te u drugim, rjeđim sindromima (19). Sindromski oblici feokromocitoma nalaze se u 10%, dok su ostalih 90 % sporadični (23).

### Koarktacija aorte

Aortna je koarktacija anomalija s udjelom od 6 do 8% u svim kongenitalnim srčanim anomalijama, a javlja se češće u muškaraca u omjeru 2:1. Definira se kao suženje prsnog dijela aorte, najčešće na mjestu gdje se vezao fetalni *ductus arteriosus* (24). Koarktacija je relativno čest uzrok sekundarne hipertenzije u djece, no često se prepozna tek u adolescenciji zbog mogućnosti asimptomatskog tijeka bolesti (9). Suženje aorte uzrokuje povišeno naknadno



opterećenje srca (tzv. afterload) te stoga u mjestima prije koarktacije dovodi do povišenja vrijednosti krvnog tlaka. Distalno od suženja nailazimo na niže vrijednosti tlaka. Unatoč tome, zapaženo je kako i nakon operativnog rješavanja koarktacije u djetinjstvu, pacijenti tijekom života češće razviju hipertenziju (25). Navedeno nas navodi na promišljanje kako su drugi čimbenici odgovorni za razvoj hipertenzije. Trenutne znanstvene spoznaje nalažu kako suženje lumena aorte dovodi do poremećaja u vidu autoregulacije krvnog tlaka koja će, i nakon kirurškog liječenja suženja, dovesti do poremećaja krvnog tlaka. Kenny i suradnici u svojoj studiji navode kako su potencijalni mehanizmi, odgovorni za pojavu hipertenzije i nakon zahvata endotelna disfunkcija, pojačana aktivnost RAAS-a te kombinacija međudjelovanja mnogih organskih sustava (26).

### Opstruktivna apneja u snu (OSA)

Opstruktivna apneja u snu sindrom je karakteriziran ponavljanim epizodama zatvaranja gornjih dišnih puteva u snu pri čemu dolazi do rekurentnog pada saturacije kisika uz učestalo buđenje tijekom noći što dovodi do kroničnog umora i pospanosti tijekom dana. Udio bolesti u općoj populaciji muškaraca iznosi 14%, u žena 5%, a zabilježen je i porast prevalencije zbog povišenih stopa pretilosti opće populacije (27). OSA je najčešći preventabilni uzrok sekundarne hipertenzije s prevalencijom od 5 do 10% u hipertenzivnih pacijenata (3). Mehanizam kojim se objašnjava hipertenzija uslijed OSA-e jest pojačana aktivnost simpatikusa (28) te alteracije u RAAS-u (29) kao rezultat ponavljajuće noćne hipoksemije. Nadalje, zabilježeno je i kako je noćna hipoksemija uzrok sistemskoj disfunkciji endotela (30) najvjerojatnije putem oksidativnog stresa. Svakako, studije su pokazale kako terapija OSA-e dovodi do smanjenja noćnog ili i noćnog i dnevnog krvnog tlaka, sugerirajući glavni patofiziološki supstrat odgovoran za hipertenziju (1).

### Hipertenzija inducirana lijekovima

Postoje mnoga sredstva koja mogu interferirati s vrijednostima krvnog tlaka. Uslijed sve duljeg trajanja života i epidemiološke tranzicije s akutnih bolesti na kronične, pacijenti često uzimaju više lijekova. Kod pregleda pacijenta s hipertenzijom, bitno nam je anamnestički utvrditi koje lijekove pacijent uzima i u kojoj dozi kako bi mogli točno identificirati uzrok problema. U tablici 1.3. prikazani su najčešći lijekovi koji podižu vrijednosti krvnog tlaka (3). Glukokortikoidi i NSAID-i (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidni protuupalni lijekovi) najvjerojatnije djeluju preko retencije natrija i vode, pogotovo u pacijenata s bubrežnom bolešću (1). Zabilježeno je kako terapija NSAID-ima podiže vrijednosti krvnog

tlaka za 4 – 5 mmHg te se stoga pacijentima s težom hipertenzijom preporuča acetaminofen kao analgetik prvog izbora. Terapija rekombinantnim humanim eritropoetinom u oko 20 – 30% pacijenata rezultira hipertenzijom u periodu od 2 tjedna do 4 mjeseca od početka upotrebe (31). Najvjerojatniji je mehanizam povišenja tlaka porast viskoznosti krvi, lokalna aktivacija RAAS-a, pojačana produkcija endotelina, smanjena sinteza NO-a te pojačana vazokonstrikcija. Oralni kontraceptivi, ponajprije oni s visokim koncentracijama estrogena izazivaju hipertenziju u 5 do 10% pacijentica za vrijeme uzimanja terapije (32). Mehanizam odgovoran za povišenje tlaka jest pojačana sinteza angiotenzinogena u jetri koja posljedično dovodi do viših koncentracija angiotenzina II i aldosterona (33). Psihostimulansi, alkohol, kofein i nazalni dekongestanti najčešće su korišteni preparati koji dižu vrijednosti tlaka. Međudjelovanje kofeina, alkohola i tlaka nejasno je dok se za fenilefrin, pseudoefedrin, nafazolin hidroklorid i ostale nazalne dekongestive zna kako podižu vrijednosti tlaka djelovanjem na  $\alpha$ -1 adrenergičke receptore (33). Antiangiogena tumorska terapija podiže vrijednosti krvnog tlaka za vrijeme uzimanja lijeka u 23% slučajeva (34). Hipertenzija koja se razvija posljedica je djelovanja supstanci na smanjenje sinteze dušičnog oksida i prostaciklina, a stimulacijom endotelin-1 receptora (33). Razvitak ili pogoršanje hipertenzije primjećuje se i pri terapiji imunosupresivima. Pri terapiji ciklosporinom, incidencija hipertenzije je između 32 i 81% pacijenata (35,36). Mehanizmi nastanka hipertenzije najvjerojatnije su sistemska i renalna vazokonstrikcija, a hipertenziji pridonosi i nefrotoksičnost lijekova koja će putem renalne ishemije dovesti do povišenih vrijednosti krvnog tlaka. Različiti lijekovi različito djeluju pa je zabilježeno kako takrolimus i rapamicin djeluju poštenije na krvni tlak, odnosno ne dovode do porasta tlaka. Zapaženi su slučajevi hipertenzije i nakon konzumacije biljnih pripravaka kao što su kositrenica (*Ephedra distachya*), arnika (*Arnica montana*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), *Citrus auranti um*, *Caulophyllum thalictroides* te brojne druge biljke (37).

*tablica 1.3: Lijekovi koji podižu vrijednosti krvnog tlaka*

Preuzeto iz: Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953–2041

<b>Lijekovi/supstance</b>	
<b>Oralni kontraceptivi</b>	poglavito estrogen
<b>Dijetna sredstva</b>	fenilpropanolamin, sibutramin
<b>Nazalni dekongestanti</b>	fenilefrin hidroklorid, nafazolin hidroklorid
<b>Stimulansi</b>	amfetamin, kokain, ecstasy

<b>Biljka sladić (eng. Liquorice, <i>Glycyrrhiza glabra</i>)</b>	
<b>Imunosupresivni lijekovi</b>	ciklosporin A, steroidi
<b>Antiangiogena tumorska terapija</b>	VEGF inhinatori, TK inhibitori, sorafenib
<b>Ostali lijekovi koji podižu tlak</b>	anabolični steroidi, eritropoetin, NSAID-i, biljni pripravci

## DIJAGNOSTIKA

Susrevši se s pacijentom koji boluje od hipertenzije, postoji nekoliko specifičnih značajki različitih uzroka koje nam mogu usmjeriti pogled k specifičnom uzroku odgovornom za razvitak sekundarnog oblika hipertenzije. Anamneza i status nužni su za postavljanje sumnje kako postoji specifičan uzročnik, a za potvrdu ili isključivanje nam služe specifični laboratorijski i slikovni postupci .

### Anamneza i status

Prije svega, dobro uzeti anamnestički podaci i temeljit pregled pacijenta mogu nam uvelike pomoći pri postavljanju dijagnoze. Dob pacijenta već nam ukazuje na moguće uzroke bolesti. Ukoliko nam je pacijent predpubertetsko dijete s hipertenzijom, najčešće se radi o bolesti bubrežnog parenhima, renovaskularnoj etiologiji ili o koarktaciji aorte. (38) Svi ostali pacijenti s povišenim arterijskim tlakom mlađi od 30 godina koji ne reagiraju na standardnu terapiju svakako se trebaju podvrgnuti specifičnim dijagnostičkim postupcima za traženje uzroka. Simptomi kao što su hrkanje, jutarnja glavobolja, pospanost po danu i iritabilnost mogu sugerirati kako je najvjerojatniji uzrok opstruktivna apneju u snu. Ako pacijent navodi kako je došlo do lošije regulacije tlaka, iako je prije imao dobro kontroliran tlak te da ima dijabetes, znakove aterosklerotske bolesti, nikturiju i k tome je pušač, mogući uzrok je bolest bubrežnog parenhima. Kod stenozе bubrežne arterije također najčešće nalazimo znakove generalizirane aterosklerotske bolesti, dijabetes, a ponekad i rekurentne plućne edeme. Primarni aldosteronizam uglavnom se manifestira kao umor, konstipacija, poliurija i polidipsija. Simptome bolesti štitnjače pacijent će različito opisivati ovisno o tome radi li se o hipertiroidizmu ili hipotiroidizmu. Kod hipertiroidizma pacijent će najčešće navoditi palpitacije, gubitak na težini, nepodnošenje vrućine i anksioznost. S druge strane, znaci hipotiroidizma bit će dobitak na težini, malaksalost, opstipacija i drugi. Ukoliko pacijent boluje od Cushingovog sindroma, očekujemo simptome kao što su dobitak na težini, impotencija,

psihološke promjene, polidipsija i poliurija. Kod feokromocitoma pacijenti najčešće navode napadaje palpitacija, crvenila, anksioznosti te glavobolje. Mnemotehnički pacijente s feokromocitomom možemo zapamtiti kao 5P: pressure (visoki tlak), palpitation (palpitacije), perspiration (znojenje), pain (bol) i pallor (bljedilo). Također, čest simptom feokromocitoma osim paroksizmalne prirode napadaja je i reaktivna hipotenzija koja se javlja zbog velikih fluktuacija tlaka (19). Glavobolja, krvarenja iz nosa te bolovi i/ili slabosti u donjem udu/udovima su najčešći znaci koarktacije aorte (1,3,39,40). Također, izrazito je bitna informacija uzima li pacijent kakvu terapiju, jer je sekundarna hipertenzija često uzrokovana upravo lijekovima (41). Ukoliko pri pregledu pacijenata nađemo znakove kao što su šum renalne arterije, razlike u tlakovima na udovima, paroksizmalno povišenje tlaka, bljedilo, plućni edem, strije, lice okruglo poput mjeseca i brojne druge, nužno je nastaviti dijagnostički postupak. Kod pretilih pacijenata s rezistentnom hipertenzijom (vidi dolje) trebamo posumnjati na OSA te endokrine oblike hipertenzije kao što su Cushingova bolest ili hipotiroidizam.

### Pretrage krvnog tlaka

Kod svih bolesnika alarm nam je tzv. rezistentna hipertenzija, odnosno pojava krvnog tlaka višeg od 140/90 mmHg pri dobrom pridržavanju trojne antihipertenzivne terapije. Također, pojava teške hipertenzije (tlak iznad 180/110 mmHg) i/ili hipertenzivnih kriza također iziskuje daljnju obradu (1,42). Nužno je učiniti i 24-satno mjerenje tlaka (Ambulatory Blood-Pressure Monitoring- ABPM) kako bi se utvrdilo kretanje tlaka tijekom dana i noći. Kod bolesnika sa sekundarnom hipertenzijom vrlo često izostaje (43,44) fiziološki pad krvnog tlaka za 10-20% tijekom noći (45). Nadalje, ABPM je koristan radi isključenja hipertenzije bijele kute (White Coat Hypertension- WCH), jer eliminira psihološki efekt dolaska liječniku i aspekt loših metoda mjerenja tlaka u ambulanti (46,47). Uz navedeno, ABPM je koristan i za otkrivanje maskirane hipertenzije koja je karakterizirana normalnim tlakom tijekom liječničkog mjerenja, a tlakom većim od 135/85 mmHg izvan liječničke ordinacije (48).

### Laboratorijske i slikovne pretrage

Laboratorijske pretrage nam pomažu suziti spektar mogućih uzroka sekundarne hipertenzije. Primarna obrada istovjetna je onoj za esencijalnu hipertenziju te se najčešće sastoji od analize urina, kompletne krvne slike (KKS), biokemije i lipidograma (39). Uz to, kada se posumnja na specifični uzrok povišenog tlaka, druge pretrage pomažu pri utvrđivanju dijagnoze. Slikovne su metode radiološki postupci pomoću kojih možemo vidjeti tkiva i organe našeg organizma. Od radioloških pretraga najčešće koristimo rendgen (RTG), ultrazvuk (UZV), kompjutoriziranu

tomografiju (Computed tomography- CT) te magnetnu rezonanciju (Magnetic Resonance Imaging, MRI). Snimanje native rendgenske snimke polako se zamjenjuje modernijim i detaljnijim metodama prikaza, no zbog svoje praktičnosti i niske cijene još uvijek stoji kao dobra prva opcija, pogotovo u hitnim stanjima. Pregled ultrazvukom također je jeftina i praktična metoda, no ograničena zbog posebnih fizikalnih uvjeta koji, kada su zadovoljeni, omogućavaju prikaz struktura. Kompjutorizirana tomografija metoda je koja nam pruža izvrstan prikaz strukture, no nedostatak je što lošije pokazuje tkiva s većim udjelom tekućine. Neovisno o tome, CT nam je često odlučujuća dijagnostička metoda pri postavljanju konačne dijagnoze. Magnetska rezonancija inducira stvaranje magnetskog polja u tkivima s većim koncentracijama tekućine te nam, iz tog razloga, bolje prikazuje strukture s većim udjelom tekućine. Uz to, scintigrafija se također koristi jer dobro prikazuje metabolički aktivnija područja što nam je posebno korisno kod postavljanja dijagnoze tumorskih procesa.

#### Parenhimne bolesti bubrega

Parenhimne se bolesti bubrega laboratorijski manifestiraju kao povišene vrijednosti kreatinina, serumskog kalija i fosfata, sniženje kalcija te s prisutnošću proteinurije. Slikovnim metodama kod policistoze vidimo multiple cistične strukture, dok se ostale bolesti mogu različito slikovno prikazivati ovisno o samoj patologiji, ali sve u konačnici rezultiraju smanjenjem veličine bubrega s hiperehogenim parenhimom reducirane debljine.(49).

#### Renovaskularna hipertenzija

Kod pacijenata sa sumnjom na stenozu bubrežne arterije laboratorijski nalazimo uredne ili povišene vrijednosti serumskog kreatinina uz povišene vrijednosti renina i aldosterona. Duplex UZV je u otkrivanju renovaskularne stenoze veće od 60% osjetljiv 81%, a specifičan 87% (50). Za potvrđivanje dijagnoze stenoze renalne arterije također se upotrebljava CT angiografija. Utvrđivanjem lokacije suženja možemo postaviti sumnju na etiologiju bolesti, jer se aterosklerotske lezije najčešće javljaju proksimalno, dok se lezije fibromuskularne displazije češće javljaju u sredini renalne arterije i imaju tipičan izgled krunice (51). Kod stenoza većih od 50%, literatura navodi osjetljivost CT angiografije od 94% te specifičnost od 99% (52). Postoji i mogućnost prikaza s MRI-jem, gdje je osjetljivost prikaza MRI 90%, a specifičnost 86% (50) za stenoze veće od 60%.

#### Primarni aldosteronizam

Laboratorijske značajke Connovog sindroma odlikuju se smanjenom reninskom aktivnošću u plazmi, povišenim vrijednostima aldosterona u plazmi, povišenim ARR-om (ARR-aldosterone-renin ratio) i smanjenim serumskim kalijem. Bitno je naglasiti kako je za većinu mjerenja serumske aktivnosti renina ili aldosterona bitno prekinuti terapiju blokatorima RAAS-a, NSAID-ima, antagonistima aldosterona i beta blokatorima četiri tjedna prije uzimanja uzoraka (9). Adrenalni adenomi se kao ovalne ili okrugle mase nadbubrežne žlijezde na CT-u vide s visokom osjetljivošću (79%) i specifičnošću (96%) (53,54). Karcinomi korteksa nadbubrežne žlijezde često su obilježeni centralnom nekrozom te hemoragijama zbog čega se mogu dobro prikazati s MRI-om (55).

### Cushingov sindrom

Kod Cushingovog sindroma nalazimo hiperglikemiju, povišene vrijednosti kortizola, porast kortizola u 24-satnom urinu te smanjene vrijednosti kalija. Uz to, dijagnostički nam je značajan i deksametazonski supresijski test gdje pacijentu pred spavanje dajemo 1mg deksametazona te mjerimo koncentraciju kortizola u plazmi iduće jutro (1). Moguće je napraviti i mjerenje kortizola u slini kasno navečer (9). Kod sumnje na pituitarni adenom, MRI nam daje najbolji prikaz te nam je stoga prva dijagnostička opcija. Ne postoji uniformirani prikaz strukture adenoma na MRI te se stoga adenomi mogu vidjeti kao hipo-, izo- ili hiperintenzivni noduli (56). Također, varijabilnost nalaza magnetske rezonancije može dovesti do toga da se prikaže uredna struktura žlijezde dok u stvarnosti postoji adenom koji secernira ACTH.

### Poremećaj rada štitne žlijezde

Tiroidne bolesti, kao rijetki uzroci sekundarne hipertenzije prikazuju se kao disbalans TSH-a (tiroid stimulirajući hormon), fT3 (slobodni trijodironin) i fT4 (slobodni tiroksin) zavisno radi li se o hiper- ili hipotiroidizmu. Štitnjača je, kao površinski organ, dostupna pregledu ultrazvukom kojim se vrlo lako mogu prikazati čvorovi, ciste i ostala patologija (49). Navedene lezije mogu se zapaziti i CT-om, MRI-jem te PET skenom (PET- pozitronska emisijska tomografija), no UZV je najčešće korištena metoda (57). Ukoliko se zapazi kakva sumnjiva lezija, aspiracijskom biopsijom tankom iglom se uzima uzorak za patohistološku analizu. Korisna metoda za procjenu tkiva štitnjače nam je i scintigrafija koja nam daje informacije o „vrućim čvorovima“, odnosno mjestima koja su metabolički aktivnija te o „hladnim čvorovima“ koji ne pokazuju pojačano nakupljanje metabolita.

## Hiperparatireoidizam

Ultrazvuk te Doppler ultrazvuk mogu prikazati paratiroidne adenome. Rutinska pretraga za preoperativnu dijagnostiku paratiroidnih adenoma je scintigrafija. Alenezi i suradnici u svojoj studiji navode kako osjetljivost prikaza paratiroidnih adenoma s tehnecij-99m (Tc-99m) sestamibi metabolitom iznosi između 80 i 90% (17). Također navode kako je korisno u preoperativnu obradu nakon scintigrafije učiniti i hibridnu jednofotonsku emisijsku tomografiju (SPECT) što pomaže u anatomskoj lokalizaciji te diferencijaciji između tkiva štitne i doštitne žlijezde. U situacijama kad postoji sumnja na ektopične žlijezde te nakon neuspjele ekcizijske operacije može se napraviti MRI pregled kako bi se dobio jasniji prikaz struktura.

## Feokromocitom

Laboratorijski su nalazi feokromocitoma nespecifični u vidu moguće hiperglikemije, a dijagnozu možemo potvrditi mjerenjem frakcioniranih metanefrina u 24-satnom urinu ili metanefrina slobodnih u plazmi (58). Ukoliko postoji sumnja na feokromocitom, dijagnoza se potvrđuje CT-om. Feokromocitom se vidi kao okrugla ili ovalna masa najčešće između 3 i 5 cm u promjeru. U okolini procesa mogu se naći krvarenja i kalcifikacije (54).

## Koarktacija aorte

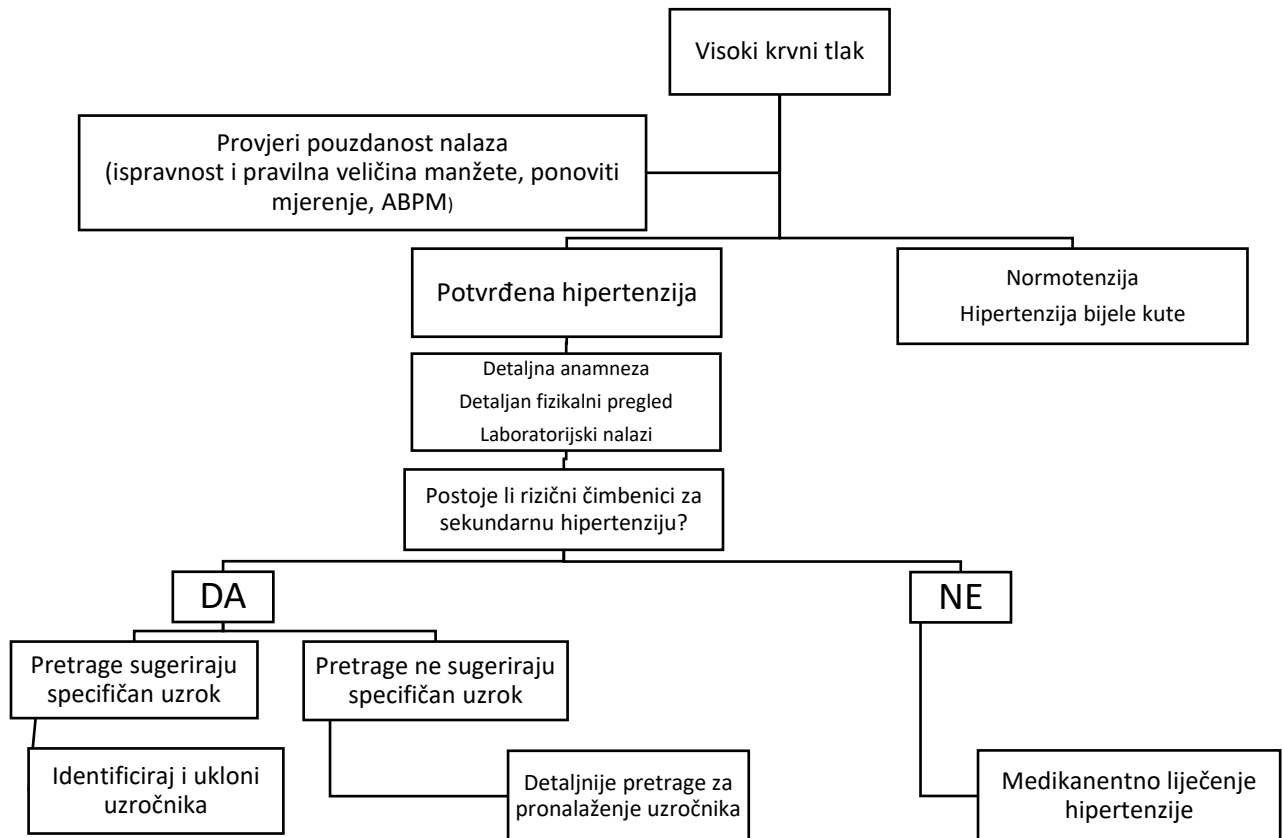
Koarktacija aorte ne pokazuje specifičnosti laboratorijskih nalaza (1). Što se slikovnih metoda tiče, koarktacija aorte jedno je od stanja na koje možemo posumnjati na osnovi RTG snimke koja prikazuje znak „3“ u gornjem lijevom medijastinalnom zasjenjenju. Srce je uredne veličine ukoliko ne dođe do popuštanja srca. Proširene interkostalne kolateralne arterije mogu erodirati rebra (od 3. do 8. rebra) zbog čega se na slici prikazuju „kvrgavo“ (13). CT angiografija je definitivna metoda izbora za dokazivanje koarktacije aorte. Navedena pretraga nam u kratkom roku daje dovoljno precizne podatke o mjestu i veličini suženja aorte (49). Ponekad u pacijenata s koarktacijom koristimo MRI kao metodu praćenja (tzv. „follow up“), poglavito kod pacijenata koje želimo zaštititi od ionizirajućeg zračenja. Uz to, MRI nam može dati korisne podatke o brzini turbulentnog toka te o količini rezidualnog protoka kroz aortno suženje (49).

## OSA

Istovjetno s koarktacijom, opstruktivna apneja u snu također ne pokazuje specifičnosti u laboratorijskim nalazima (1). Sumnju uspostavljenu anamnestičkim podacima i ORL

pregledom potvrđujemo polisomnografijom, metodom ispitivanja sna, koja je opisana u zasebnom poglavlju.

Sumirajući sve, Onusko i suradnici (39) predlažu tijekom dijagnostičkog procesa prikazanoj na slici 1.4.



Slika 1.4:

### Tijek dijagnostičkog procesa

preuzeto iz: Onusko E. Diagnosing Secondary Hypertension. Second Hypertens. 2003;67(1):8.

### Polisomnografija

Nakon pomno uzete anamneze, statusa, mjerenja krvnog tlaka te osnovnih laboratorijskih pretraga, kod pacijenata sa sumnjom na OSA-u, potrebno je izvršiti daljnje testove za potvrdu dijagnoze. Korisna nam je i Epworthova skala pospanosti (Epworth Sleepiness Scale) kako bi kvantificirali simptomatologiju koju pacijent navodi. Nakon dobivanja svih navedenih podataka, kako bi potvrdili dijagnozu potrebno je napraviti i polisomnografiju. Polisomnografija je pretraga kojom dijagnosticirano poremećaje sna. Izvodi se tako da se mnogobrojni senzori, kao što su senzori moždane aktivnosti, pokreta oka, tonusa mišića, srčanog ritma i disanja, stave na tijelo te se izvode mjerenja dok pacijent spava. Za potvrdu OSA-e najbitniji nam je nalaz pulsne oksimetrije i monitoriranja disanja koji nam kvantificiraju



broj noćnih apneičkih/hipopneičkih epizoda. Navedeni AHI (apnea/hypopnea indeks) nam govori o težini stanja. Ukoliko se radi o 5 – 15 epizoda po satu, bolest je blagog karaktera. Srednje teško stanje je s AHI-om između 15 i 30/satu dok je teško stanje s AHI-om >30/satu (1).

## LIJEČENJE

Usljed specifičnosti uzročnika sekundarne hipertenzije, potrebno je postaviti točnu dijagnozu kako bi se navedeni uzrok mogao ukloniti. Osim toga, trenutno snižavanje tlaka je također nužno kako bi se izbjegle posljedice hipertenzivnih epizoda koje doprinose razvoju nepovoljnih kardiovaskularnih događaja.

*Tablica 1.4: Klinička prezentacija i liječenje hipertenzivnih epizoda*

<b>Klinička prezentacija</b>	<b>Vrijeme i cilj spuštanja tlaka</b>	<b>Prva opcija liječenja</b>	<b>Alternativa</b>
<b>Maligna hipertenzija s ili bez akutnog zatajenja bubrega</b>	Nekoliko sati Snižavanje srednjeg arterijskog tlaka (Mean Arterial Pressure, <b>MAP</b> ) za 20-25%	Labetalol Nikardipin	Nitroprusid Urapidil
<b>Hipertenzivna encefalopatija</b>	Momentalno snižavanje MAP-a za 20-25%	Labetalol Nikardipin	Nitroprusid
<b>Akutni koronarni sindrom</b>	Momentalno snižavanje SBP ispod 140 mmHg	Nitroglicerina Labetalol	Urapidil
<b>Akutni kardiogeni plućni edem</b>	Momentalno snižavanje SBP ispod 140 mmHg	Nitroglicerina ili Nitroprusid (s diureticima petlje)	Urapidil (s diureticima petlje)
<b>Aortna disekcija</b>	Momentalno snižavanje SBP ispod 120 mmHg te frekvencije srca ispod 60/min	Esmolol i nitroprusid ili nitroglicerina ili nikardipin	Labetalol ili Metoprolol
<b>Eklampsija/preeklampsija/HELLP</b>	Momentalno snižavanje SBP ispod 160 mmHg i dijastoličkog tlaka ispod 105 mmHg	Labetalol ili nikardipin i magnezijev sulfat	Razmotriti porod

Smjernice ESC/ESH-a iz 2018. za metodu snižavanja tlaka kod hipertenzivnih kriza preporučuju terapiju navedenu u tablici 1.4. (3). Prebrzo, nekontrolirano snižavanje tlaka također nije preporučeno jer može dovesti do neželjenih komplikacija (59). Nadalje, preporuča se opetovani pregled pacijenta jedan do dva dana nakon hipertenzivne epizode. Kod pacijenata s hipertenzijom koji ne pokazuju znakove hipertenzivnih kriza, preporuča se terapija prema uobičajenim smjernicama za liječenje hipertenzije, a to su ACE inhibitor ili ARB uz dodatak blokatora kalcijevih kanala te diuretika ukoliko je potrebno. Terapijske opcije za liječenje specifičnih uzroka sekundarne hipertenzije bit će prikazani u odjeljcima.

### Renovaskularna hipertenzija

Terapija kod renovaskularne hipertenzije ovisna je o etiologiji procesa koji uzrokuje suženje, tako da liječenje aterosklerotski uzrokovane hipertenzije nije jednako kao kod onog uzrokovanom fibromuskularnom displazijom. Prvi izbor liječenja kod FMD hipertenzije jest angioplastika renalne arterije bez ugradnje stenta (14). Kod pacijenata s renovaskularnom hipertenzijom uzrokovanom aterosklerotskim plakom, prvi izbor liječenja nam je medikamentozna terapija. Farmakološko liječenje renovaskularne hipertenzije mora biti oprezno, iz razloga što je glomerularna filtracija održana zbog povišenog tlaka distalno od suženja te eventualnim naglim blokiranjem RAAS-a (lijekovima kao što su ACE inhibitori ili ARB-ovi) može doći do pogoršanja renalne funkcije (12). Ukoliko se terapija ne podnosi ili ne dolazi do zadovoljavajućih vrijednosti tlaka, najbolji izbor za liječenje je perkutana transluminalna angioplastika s ugradnjom stenta. Bolesnici pogodni za navedeni zahvat su oni kod kojih hipertenzija kratko traje, kod kojih se brzo pogoršava bubrežna funkcija te kod bolesnika s ponavljanim epizodama plućnog edema.

### Primarni aldosteronizam

Terapija izbora kod primarnog hiperaldosteronizma je unilateralna laparoskopska adrenalektomija, ukoliko je proces unilateralan (14). Preporuča se učiniti i tzv. „adrenal vein sampling“, odnosno prikupljanje krvi iz adrenalnih vena pomoću katetera kako bi se potvrdila autonomna sekrecija hormona iz unilateralnog procesa (60). Navedena dijagnostička metoda nije u rutinskoj upotrebi te se njeno izvođenje preporuča samo u tercijarnim centrima s kvalificiranim osobljem. Ukoliko kod pacijenata nađemo bilateralni proces ili bilateralnu adrenalnu hiperplaziju te ukoliko pacijenti nisu kandidati za operativno liječenje, uputno je započeti liječenje s antagonistima mineralokortikoidnih receptora (MRA- mineralocorticoid receptor antagonists) kao što su spironolakton, eplerenon i drugi pojedinačno, ili u kombinaciji

s drugim antihipertenzivima. Također, antihipertenzivna terapija s MRA-ima koristi se i prije operacije kako bi se stabilizirala vrijednost tlaka i serumskog kalija. (61) Preporučljivo je i nakon terapijskog i kirurškog liječenja provoditi „follow-up“ kako bi se utvrdilo izlječenje, odnosno učinkovitost lijeka. (62)

### Cushingov sindrom

Hipersekrecija kortizola koju nalazimo kod Cushingovog sindroma (te posljedično i razvoj hipertenzije) može se liječiti na više načina. Barbot i suradnici u svojoj studiji navode kako operativno liječenje, lijekovi koji smanjuju razinu kortizola ili antagonisti glukokortikoidnih receptora uspješno dovode do smanjivanja vrijednosti krvnoga tlaka te ga normaliziraju u 50% slučajeva (63). Konačna je terapija Cushingovog sindroma ekscizija tumora koji secernira ACTH (adenokortikoidni tropni hormon) ili kortizol, a uspješnost operacije procjenjuje se između 65 i 90% (14). Problematici su pacijenti kojima je operativni zahvat kontraindiciran te pacijenti s ektopičnim žarištem s posljedičnim perzistentnim hiperkortizolizmom. Kod takvih pacijenata te kod onih kod kojih operativnim zahvatom nije došlo do željenog ishoda, preporuča se kombinacija antihipertenziva s naglaskom na modulatore RAAS-a kao što su ACE-inhibitori, ARB-ovi te MRA.

### Feokromocitom/ Paragangliom

Zlatni standard liječenja solitarnih ili združenih (tzv. „cluster“) feokromocitoma i paraganglioma je ekstrakcija operativnim putem. Prije operacije nužno je administrirati blokatore  $\alpha$ 1-receptora te potom dati beta blokatore i tzv. ekspandere volumena kako bi se spriječile perioperativne kardiovaskularne komplikacije. Zbog snažnog utjecaja vazokonstrikcije (posredovane aktivnošću  $\alpha$ 1 receptora), kod takvih pacijenata nalazimo relativnu hipovolemiju zbog redistribucije krvi iz periferije prema centralnim područjima kardiovaskularnog sustava (srce, pluća) (64). Iz tog razloga, nužno je prije anestezije i operacije korigirati navedenu „hipovolemiju“ kako bi se spriječio daljnji razvoj hemodinamske nestabilnosti. Kod malignih formi feokromocitoma i paraganglioma terapija izbora nam je meta-I-benzil gvanidin i/ili kemoradioterapija (14).

### Opstruktivna apneja u snu

Primarni fokus kod pacijenata s OSA-om trebao bi biti mijenjanje životnih navika (izbjegavanje konzumacije alkohola, kofeina i ostalih stimulansa budnosti prije sna, povećanje fizičke aktivnosti tijekom dana te smanjivanje tjelesne težine) te higijena sna (izbjegavanje drijemanja

netom pred noć te prekid s hipnotičkom terapijom). Kod pacijenata sa sumnjom na abnormalnosti gornjeg dišnog puta, potrebno je učiniti opsežni ORL pregled. Navedeni pregled može se proširiti endoskopijom pri snu induciranom lijekovima koje omogućava točnu identifikaciju, a katkad i rješavanje problema (65). Terapija OSA kod pacijenata s niskim AHI-om je CPAP (Continuous positive airway pressure) (14). Kod pacijenata s više hipoksičnih epizoda s neučinkovitim odgovorom na dosad navedene terapijske opcije, preporučeni su invazivniji zahvati. Najblaža opcija su nam tzv. „oralni umeci“ koji mehanički održavaju prohodnost dišnog puta. Ukoliko i ta opcija nije učinkovita, preostaju nam kirurške metode kao što su uvulopalatofaringoplastika, maksilomandibularna napredna operacija te traheostomija kao posljednja terapijska opcija (66).

### Ostalo

Kod ostalih bolesti kao što su tiroidni i paratiroidni secernirajući noduli te koarktacija aorte primarna terapijska opcija nam je operativno uklanjanje uzročnika koji patofiziološki posljedično dovodi do povišenih vrijednosti krvnoga tlaka. Za sekundarnu hipertenziju uzrokovanu lijekovima prva terapijska opcija nam je naravno prekid uzimanja lijeka koji je doveo do povišenja tlaka, a neki se specifični lijekovi-uzročnici mogu liječiti drugim specifičnim farmakološkim opcijama koje navode Foy i suradnici u svojoj studiji (67).

## PREVENCIJA

Specifična prevencija za sekundarnu hipertenziju ne postoji, iz razloga što su brojna stanja odgovorna za etiologiju ili nasljedna ili stečena neovisno o preventabilnim faktorima. Literatura navodi kako se eventualno može prevenirati pojava opstruktivne apneje u snu i to mijenjanjem životnih navika pacijenata. Prvenstveno se preporuča održavanje normalne tjelesne težine te izbjegavanje konzumacije tvari koje interferiraju sa snom. Od ostalih preventabilnih čimbenika, bitno je navesti i poznate suportivne mjere koje se preporučaju pacijentima s hipertenzijom. Najbitnije je održavati pravilnu prehranu i smanjiti unos soli. Koristan je tzv. „Dietary Approach to Stop Hypertension“, odnosno DASH dijeta koja stavlja naglasak na voće, povrće, integralne žitarice i nemasne mliječne proizvode. Preporuča se prehrana bogata kalijem i smanjenje unosa zasićenih masnih kiselina te smanjenje konzumacije masti uopće. Maksimalni preporučeni unos soli iznosi 2300 mg na dan kod zdravih ljudi, dok kod starijih od 51 godinu te pacijenata s kroničnim bubrežnim bolestima ili dijabetesom iznosi 1500 mg. Svakako je korisno smanjenje tjelesne težine te povećanje tjelesne aktivnosti na barem 30 minuta fizičke aktivnosti po danu. Za kraj, korisno je izbjegavanje konzumacije alkohola, pušenja, droga i

većih količina stresa. Uz to, liječnici trebaju obratiti pozornost na kronične pacijente s polifarmacijom kod kojih je možda potrebna drugačija terapija kako bi se izbjegao daljnji rast vrijednosti krvnog tlaka.

## ZAHVALA

Zahvaljujem svojem mentoru, doc.dr.sc. Tonku Gulinu na prilici za pisanjem ovog diplomskog rada te na pomoći pri pisanju istog.

Zahvaljujem svojoj majci Zrinjki i ocu Krešimiru na svemu što su mi pružili, na brizi, ljubavi i potpori koju su mi pokazivali na mojem putu. Veliko hvala mojoj jednoj sestri Ivani na lektoriranju rada te na mnogo drugih stvari. Također puno hvala starijem bratu Branimiru i njegovoj ženi Gabrijeti na svim savjetima koje su mi davali i na strpljenju sa mnom. Nadalje, hvala mojoj ostaloj braći Roku, Luki i Hrvoju što su mi svojom radošću redovito popravljali raspoloženje. Uz to, velike zasluge idu i baki Vlasti i didi Andriji na njihovoj podršci i širenju mog znanja svojom mudrošću. Puno vam hvala, bez vas sigurno ne bi bio ovdje danas.

Veliko hvala svim mojim kolegama i prijateljima s kojima sam provodio slobodno vrijeme te odrastao.

Za kraj, hvala dragome Bogu na svemu dosad i na svemu onome što ima tek doći.

## REFERENCE

1. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014 May 1;35(19):1245–54.
2. Hegde S, Aeddula NR. Secondary Hypertension [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [cited 2022 Apr 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544305/>
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953–2041.
4. Viera AJ. Diagnosis of Secondary Hypertension: An Age-Based Approach. *Second Hypertens*. 2010;82(12):8.
5. Muiesan ML, Rizzoni D, Salvetti M, Porteri E, Monteduro C, Guelfi D, et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension: *J Hypertens*. 2002 Jul;20(7):1439–44.
6. Streeten DHP, Anderson GH, Wagner S. Effect of Age on Response of Secondary Hypertension to Specific Treatment. *Am J Hypertens*. 1990 May 1;3(5 Pt 1):360–5.
7. Rahbari-Oskoui F, Chapman A. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. In: *Polycystic Kidney Disease: from Bench to Bedside* [Internet]. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2013 [cited 2022 May 9]. p. 130–46. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/ebo.12.109>
8. Huan Y, Cohen DL, Townsend RR. Pathophysiology of Hypertension in Chronic Kidney Disease. In: *Chronic Renal Disease* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2022 May 9]. p. 163–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124116023000147>
9. Charles L, Triscott J, Dobbs B. Secondary Hypertension: Discovering the Underlying Cause. *Am Fam Physician*. 2017 Oct 1;96(7):453–61.
10. De Bruyne B, Manoharan G, Pijls NHJ, Verhamme K, Madaric J, Bartunek J, et al. Assessment of Renal Artery Stenosis Severity by Pressure Gradient Measurements. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov;48(9):1851–5.
11. May AG, De Weese JA, Rob CG. Hemodynamic effects of arterial stenosis. *Surgery*. 1963 Apr;53:513-24. PMID: 13934072.
12. Herrmann SM, Textor SC. Renovascular Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Dec;48(4):765–78.
13. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobričić V. MSD - priručnik dijagnostike i terapije. 2000 [cited 2022 Apr 13]; Available from: <https://www.bib.irb.hr/69665>
14. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020 Dec 1;27(6):547–60.

15. Sharma ST, Nieman LK. Cushing's Syndrome: All Variants, Detection, and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 Jun;40(2):379–91.
16. Salih M, Bovée DM, van der Lubbe N, Danser AHJ, Zietse R, Feelders RA, et al. Increased Urinary Extracellular Vesicle Sodium Transporters in Cushing's Syndrome with Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 May 2 [cited 2022 May 10]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/advance-article/doi/10.1210/jc.2018-00065/4990773>
17. Alenezi SA, Asa'ad SM, Elgazzar AH. Scintigraphic parathyroid imaging: concepts and new developments. *Res Rep Nucl Med*. 2015 Jun 22;5:9–18.
18. Fisher SB, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland Surg*. 2020 Feb;9(1):142–9.
19. Gunawardane PTK, Grossman A. Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Islam MdS, editor. *Hypertension: from basic research to clinical practice* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2022 May 12]. p. 239–59. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 956). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/5584\\_2016\\_76](http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_76)
20. Hanna NN, Kenady DE. Hypertension in patients with pheochromocytoma. *Curr Hypertens Rep*. 1999 Dec;1(6):540–5.
21. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 Jun;40(2):295–311.
22. Sowers JR. Book Review: *The Clinical and Experimental Pheochromocytoma*, Second Edition, by William Muir Manger and Ray W. Gifford. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Feb;83(2):304–304.
23. Mubarik A, Aeddula NR. Chromaffin Cell Cancer [Internet]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 May 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535360/>
24. Kim YY, Andrade L, Cook SC. Aortic Coarctation. *Cardiol Clin*. 2020 Aug;38(3):337–51.
25. Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC. Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation*. 1989 Oct;80(4):840–5.
26. Kenny D, Polson JW, Martin RP, Paton JF, Wolf AR. Hypertension and coarctation of the aorta: an inevitable consequence of developmental pathophysiology. *Hypertens Res*. 2011 May;34(5):543–7.
27. Patel SR. Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med*. 2019 Dec 3;171(11):ITC81.
28. Fletcher EC. Sympathetic Over Activity in the Etiology of Hypertension of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2003 Jan;26(1):15–9.
29. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone Excretion Among Subjects With Resistant Hypertension and Symptoms of Sleep Apnea. *Chest*. 2004 Jan;125(1):112–7.
30. Ip MSM, Tse HF, Lam B, Tsang KWT, Lam WK. Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea and Response to Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb;169(3):348–53.
31. Smith K. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res*. 2003 Sep 1;59(3):538–48.



32. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective Study of Oral Contraceptives and Hypertension Among Women in the United States. *Circulation*. 1996 Aug;94(3):483–9.
33. Masi S, Uliana M, Gesi M, Taddei S, Virdis A. Drug-induced hypertension: Know the problem to know how to deal with it. *Vascul Pharmacol*. 2019 Apr;115:84–8.
34. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10026):1405–14.
35. Ponticelli C, Montagnino G, Aroldi A, Angelini C, Braga M, Tarantino A. Hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1993 May;21(5 Suppl 2):73–8.
36. Snanoudj R, Kriaa F, Arzouk N, Beaudreuil S, Hiesse C, Durrbach A, et al. Single-center experience with cyclosporine therapy for kidney transplantation: analysis of a twenty-year period in 1200 patients. *Transplant Proc*. 2004 Mar;36(2 Suppl):83S-88S.
37. Jalili J, Askeroglu U, Alleyne B, Guyuron B. Herbal products that may contribute to hypertension. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Jan;131(1):168–73.
38. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the Southwestern United States. *Pediatr Nephrol*. 1994 Apr;8(2):186–9.
39. Onusko E. Diagnosing Secondary Hypertension. *Second Hypertens*. 2003;67(1):8.
40. Puar T, Mok Y, Debajyoti R, Khoo J, How C, Ng A. Secondary hypertension in adults. *Singapore Med J*. 2016 May;57(05):228–32.
41. Aronow WS. Drug-induced causes of secondary hypertension. *Ann Transl Med*. 2017 Sep;5(17):349.
42. Börgel J, Springer S, Ghafoor J, Arndt D, Duchna HW, Barthel A, et al. Unrecognized secondary causes of hypertension in patients with hypertensive urgency/emergency: prevalence and co-prevalence. *Clin Res Cardiol*. 2010 Aug;99(8):499–506.
43. Davies CWH. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000 Sep 1;55(9):736–40.
44. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *N Engl J Med*. 2006 Jun;354(22):2368–74.
45. Bloomfield D. Night time blood pressure dip. *World J Cardiol*. 2015;7(7):373.
46. Krakoff LR. Home Blood Pressure Monitoring: International Recognition. *Hypertension*. 2014 Apr;63(4):670–1.
47. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R, et al. White coat hypertension and white coat effect similarities and differences\*. *Am J Hypertens*. 1995 Aug;8(8):790–8.

48. Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2007 Jun;30(6):479–88.
49. Siddiqui MA, Mittal PK, Little BP, Miller FH, Akduman EI, Ali K, et al. Secondary Hypertension and Complications: Diagnosis and Role of Imaging. *RadioGraphics*. 2019 Jul;39(4):1036–55.
50. Leung DA, Hoffmann U, Pfammatter T, Hany TF, Rainoni L, Hilfiker P, et al. Magnetic Resonance Angiography Versus Duplex Sonography for Diagnosing Renovascular Disease. *Hypertension*. 1999 Feb;33(2):726–31.
51. Urban BA, Ratner LE, Fishman EK. Three-dimensional Volume-rendered CT Angiography of the Renal Arteries and Veins: Normal Anatomy, Variants, and Clinical Applications. *RadioGraphics*. 2001 Mar;21(2):373–86.
52. Johnson PT, Halpern EJ, Kuszyk BS, Heath DG, Wechsler RJ, Nazarian LN, et al. Renal Artery Stenosis: CT Angiography—Comparison of Real-time Volume-rendering and Maximum Intensity Projection Algorithms. *Radiology*. 1999 May;211(2):337–43.
53. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal Mass Imaging with Multidetector CT: Pathologic Conditions, Pearls, and Pitfalls. *RadioGraphics*. 2009 Sep;29(5):1333–51.
54. Lattin GE, Sturgill ED, Tujo CA, Marko J, Sanchez-Maldonado KW, Craig WD, et al. From the Radiologic Pathology Archives: Adrenal Tumors and Tumor-like Conditions in the Adult: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2014 May;34(3):805–29.
55. Schlund JF, Kenney PJ, Brown ED, Ascher SM, Brown JJ, Semelka RC. Adrenocortical carcinoma: MR imaging appearance with current techniques. *J Magn Reson Imaging*. 1995 Mar;5(2):171–4.
56. Kucharczyk W, Bishop JE, Plewes DB, Keller MA, George S. Detection of pituitary microadenomas: comparison of dynamic keyhole fast spin-echo, unenhanced, and conventional contrast-enhanced MR imaging. *Am J Roentgenol*. 1994 Sep;163(3):671–9.
57. Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailey BS, Patel RA, Ostrowski ML, Wynne DM. The Thyroid: Review of Imaging Features and Biopsy Techniques with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2014 Mar;34(2):276–93.
58. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *The Lancet*. 2005 Aug;366(9486):665–75.
59. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *The Lancet*. 2000 Jul;356(9227):411–7.
60. Kahn SL, Angle JF. Adrenal Vein Sampling. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2010 Jun;13(2):110–25.
61. Rossi GP. Primary Aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec;74(22):2799–811.
62. Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):51–9.
63. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The Pathophysiology and Treatment of Hypertension in Patients With Cushing’s Syndrome. *Front Endocrinol*. 2019 May 21;10:321.

64. Paolo Rossi G, M. Seccia T, C. Pessina A. Secondary Hypertension: The Ways of Management. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010 Nov 1;8(6):753–68.
65. De Vito A, Carrasco Llatas M, Ravesloot MJ, Kotecha B, De Vries N, Hamans E, et al. European position paper on drug-induced sleep endoscopy: 2017 Update. *Clin Otolaryngol*. 2018 Dec;43(6):1541–52.
66. Chang H, Chen Y, Du J. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020 Jan;36(1):7–12.
67. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-Induced Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019 Dec;48(4):859–73.

# ŽIVOTOPIS

Andrija Matijević, 27.9.1997.

## **Edukacija**

2004 – 2012. Osnovna škola kralja Tomislava u Zagrebu

2005 – 2011. Osnovna glazbena škola Rudolfa Matza- smjer gitara

2011 – 2013. Glazbena škola Vatroslav Lisinski- smjer truba

2012 – 2016. II. gimnazija

2016 – 2022. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

## **Osobne vještine**

Materinski jezik: Hrvatski

Ostali jezici: Engleski, Talijanski

Digitalne vještine: korištenje Microsoft Office paketa,

Vozačka dozvola B kategorije

## **Dodatne informacije**

Od 2011. do 2013. godine sam pohađao privatne sate gitare.

Od 2009. do 2016. trenirao sam plivanje u PK Igra

Od 2016. aktivni sam član EMSA Zagreb i SSHLZ-a te sam u periodu od 2019. do 2021. obnašao funkciju predsjednika EMSA-e Zagreb.

Sudjelovao sam u Organizacijskom odboru Zagreb International Medical Summita (ZIMS) 17, ZIMS 18, ZIMS 21, ZIMS 22, Dubrovnik Summer School 2018. te Emergency Medicine Summer School (EMSS) 2019. i 2022. u Zadru. Kao predsjednik Organizacijskog odbora sudjelovao sam na ZIMS 19, ZIMS 20 te EMSS 2021. godine u Zadru. Uz to sudjelovao sam kao član EMSA-e Zagreb, odnosno kao predsjednik Organizacijskog odbora u projektima Clinical Skills Event te Teddy Bear Hospital u periodu svojeg aktivnog članstva u udruzi.

Za sudjelovanje u projektu ZIMS 18, nagrađen sam Posebnom dekanovom nagradom akademske godine 2019./2020.

Akademske godine 2021./2022. nagrađen sam Rektorovim priznanjem za volontiranje na Klinici za infektivne bolesti dr. Fran Mihaljević uslijed pandemije COVID-19

Sudjelovao sam na brojnim studentskim kongresima kao na primjer AIMS Meeting 2019. u Lisabonu, ICHAMS 2020. u Dublinu, CROSS 17 u Zagrebu te brojni drugi.

Demonstrator sam na Katedri za internu medicinu na predmetima Klinička propedeutika i History taking and Physical examination.