Sekundarna hipertenzija

Šantek, Luka

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:621611

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Luka Šantek

Sekundarna hipertenzija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Luka Šantek

Sekundarna hipertenzija

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Kliničke bolnice Merkur u Kliničkoj jedinici za hitnu i internu medicinu pod vodstvom doc. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ABPM	Ambulantno mjerenje krvog tlaka (eng. *ambulatory blood pressure monitoring*)
ACEI	Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. *angiotensin converting enzyme inhibitors)*
AHI	Apneja-hipopneja indeks
APA	Aldosteron producirajući adenom
ARB	Antagonisti angiotenzinskih receptora (eng. *angiotensin receptor blockers*)
ARR	Aldosteron-reninski omjer (eng. *aldosterone-renin ratio*)
BP	Krvni tlak (eng. *blood pressure*)
CPAP	Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (eng. *countinuous positive airway pressure*)
CT	Kompjuterizirana tomografija (eng. *computed tomography*)
EH	Esencijalna hipertenzija
eGFR	Procjenjena glomerularna filtracija (eng. *estimated glomerular filtration rate)*
GF	Glomerularna filtracija
IHA	Idiopatski hiperaldosteronizam
LV	Lijeva klijetka (eng. *left ventricul*)
LVH	Hipertrofija lijeve klijetke (eng. *left ventricular hypertrophy)*
MEN	Multipla endokrina neoplazija
MIBG	^{123}I-metaiodobenzilguanidin
MR	Magnetska rezonancija (eng. *magnetic resonance*)
NO	Dušikov oksid (eng. *nitrogen okside*)

NSAD	Nesteroidni antireumatici (eng. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*)
OSA	Opstruktivna apneja u spavanju (eng. *obstructive sleep apnea*)
PA	Primarni aldosteronizam
PAC	Koncentracija aldosterona u plazmi (eng. *plasma aldosterone concentracion*)
PRA	Aktivnost renina u plazmi (eng. *plasma renin activity*)
PTA	Perkutana transluminalna angioplastika
RAAS	Reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sustav
RAS	Stenoza bubrežnih arterija (eng. *renal artery stenosis)*
RH	Rezistentna hipertenzija
RVH	Hipertrofija desne klijetke (eng. *right ventricular hypertrophy*)
TSH	Tiroidni stimulirajući hormon
UZV- srca	Ehokardiografija (eng. *echocardiography*)
VEGF	Vaskularni endotelni faktor rasta

SADRŽAJ

1. SAŽETAK
2. SUMMARY
3. UVOD.....1
4. PREVALENCIJA.....2
5. TKO TREBA BITI PODVRGNUT PROBIRU?.....3

Opći klinički znakovi koji ukazuju na sekundarnu hipertenziju:

5.1. Starost.....3
5.2. Habitus.....3
5.3. Krvni tlak.....4
5.4. Generalizirana ateroskleroza.....4

6. `NOVI DIJAGNOSTIČKI PROBIR` NAKON POČETKA ANTIHIPERTENZIVNE TERAPIJE.....5
7. ŠTO TREBA UČINITI PRIJE PROBIRA: ISKLJUČITI PSEUDO-HIPERTENZIJU I PSEUDO-REZISTENCIJU.....8

7.1. Pseudo-hipertenzija.....8
7.2. Pseudo-rezistencija: Neadekvatne tehnike mjerenja krvnog tlaka.....9
7.3. Loša kontrola liječenja.....9
7.4. `Hipertenzija bijele kute`.....9
7.5. Hipertenzija povezana s lijekovima.....10

8. ULOGA 24- SATNOG AMBULANTNOG MJERENJA KRVNOG TLAKA (ABPM).....13
9. ULOGA EHOKARDIOGRAFIJE (UZV).....15
10. KAKO NAPRAVITI PROBIR?.....16

Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije:

10.1. Opstruktivna apneja u spavanju (OSA).....16
10.2. Bubrežna parenhimska bolest.....19
10.3. Stenoza bubrežnih arterija (RAS).....19
10.4. Primarni aldosteronizam (PA).....24

Rjeđi uzroci sekundarne hipertenzije:

10.5. Cushingov sindrom.....28
10.6. Hipertireoza/hipotireoza.....28
10.7. Feokromocitom.....29
10.8. Koarktacija aorte.....30

11. ZAKLJUČAK.....32
12. ZAHVALE.....33
13. LITERATURA.....34
14. ŽIVOTOPIS.....48

1. SAŽETAK

SEKUNDARNA HIPERTENZIJA

Luka Šantek

Sekundarna hipertenzija se odnosi na arterijsku hipertenziju kod koje je moguće identificirati uzrok i zahvaća 5-10% opće populacije s nekim oblikom hipertenzije. Zbog toga što su sekundarni oblici hipertenzije rijetki a pretrage dugotrajne i skupe, samo bolesnici sa kliničkom sumnjom trebaju biti podvrgnuti probiru. U posljednjih nekoliko godina neki novi aspekti dobili su na važnosti u vezi ovog probira. To se posebno odnosi na 24-satno ambulatno mjerenje krvnog tlaka (ABPM) za koje postoji sve više dokaza da igra središnju ulogu u dijelu obrade bolesnika sa sumnjom na sekundarnu hipertenziju. Štoviše, opstruktivna apneja u spavanju (OSA) je prepoznata kao jedan od najčešćih uzroka ove bolesti. Konačno, uvođenje postupka renalne denervacije pomoću katetera za liječenje bolesnika sa rezistentnom hipertenzijom (RH) dramatično je povećao interes i broj bolesnika kod kojih se vrši procjena stenoze bubrežnih arterija (RAS).

Predstavljeni su klinički znakovi bolesnika s najčešćim uzrocima sekundarne hipertenzije. Navedene su specifične preporuke za procjenu i liječenje različitih oblika sekundarne hipertenzije. Unatoč primjeni odgovarajuće terapije ili čak uklanjanju sekundarnih uzroka ustanovljeno je da se u dugotrajnom praćenju krvni tlak rijetko vraća na normalne vrijednosti. Takva rezidualna hipertenzija ukazuje da neki bolesnici sa sekundarnom hipertenzijom istodobno imaju esencijalnu hipertenziju (EH) ili da je ireverzibilno remodeliranje vaskulature preuzelo mjesto. U bolesnika s potencijalno reverzibilnim uzrocima hipertenzije rano otkrivanje i liječenje je važno kako bi smanjilo/spriječilo nepovratne promjene u krvnim žilama i ciljnim organima.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, sekundarna hipertenzija, opstruktivna apneja u spavanju, stenoza bubrežnih arterija, primarni aldosteronizam, feokromocitom

2. SUMMARY

SECONDARY HYPERTENSION

Luka Šantek

Secondary hypertension refers to arterial hypertension due to an identifiable cause and affects 5–10% of the general hypertensive population. Because secondary forms are rare and work up is time-consuming and expensive, only patients with clinical suspicion should be screened. In recent years, some new aspects gained importance regarding this screening. In particular, increasing evidence suggests that 24 h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) plays a central role in the work up of patients with suspected secondary hypertension. Moreover, obstructive sleep apnoea (OSA) has been identified as one of the most frequent causes. Finally, the introduction of catheter-based renal denervation for the treatment of patients with resistant hypertension (RH) has dramatically increased the interest and the number of patients evaluated for renal artery stenosis (RAS).

There are presented clinical clues of the most common causes of secondary hypertension. Specific recommendations are given as to evaluation and treatment of various forms of secondary hypertension. Despite appropriate therapy or even removal of the secondary cause, BP rarely ever returns to normal with long-term follow-up. Such residue hypertension indicates either that some patients with secondary hypertension also have concomitant essential hypertension (EH) or that irreversible vascular remodelling has taken place. Thus, in patients with potentially reversible causes of hypertension, early detection and treatment are important to minimize/prevent irreversible changes in the vasculature and target organs.

Key words: arterial hypertension, secondary hypertension, obstructive sleep apnoea, renal artery stenosis, primary aldosteronism, pheochromocytoma

3. UVOD

Sekundarna hipertenzija je definirana povišenim sistemskim krvnim tlakom zbog uzroka kojeg je moguće identificirati. Samo 5-10% bolesnika koji pate od arterijske hipertenzije imaju sekundarnu formu, dok velika većina ima esencijalnu (idiopatsku ili primarnu) hipertenziju (EH) (Mancia et al., 2013). Iz razloga što su sekundarni oblici hipertenzije rijetki, a njihovo otkrivanje skupo i teško, nije isplativo uzroke sekundarne hipertenzije tražiti kod svakog bolesnika.

Štoviše, dok većina mlađih bolesnika (<40 godina) sa sekundarnim oblikom hipertenzije odgovori na specifično liječenje, u >35% starijih bolesnika ciljane vrijednosti krvnog tlaka nisu postignute niti nakon specifičnog liječenja. Istraživanja Streetena i sur. ukazala su na važnost liječenja sekundarne hipertenzije još u ranoj dobi (Streeten et al., 1990). To ukazuje s jedne strane da je rano prepoznavanje i liječenje sekundarne hipertenzije bitno kako bi umanjilo ireverzibilne promjene u sistemskoj vaskulaturi (Muiesan et al., 2002), a s druge strane, da učestalost istodobne pojave primarne i sekundarne hipertenzije raste s povećanjem dobi (Steeten et al., 1990).

Cilj ovog rada je prikazati koji hipertenzivni bolesnici trebaju biti podvrgnuti probiru kako bi se dokazali sekundarni uzroci hipertenzije i koje testove pritom treba upotrijebiti.

4. PREVALENCIJA

Prevalencija sekundarne hipertenzije najviše ovisi o starosti i kliničkim karakteristikama ispitivane populacije. Povišenjem dobi i koegzistentnom aterosklerozom značajno se povećava prevalencija sekundarnih oblika hipertenzije (Anderson et al., 1994). Esencijalna hipertenzija (EH) se u bolesnika koji već boluju od sekundarne hipertenzije javlja jednako često kao i u općoj populaciji. Dakle, nije neobično da često preostane neki rezidualni oblik hipertenzije čak i kad je patogenetski uzrok sekundarne hipertenzije identificiran i uklonjen. U bolesnika s rezistentnom hipertenzijom (RH), definiranom kao povišeni krvni tlak unatoč primjeni 3 antihipertenzivna lijeka od kojih je jedan diuretik u optimalnim dozama, učestalost sekundarnih oblika hipertenzije je također značajno viša nego u bolesnika sa kontroliranim vrijednostima krvnog tlaka (Calhoun et al., 2008; Prkačin et al., 2012). Najčešći uzroci hipertezije u djece i adolescenata su bubrežna parenhimska ili vaskularna bolest i koarktacija aorte (Arar et al., 1994). Kod odraslih, ranije studije su ukazivale da je parenhimska ili vaskularna bubrežna bolest najčešći uzrok sekundarne hipertenzije. U novije vrijeme je opstruktivna apneja za vrijeme spavanja (OSA) prepoznata kao veoma čest uzrok sekundarne hipertenzije (Pedrosa et al., 2011). Od endokrinih bolesti povezanih sa sekundarnom hipertenzijom najčešća je primarni hiperaldosteronizam (PA), zatim bolesti štitnjače (hipo- ili hipertireoza), hiperkortizolizam (Cushingov sindrom) i na kraju feokromocitom.

5. TKO TREBA BITI PODVRGNUT PROBIRU?

Opći klinički znakovi koji ukazuju na sekundarnu hipertenziju

Na početku evaluacije hipertenzivnog bolesnika važno je identificirati neke opće kliničke znakove koji bi mogli upućivati na prisutnost sekundarnog oblika hipertenzije (*Tablica 1.*).

5.1. STAROST

Najčešći uzroci hipertenzije u predpubertetske djece su bubrežna parenhimska ili vaskularna bolest i koarktacija aorte (Arar et al., 1994). Mlađi odrasli (<30 godina) bez obiteljske povijesti bolesti ili ostalih rizičnih faktora za hipertenziju trebaju biti podvrgnuti probiru na sekundarne oblike hipertenzije. Kod starijih odraslih osoba sa razvijenom aterosklerozom prisustvo teške hipertenzije ili akutno povećanje krvog tlaka je signifikantno za sekundarni oblik (tj. renalnu arterijsku stenozu- RAS).

5.2. HABITUS

Pretile bolesnike s rezistentnom hipertenzijom (RH) treba pregledati radi utvrđivanja opstruktivne apneje u spavanju (OSA) ili endokrinog oblika hipertenzije (tj. Cushingov sindrom, hipotireoza).

5.3. KRVNI TLAK

Bolesnici s rezistentnom hipertenzijom (RH) unatoč adekvatnoj terapiji lijekovima, s teškom hipertenzijom kod mjerenja (hipertenzija III. stupnja: 180/110 mmHg) ili s hipertenzivnim krizama, trebaju biti podvrgnuti pregledu za otkrivanje sekundarnih oblika. Nepostojanjem pada noćnog krvnog tlaka (`dipping`) za >10% u odnosu na relativne dnevne vrijednosti tijekom ambulatnog mjerenja (ABPM) je utvrđeno da je povezano s nekoliko mogućih sekundarnih oblika hipertenzije (opstruktivna apneja u spavanju-OSA, renalna arterijska stenoza-RAS) (Davies et al., 2000). Stoga, `ne-dipperi` (ili čak `obrnuti noćni dipperi`) trebaju proći testove za utvrđivanje sekundarnih oblika hipertenzije.

5.4. GENERALIZIRANA ATEROSKLEROZA

Otprilike 15-30% bolesnika s hipertenzijom i difuznom aterosklerotskom bolešću (npr. koronarnih, perifernih, cerebrovaskularnih krvnih žila) imaju značajnu stenozu renalne arterije (RAS- sa ≥50% lumena). Rezistentna hipertenzija (RH), nagli porast prethodno dobro kontroliranog krvnog tlaka ili `non-dipping` su sugestivni na prisutnost renalne arterijske stenoze (RAS).

6. `NOVI DIJAGNOSTIČKI PROBIR` NAKON POČETKA ANTIHIPERTENZIVNE TERAPIJE

Postoje određene situacije koje bi mogle ukazivati na prisutnost sekundarne hipertenzije nakon početka primjene antihipertenzivne terapije. Novi dijagnostički pregled je indiciran ako postoji:

1) Prevelik pad koncentacije kalija sa malom dozom diuretika (primarni hiperaldosteronizam- PA ili drugi endogeni ili egzogeni izvori mineralokortikoida)
2) Prekomjerno smanjenje glomerularne filtracije (GF) sa malom dozom ACE-inhibitora (uglavnom bilateralna RAS)
3) Iznimno otporna arterijska hipertenzija
4) Krvni tlak koji se snizuje s liječenjem, ali čije su vrijednosti i dalje pretjerano labilne

Tablica 1. Opća klinička obilježja koja upućuju na sekundarnu hipertenziju

Rani početak hipertenzije u bolesnika (s 30 godina) bez drugih faktora rizika (tj. obiteljske anamneze, pretilosti i sl.); povišen krvni tlak u pretpubertetske djece
Rezistentna hipertenzija (RH) :140/90 mmHg unatoč primjeni tri antihipertenzivna lijeka, uključujući i diuretik
Teška hipertenzija (hipertenzija III. stupnja: 180/110 mmHg) ili hipertenzivne krize
Nagli porast krvnog tlaka u prethodno stabilnog bolesnika
`Non-dipping` * ili `obrnuti-dipping` u 24-satnom ambulantnom praćenju krvnog tlaka (ABPM)
Prisutnost oštećenja organa (tj. hipertrofija lijeve klijetke (LVH), hipertenzivna retinopatija itd.)

*Non-dippng= tijekom noći nema fiziološkog pada krvnog tlaka (cirkadijalni ritam)

Algoritam postupaka u bolesnika sa sumnjom na sekundarnu hipertenziju:

Opći klinički znakovi: starost, habitus, rezistentna/teška hipertenzija, oštećenje organa



24-satno ambulantno mjerenje krvnog tlaka (ABPM): isključiti `hipertenziju bijele kute`, isključiti pseudo-rezistenciju, odrediti `dipping` status, odrediti srčanu frenkvenciju



Isključiti ostale čimbenike: isključiti hipertenziju induciranu lijekovima, potvrditi adekvatno provođenje terapije



Probir na sekundarne uzroke hipertenzije: opstruktivna apneja u spavanju (OSA), bubrežna parenhimna/vaskularna bolest, primarni aldosteronizam (PA), ostali endokrini uzroci, koarktacija aorte

7. ŠTO TREBA UČINITI PRIJE PROBIRA: ISKLJUČITI PSEUDO-HIPERTENZIJU I PSEUDO-REZISTENCIJU

Bolesnike sa rezistentnom arterijskom hipertenzijom (RH) treba podvrgnuti probiru na sekundarne oblike. Međutim, prije samog probira treba isključiti presudo-hipertenziju i pseudo-rezistenciju.

7.1. PSEUDO-HIPERTENZIJA

Pseudo-hipertenzija je definirana manšetom izmjerenim vrijednostima dijastoličkog krvnog tlaka većim barem za 15 mmHg od istodobno izmjerenog intraarterijskog tlaka. Ona se nalazi u starijih bolesnika sa kalcificiranim i krutim arterijama koji nemaju, ili imaju vrlo mala oštećenja ciljnih organa, unatoč vrlo visokim očitanjima vrijednosti krvnog tlaka. Stoga je kod tih bolesnika potreban jači pritisak manšete pri mjerenju kako bi arterija bila komprimirana rezultirajući lažno visokim očitanjima tlaka. Pseudo-hipertenzija se može identificirati pomoću Oslerovog manevra. Ovaj manevar se izvodi procjenom palpabilnosti pulsa radijalne ili brahijalne arterije distalno od točke ručne okluzije ili okluzije uz pomoć manšete na nadlaktici (Masserrli et al., 1985). Međutim, Oslerov manevar ima veliku varijabilnost rezultata. Procjena krutosti brahijalne arterije mjerenjem brzine karotidno-radijalnog pulsnog vala može također pomoći u identifikaciji bolesnika s ovim oblikom hipertenzije (Belmin et al., 1995).

7.2. PSEUDO-REZISTENCIJA: NEADEKVATNE TEHNIKE MJERENJA KRVOG TLAKA

Postoje dva vrlo česta uzroka pseudo-rezistencije zbog netočnih tehnika mjerenja krvnog tlaka: mjerenje krvog tlaka bez da se bolesnika prethodno ostavilo da mirno sjedi najmanje 5 minuta i nedovoljna veličina manšete (premala veličina manšete može rezultirati povećanim vrijednostima krvnog tlaka, >15 mmHg) (Pickering et al., 2005).

7.3. LOŠA KONTROLA LIJEČENJA

Loša kontrola liječenja se ponekad odnosi na liječnikovu `kliničku inerciju`, tj. kada on ne uspijeva adekvatno titrirati dozu lijekova kako bi postigao ciljane vrijednosti krvnog tlaka. S druge strane, čak 40% bolesnika sa novootkrivenom hipertenzijom pokazuje slabu suradljivost u vezi s propisanom terapijom (Mazzaglia et al., 2005).

7.4. HIPERTENZIJA BIJELE KUTE

Hipertenzija bijele kute je čest uzrok pseudo-rezistencije s učestalošću od oko 20-30% (Verdecchia et al., 1995). 24-satno ambulatno mjerenje krvnog tlaka (ABPM) je vrijedan postupak za procjenu vjerojatnosti sekundarne hipertenzije.

7.5. HIPERTENZIJA POVEZANA S LIJEKOVIMA

Mnoštvo je različitih terapijskih agenasa ili kemijskih tvari koje mogu izazvati bilo prolazni ili trajni porast krvnog tlaka, ili interferirati s učinkom antihipertenzivnih lijekova u snižavanju vrijednosti krvnog tlaka. Neki agensi uzrokuju retenciju natrija ili povećavaju volumen ekstracelularne tekućine, dok neki izravno ili neizravno aktiviraju simpatički živčani sustav. Ostale tvari djeluju izravno na glatku muskulaturu arteriola ili im mehanizam djelovanja nije poznat (Grossman et Messerli, 2012). Najčešći su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAD) i glukokortikoidi, djelujući vjerojatno putem zadržavanja natrija i tekućine, osobito u bolesnika s bubrežnom bolešću. NSAD mogu povećati srednji 24-satni sistolički krvni tlak za 4-5 mmHg, posebice u bolesnika s već postojećom hipertenzijom i kod onih koji su osjetljiviji na unos soli (Izhar et al., 2004). Stoga se kao analgetik izbora kod bolesnika s hipertenzijom preporučuje acetaminofen. Međutim, nedavna su istraživanja pokazala da je primjena acetaminofena također bila povezana s povećanim 24-satnim sistoličkim i dijastoličkim tlakom (2.9 i 2.2 mmHg u odnosu na placebo) u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću (Sudano et al., 2010).

Dijetne pilule (tj. fenilpropanolamin i sibutramin), stimulansi (tj. amfetamin i kokain) i dekongestivi (tj. fenilefrin hidroklorid i nafazolin hidroklorid) povisuju krvni tlak putem aktivacije simpatičkog živčanog sustava; ovdje treba napomenuti da je uporaba kokaina povezana s akutnom, ali ne i kroničnom hipertenzijom. Gospino bilje povisuje krvni tlak putem aktivacije mineralokortikoidnog receptora i inhibicijom metabolizma kortizola (Sigurjonsdottir et al., 2001).

Oralni kontraceptivi (estrogen+progesteron) mogu izazvati povišenje tlaka u oko 5% žena. Povišenje je obično malo, međutim može doći i do teških hipertenzivnih epizoda (Clasan-Taber et al., 1996).

Antidepresivni lijekovi (tj. venlaflaxine i inhibitori monoaminoksidaze) povisuju krvni tlak ovisno o dozi, vjerojatno putem noradrenergične stimulacije.

Imunosupresivi, osobito ciklosporin A, povisuju krvni tlak putem simpatičke aktivacije i izravne vazokonstrikcije (Scherer et al., 1990). Takrolis ima malo, a ripamicin gotovo da i nema učinaka na vrijednosti krvnog tlaka.

Postoje izvješća da inhibitori vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) (npr. bevacizumab; Avastin) kao i inhibitori tirozin kinaze (npr. sunitinib; Sutent, sorafenib; Nexavar) mogu povisiti krvni tlak. Ovaj štetan učinak se uvijek mora uzeti u obzir kod primjene antiangiogenih lijekova. Mehanizmi koji dovodi do povišenja tlaka uključuje smanjenje bioraspoloživosti dušičnog oksida (NO) i aktivaciju sinteze endotelina-1, jednog od najsnažnijih vazokonstriktora, kao i smanjenja broja krvnih žila koje izgrađuju mikrocirkulaciju čime se povisuje vaskularni otpor (Kappers et al., 2010; Mourad et al., 2008).

S bevacizumabom (Avastin), prvim lijekom iz svoje klase koji je uveden 2004. godine za liječenje karcinoma debelog crijeva, karcinoma dojke i karcinoma bubrežnih stanica, ustanovljeno je da učestalost hipertenzije ovisi o dozi. Bolesnici koji su liječeni bevacizumabom mogu imati pet puta veću učestalost teške hipertenzije (tj. 200/100 mmHg) u usporedbi s placebom (Hurwitz et al., 2004; Shih et Lindley, 2006). Nakon 6 mjeseci liječenja s bevacizumabom sistolički krvni tlak se povisio sa 129 na 145 mmHg, a dijastolički sa 75 na 82 mmHg (Mourad et al., 2008).

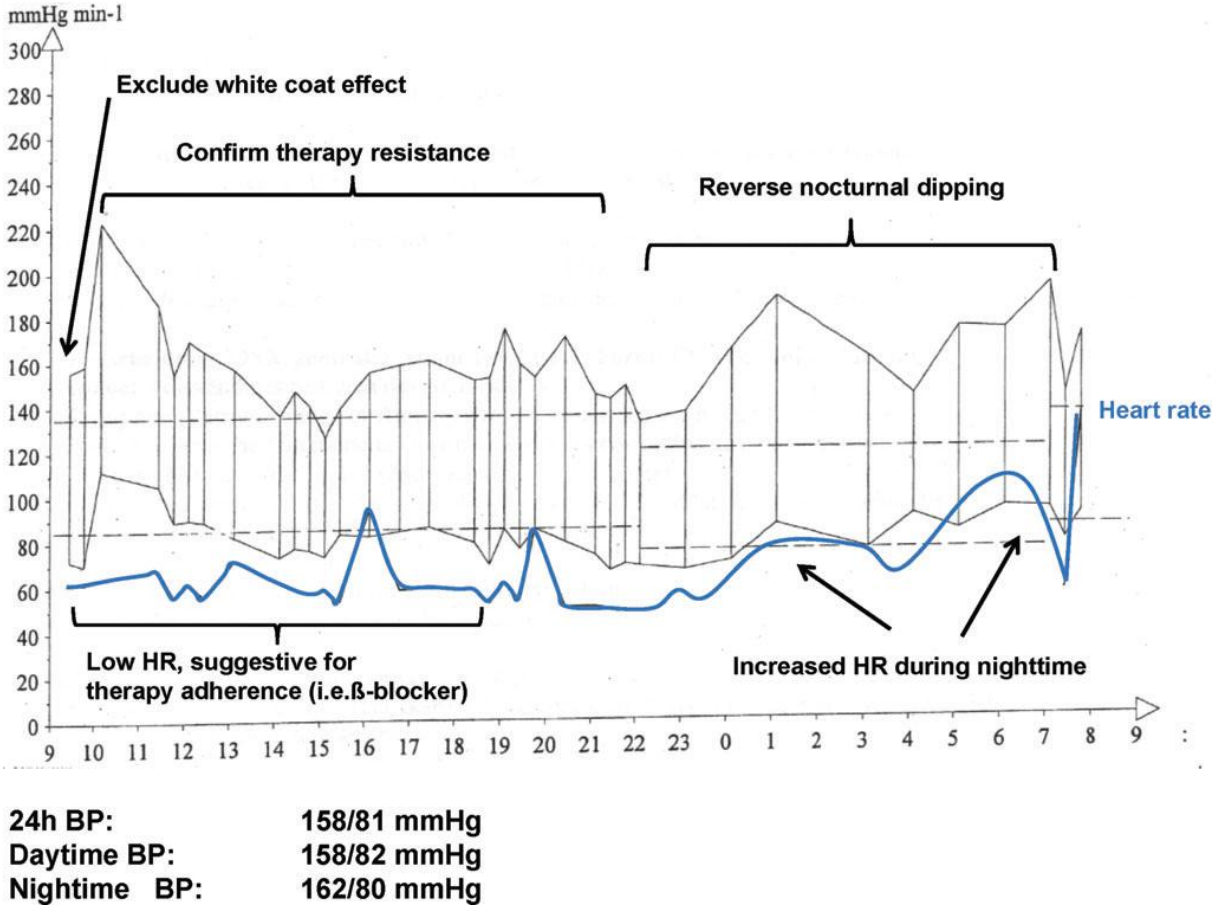
U nedavnim meta-analizama pokazano je da je učestalost hipertenzje i vrlo teške hipertenzije (hipertenzija III. stupnja) u bolesnika koji primaju sunitinib (Sutent) 21.6% i 6.8% (Zhu et al., 2010). U istim meta-analizama liječenje sorafenibom (Nexavar) je bilo povezano s 23.4% učestalosti hipertenzije i 5.7% vrlo teške hipertenzije (hipertenzija III. stupnja) (Zhu et al., 2010).

Hipertenzija povezana s primjenom inhibitora vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) je prolazna i rješava se prestankom uzimanja lijeka. Još nema dostupnih podataka koji bi preporučili određenu prvu liniju antihipertenzivnih lijekova u toj situaciji.

8. ULOGA 24-SATNOG AMBULANTNOG MJERENJA KRVNOG TLAKA (ABPM)

Ambulantno praćenje krvnog tlaka (ABPM) je najbolja metoda mjerenja za praćenje arterijskog krvnog tlaka (Pickering et al., 2006). Ambulantni nadzor krvnog tlaka ima središnju ulogu ako se sumnja na sekundarni oblik arterijske hipertenzije, jer omogućuje da se isključi `hipertenzija bijele kute`, procjeni odgovor na terapiju, potvrdi moguću prisutnost rezistentne hipertenzije (RH), te odredi `dipping` status (*Slika 1.*). Dok referentne vrijednosti mjerenja krvnog tlaka u ordinaciji liječnika (klinički krvni tlak) imaju za cilj razlikovati normotenzivna od hipertenzivnih stanja i stoga pridonose dijagnozi bolesti, referentne vrijednosti krvnog tlaka u 24-satnom ambulantnom praćenju (ABPM) pokazuju niže vrijedosti od onih kliničkih i njima izražavamo noćne vrijednosti krvnog tlaka (Kikuya et al., 2007; O`Brien et al., 2013). U djece i adolescenata, pragovi se temelje na distribuciji populacije (O`Brien et al., 2013).

Prisutnost obrnutog noćnog `dippinga` eventualno povezanog s povećanom brzinom srčanog rada je sugestivna na postojanje sekundarnog oblika hipertenzije (npr. opstrukcijska apneja u spavanju- OSA, renalna arterijska stenoza- RAS). Treba imati na umu da napuhivanje manšete tijekom noćnog praćenja krvnog tlaka dovodi do deprivacije sna što može umanjiti ili čak preokrenuti `dipping` (Verdecchia et al., 2007).



24h BP: **158/81 mmHg**
Daytime BP: **158/82 mmHg**
Nightime BP: **162/80 mmHg**

Slika 1. 24-satno ambulantno mjerenje krvnog tlaka (ABPM) u bolesnika s novodijagnosticiranom opstruktivnom apnejom u spavanju (OSA). Treba primijetiti obrnuti noćni `dipping` i povećan broj otkucaja srca preko noći koje nastaje vjerojatno zbog pretjerane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava (slika dobivena ljubaznošću prof. Stefana F. Rimoldia).

9. ULOGA EHOKARDIOGRAFIJE (UZV)

Ehokardiografija (UZV-srca) je važan dijagnostički alat kod bolesnika sa sumnjom na sekundarnu hipertenziju. Posebno, prisutnost hipertrofije lijeve klijetke (LVH) koja je u nesrazmjeru s trajanjem hipertenzije može upućivati na sekundarne oblike hipertenzije (tj. primarni aldosteronizam- PA ili renovaskularnu hipertenziju) (Muiesan et al., 2002; Rossi et al., 1997). Hipertrofija lijeve klijetke (LVH) je vrlo čest nalaz kod bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju (OSA), a često može biti praćena s proširenjem lijevog atrija kao i hipertrofijom desne klijetke (RVH) (Cloward et al., 2003). Konačno, kod mladih odraslih osoba s hipertenzijom ehokardiografija (UZV) je izbor kao metoda probira za dijagnozu koarktacije aorte.

10. KAKO NAPRAVITI PROBIR?

U nastavku će biti opisan probir za najčešće uzroke sekundarne hipertenzije.

NAJČEŠĆI UZROCI SEKUNDARNE HIPERTENZIJE:

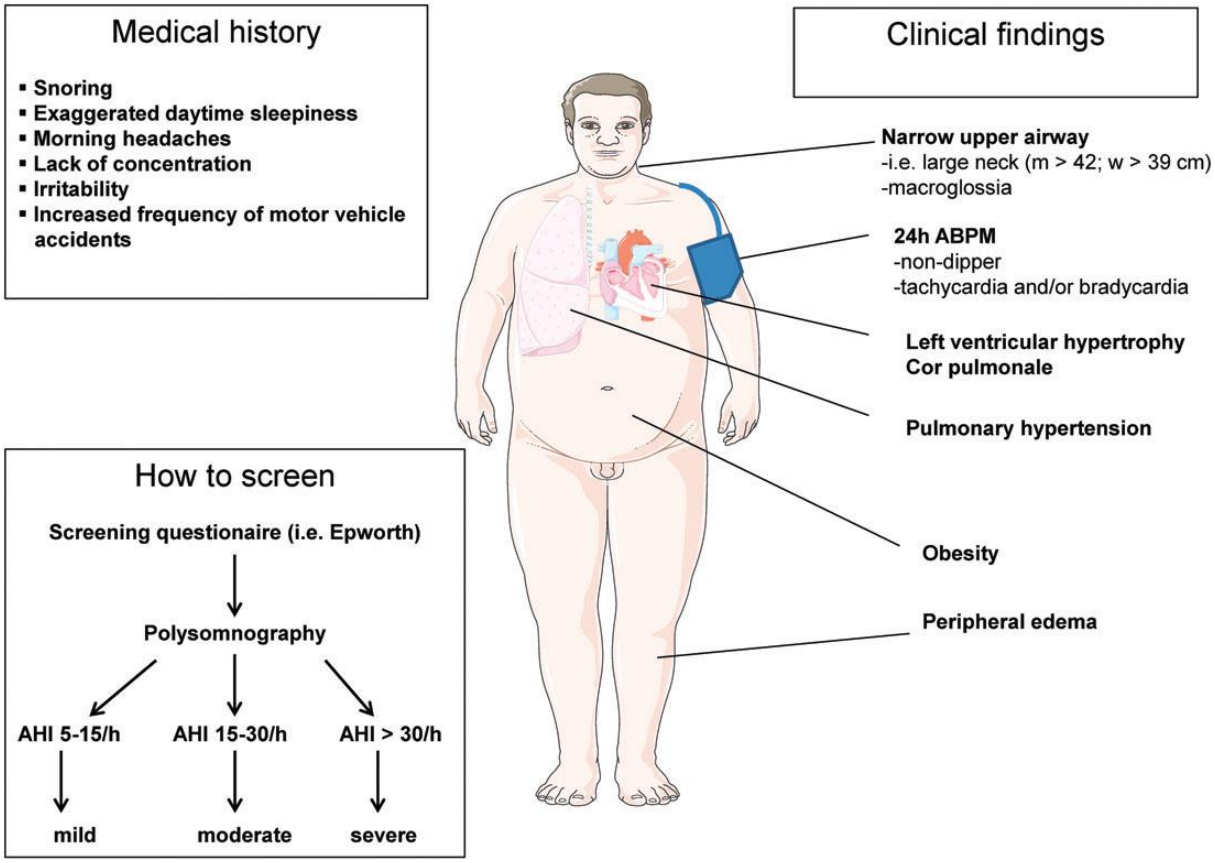
10.1. OPSTRUKTIVNA APNEJA U SPAVANJU (OSA)

Opstruktivna apneja u spavanju (OSA) je prepoznata kao jedan od najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije (*Slika 2.*) (Logan et al., 2001; Pedrosa et al., 2011). Odlikuje se učestalim opstruktivnim apnejama i hipopnejama uzrokovanih kolapsom gornjih dišnih puteva tijekom spavanja. Težina opstruktivne apneje u spavanju (OSA) klasificirana je na temelju apneja-hipopneja indeksa (AHI- broj apneja i hipopneja u jednom satu tijekom spavanja; blaga (AHI 5-15), umjerena (AHI 16-30), teška (AHI >30)) (Iber et al., 2007). Većina bolesnika s opstruktivnom apnejom tijekom spavanja (OSA) se žali na pretjeranu pospanost tijekom dana, hrkanje, jutarnju glavobolju, nedostatak koncentracije te razdražljivost. Tipični klinički znakovi takvih bolesnika su pretilost (koja je zanemarena, a daleko najčešći uzrok sekundarne hipertenzije), veliki vrat i makroglosija. Obje, noćna (`non-dipping`) i dnevna vrijedost krvnog tlaka su povišene. Bolesnici često tijekom noći imaju promjene srčanog ritma, tahikardiju vjerojatno zbog povećane aktivnosti simpatičkog živčanog sustava, odnosno bradikardiju zbog pojačanog tonusa vagusa (Alonso-Fernandez et al., 2005).

Mehanizmi kojima možemo objasniti povišene vrijednosti krvog tlaka u opstruktivnoj apneji u spavanju (OSA) su povećana aktivnost simpatičkog živčanog sustava (Fletcher, 2003; Leuenberger et al., 2005) i promjene renin-angiotenzin-

aldosteronskog sustava (RAAS) (Calhoun et al., 2004; Goodfriend et Calhoun, 2004) zbog učestalih pojava hipoksije tijekom noći. Štoviše, hipoksija je povezana sa sustavnom disfunkcijom endotela (Ip et al., 2004) čak i u odsutnosti tradicionalnih čimbenika rizika koji dovode do moždanog inzulta (Bruno et al., 2013) i vjerojatno je posredovana s prekomjernim oksidativnim stresom (Bailey et al., 2013; Jurado-Gamez et al., 2011). Nekoliko istraživanja je pokazalo pad u vrijednostima noćnog i/ili vrijednostima noćnog i dnevnog krvnog tlaka nakon uspješne terapijske primjene kontinuiranog pozitivnog tlaka u dišne putove (CPAP) kod bolesnika s opstruktivnom apnejom u spavanju (OSA), kao i smanjenje kardiovaskularnih rizika i prekomjerne pospanosti tijekom dana uz poboljšanje kvalitete života (Becker et al., 2003; Logan et al., 2003; Pepperell et al., 2002; Suzuki et al., 1993).

Kada u anamnezi bolesnika postoji podatak o hrkanju i pretjeranoj pospanosti tijekom dana treba posumnjati na opstruktivnu apneju tijekom spavanja (OSA). U tom slučaju pretjeranu pospanost je nužno evidentirati pomoću `Epworthove skale za pospanost` (Johns, 1991; Johns, 1993). Bolesnici u ovom upitniku moraju ocijeniti njihovu vjerojatnost da će zaspati tijekom osam različitih situacija tijekom svakodnevnog života (vrijednost 0 -nikad nebi zaspali, do vrijednosti 3 -visoki izgledi za spavanje). Bolesnici koji pomoću Epworthovog upitnika ostvare rezultat ≥10 (ukazuje na prisutnost prekomjerne dnevne pospanosti) su visoko suspektni da imaju opstruktivnu apneju u spavanju (OSA) i njima treba napraviti polisomnografiju (Thurnheer et al., 2007). Postoje preporuke da bolesnicima s opstruktivnom apnejom u spavanju (OSA) treba napraviti ehokardiografiju (UZV) radi procjene funkcije lijevog i desnog ventrikula u sistoli, mjerenja mase lijevog ventrikula, kao i procjene plućnog arterijskog tlaka.



Slika 2. Anamenza, klinički nalaz i način probira kod bolesnika sa sumnjom na opstruktivnu apneju u spavanju (OSA). AHI: apneja-hipopneja indeks; 24 h-ABPM: 24-satno ambulantno mjerenje krvnog tlaka (slika dobivena ljubaznošću profesora Stefana F. Rimoldia).

10.2. BUBREŽNA PARENHIMSKA BOLEST

Parenhimska bolest bubrega je najčešći uzrok sekundarne hipertenzije kod djece (Arar et al., 1994) i drugi najčešći uzrok u odraslih (Whaley-Connell et al., 2008). Analiza urina (proteini, eritrociti i leukociti) i mjerenje koncentracije kreatinina u serumu kao i određivanje bubrežne rezervne funkcije (eGFR) najbolje su metode za procjenu oštećenja. Ako je koncentracija kreatinina i/ili analiza urina patološka treba napraviti ultrazvučnu obradu bubrega (UZV).

10.3. STENOZA BUBREŽNIH ARTERIJA (RAS)

Fibromuskularna displazija bubrežne arterije je jedan od najčešćih uzroka sekundarne hipertenzije u djece i mladih odraslih osoba (*Slika 3*.). Ako postoji sumnja na fibromuskularnu displaziju bubrežne arterije nju treba potvrditi ili isključiti primjenom Color-Dopplera ili metode angiografije. Kad je postavljena dijagnoza ove bolesti, treba pregledati i ostalu vaskulaturu tijela (tj. cerebrovaskularnu) jer su uz bubrežne često zahvaćene i unutarnje karotidne arterije (Slovut et Olin, 2004).

Najčešći oblik stenoze bubrežnih arterija (RAS) u odraslih je aterosklerotska renovaskularna bolest (Garovic et Textor, 2005). Prevalencija stenoze bubrežne arterije (RAS) u općoj populaciji koja boluje od hipertenzije je između 1 i 8% (Rimoldi et al., 2010), dok kod bolesnika koji imaju generaliziranu aterosklerozu prevalencija može biti visoka i od 25-35% (Textor et Lerman, 2010). Ostali klinički znakovi koji upućuju na stenozu bubrežne arterije (RAS) kod odraslih bolesnika su: auskultacijom ustanovljen šum nad abdomenom, osobito u dijastoli; pogoršanje bubrežne funkcije primjenom inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-I) ili blokatora

angiotenzinskih receptora (ARB); teška hipertenzija (hipertenzija III. stupnja) ili hipertenzivna kriza; dijagnosticirana difuzna ateroskleroza te hipertenzivni edem pluća (Messerli et al., 2011; Rimoldi et al., 2009). Daljnji postupci za postavljanje dijagnoze (*Tablica 2*.) uključuju oslikavanje pomoću Color-dopplera, CT-om i MR-om (Baumgartner et Lerman, 2011). Kada je pomoću slikovnih metoda potvrđena značajna stenoza bubrežnih arterija (RAS), uz još uvijek očuvanu bubrežnu funkciju, treba razmotriti primjenu renalne angiografije (PTA) kojom možemo napraviti hemodinamsku procjenu kako bi detektirali visinu gradijenta tlaka preko lezije bubrežne arterije i napravili dilataciju stenoze s ili bez ugradnje stenta (Mangiacapra et al., 2010).

Nakon perkutane (ili kiruške u slučaju insuficijentnosti PTA) intervencije za zbrinavanje stenoze bubrežne arterije (RAS) daljnje pretrage se indiciraju individualno po potrebi, no preporuka je da bubrežnu perfuziju treba provjeriti pomoću Color-dopplera ili MR-a (Safian et Textor, 2001).

Unatoč znatnom napretku u tehnikama oslikavanja zadnjih desetak godina kliničari su ipak suviše kritični u korištenju istih za postavljanje dijagnoze stenoze bubrežnih arterija (RAS). Razlog u napuštanju novih dijagnostičkih postupaka leži u tome da postoji sumnja da intervencija pomoću angioplastike zbog aterosklerotske renovaskularne stenoze donosi ikakvu korist za bolesnika. Nekoliko studija je pokazalo da su stope bubrežnih incidenata, velikih kardiovaskularnih događaja i smrti jednake u skupini bolesnika koji su prošli kroz postupak revaskularizacije u usporedbi s kontrolnom grupom koja je primila samo medikamentoznu terapiju (Cooper et al., 2013). Štoviše, aterosklerotska renovaskularna bolest može biti komplikacija već postojeće hipertenzije bez značajnijeg doprinosa povišenim vrijednostima krvnog

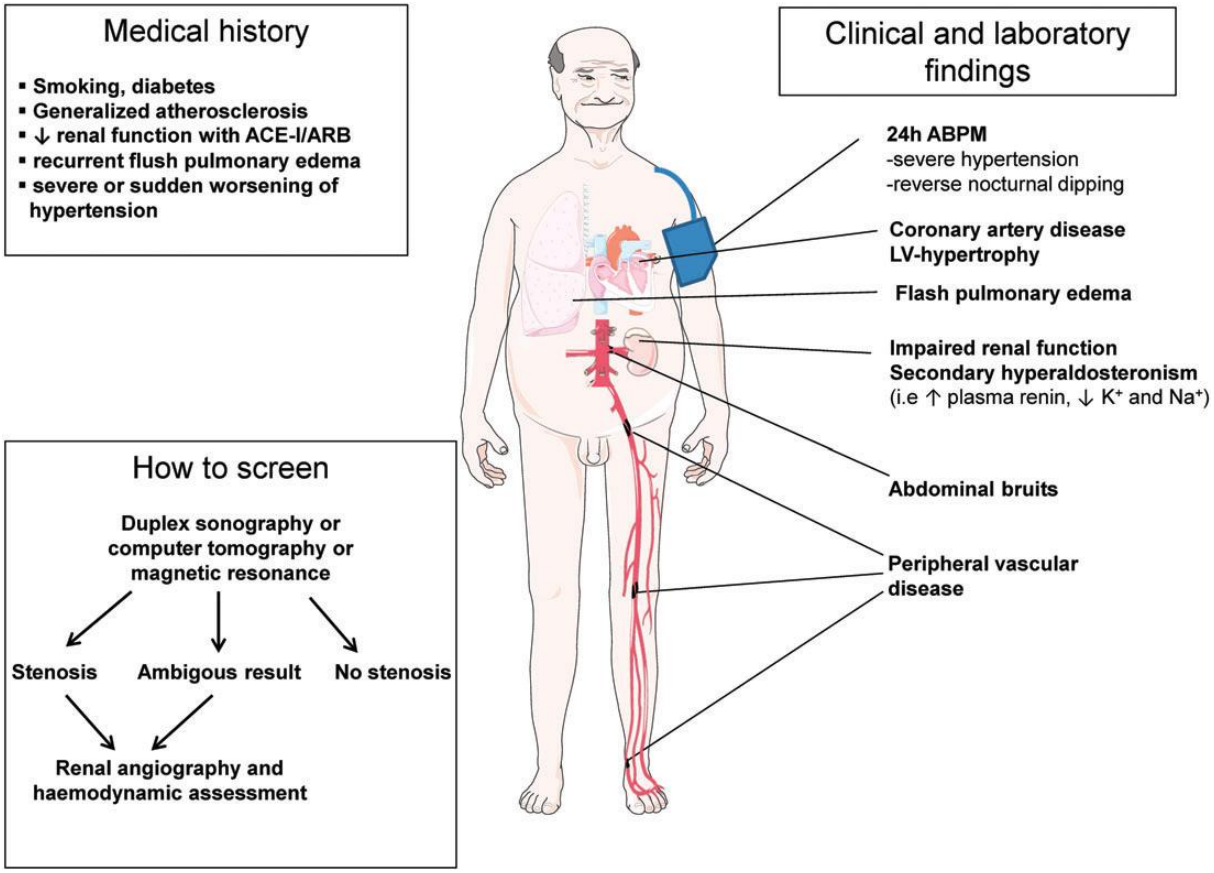
tlaka, kao što i ne postoje dovoljno specifični i osjetljivi testovi koji mogu procijeniti doprinos stenoze arterije u odnosu na vrijednosti krvnog tlaka. Stenoza renalne arterije (RAS) nakon revaskularizacije najbolje se procjenjuje mjerenjima vrijednosti krvog tlaka koje, za uspješnu revaskularizaciju, trebaju biti manje od prvotnih ili čak normalne. De Leeuw i suradnici (de Leeuw et al., 2013) baveći ovim problemom su se složili da dijagnostičke metode otkrivanja renovaskularne bolesti u bolesnika koji boluju od hipertenzije su često nepotrebne imajući na umu da postavljanje stenta za liječenje aterosklerotske stenoze bubrežne arterije (RAS) daje preskromne rezultate (Cooper et al., 2013). Bolesnik s dugogodišnjom hipertenzijom, glomerularnom filtracijom (GF) <30 mL/min i kontralateralnom nefrosklerozom će imati malo koristi od revaskularizacije. Međutim, u ovom kontekstu potrebno je razmotriti jedan drugi entitet, Pickeringov sindrom, koji se manifestira u obliku hipertenzivnog plućnog edema u prisutnosti obostranih aterosklerotskih promjena bubrežnih krvnih žila (Messerli et al., 2011; Rimoldi et al., 2009). Jasno je da će revaskularizacija u ovoj situaciji biti od presudne važnosti koja će spasiti život. Iz toga razloga kliničari ne smiju potpuno zanemariti mogućnost i kiruškog liječenja renovaskularne stenoze, unatoč činjenici što su randomizirane studije pokazale male ili gotovo nikakve koristi revaskularizacije u bolesnika s dugogodišnjom bolešću. Nedavno uvođenje perkutanog katetera za renalnu denervaciju u liječenju bolesnika s rezistentnom hipertenzijom (RH) dramatično je povećao interes i broj bolesnika za evaluaciju stenoze bubrežne arterije (RAS). Kliničke studije pokazale su da djelovanjem katetera na simpatičku eferentnu i senzoričku aferentnu bubrežnu inervaciju se značajno smanjuju vrijednosti tlaka kod bolesnika s rezistentnom hipertenzijom (RH). U ovom trenutku ne postoji dovoljno podataka o dugoročnim učincima renalne denervacije na vrijednosti krvnog tlaka i preostaje vidjeti kako ta nova tehnika može

promijeniti pristup u liječenju rezistentne hipertenzije (RH) i stenoze bubrežnih arterija (RAS), iako stenoza bubrežne arterije (RAS) za sada još uvijek predstavlja kontraindikaciju za primjenu te metode (Prkačin et al., 2013; Schmieder et al., 2012).

Tablica 2. Stanja u kojima je uspješan postupak revaskularizacije stenoze bubrežne arterije (RAS)

Rezistentna hipertenzija (RH)
Hipertenzivna kriza/progresija (teške) hipertenzije (III. stupnja)
Nedavno pogoršanje bubrežne funkcije, akutizacija bubrežnih oštećenja
Akutno pogoršanje bubrežne funkcije tijekom terapije ACE-I* ili ARB**
Hipertenzivni plućni edem

*ACE-I= inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; **ARB= antagonisti angiotenzinskih receptora



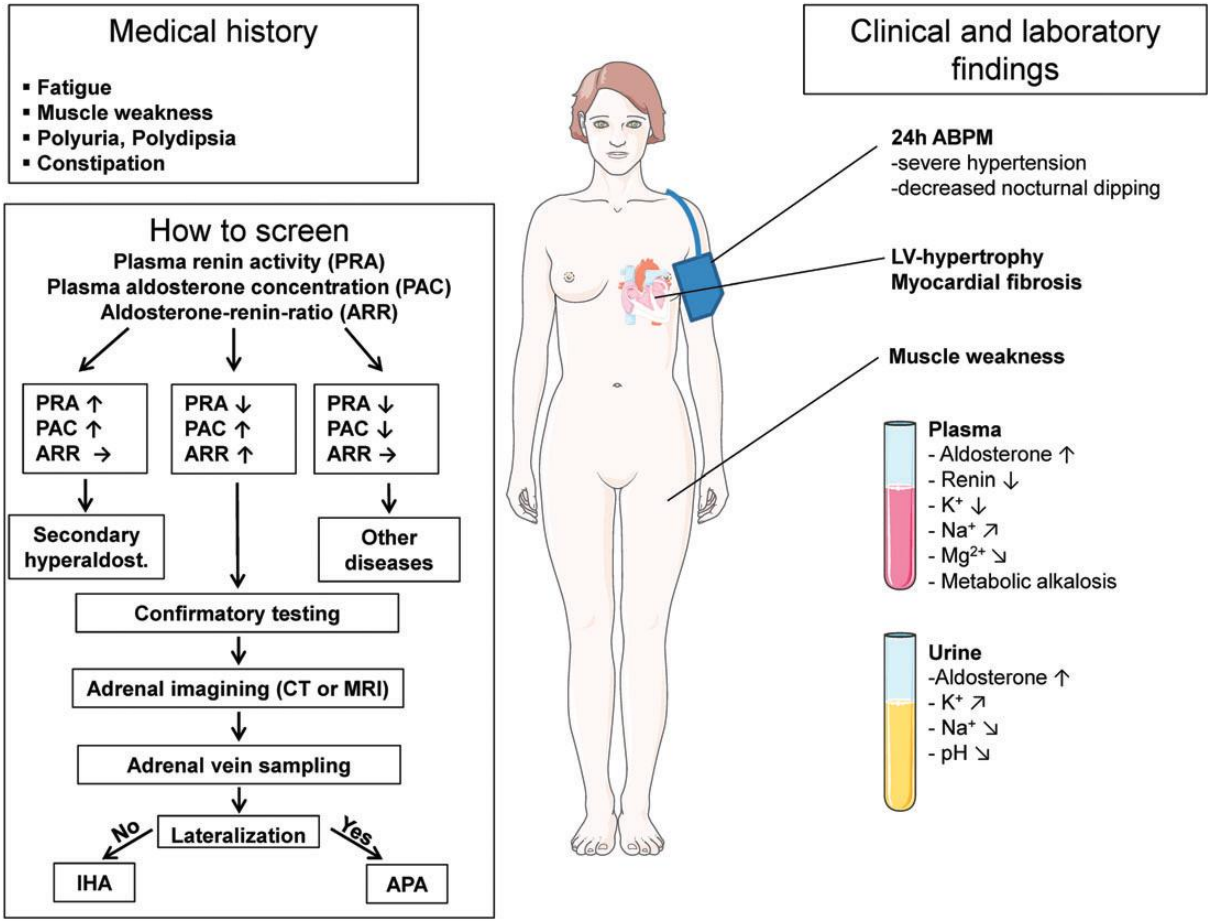
Slika 3. Anamneza, klinički nalaz i način probira u bolesnika sa sumjom na aterosklerotsku stenozu bubrežne arterije (RAS). ACE-I: inhibitor angiotenzin inhibirajućeg enzima; ARB: blokator angiotenzinskog receptora; 24 h-ABPM: 24-satno ambulantno mjerenje krvnog tlaka (slika dobivena ljubaznošću prof. Stefana F. Rimoldia).

10.4. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM (PA)

Primarni (hiper) aldosteronizam (PA) ili Connov sindrom se odnosi na stanje neprimjereno visoke sinteze aldosterona koja je neovisna o sustavu renin-angiotenzin i ne može se suprimirati aplikacijom natrija (*Slika 4.*). Karakterizirana je arterijskom hipertenzijom, potisnutom reninskom aktivnošću te povećanom sekrecijom aldosterona iz nadbubrežnih žlijezda. Prevalencija primarnog aldosteronizma (PA) je između 1.4 i 23%, ovisno o populaciji koju ispitujemo te odabranim kriterijima za postavljanje dijagnoze (veća učestalost kod bolesnika s rezistentnom hipertenzijom- RH). Povezujući se na velike prospektivne studije kod bolesnika s novo dijagnosticiranom hipertenzijom prevalencija primarnog aldosteronizma (PA) je oko 11%. Najčešći uzroci primarnog aldosteronizma (PA) su aldosteron-producirajući adenom (APA- 4.8%) i idiopatski hiperaldosteronizam ili idiopatska adrenalna hiperplazija (IHA- 6.4%) (Rossi et al., 2006). Glukokortikoidni izlječiv aldosteronizam je rijedak oblik.

Klinička mjerenja nisu posebno specifična i samo oko 40% bolesnika s primarnim aldosteronizmom (PA) ima hipokalijemiju (Mulatero et al., 2004). Ostale kliničke značajke primarnog aldosteronizma (PA) su rezistentna hipertenzija (RH), mišićna slabost, konstipacija te umor. Hipokalijemija može biti praćena metaboličkom alkalozom, prekomjernim izlučivanjem natrija putem mokraće te hipernatrijemijom. Ako postoji sumnja na primarni aldosteronizam (PA) prvi korak u procjeni i postavljanju dijagnoze je određivanje aldosteron-reninskog omjera u plazmi (ARR). Bolesnike prethodno treba pripremiti na određivanje aldosteron-reninskog omjera u plazmi (ARR) budući da nekoliko faktora može utjecati na mjerenje, posebno uzimanje antihipertenzivne terapije (*Tablica 3.*). Ovisno o vrsti mjerenja aldosteron-

reninskog omjera u plazmi (ARR) postoje različite granične vrijednosti za postavljanje dijagnoze primarnog aldosteronizma (PA) (*Tablica 4.*). Ako su dobivene vrijednosti ARR povećane treba provesti testove aplikacije natrija ili supresije kaptoprilom za potvrdu dijagnoze. Postoji nekoliko testova za aplikaciju natrija (Funder et al., 2008). Najkraći i najjednostavniji test je mjerenje koncentracije aldosterona u plazmi prije i nakon intravenske infuzije 2000 mL 0.9% fiziološke otopine kroz 4h (Rossi et al., 2007). Ako je koncentracija aldosterona u plazmi nakon infuzije fiziološke otopine <5 ng/dL primarni aldosteronizam (PA) se vjerojatno može isključiti. Ako je koncentracija aldosterona >10 ng/dL vrlo vjerojatno se radi o primarnom aldosteronizmu (PA) (Mulatero et al., 2006). Važno je napomenuti da test infuzije fiziološke otopine je općenito specifičan i siguran test za potvrdu (ili isključenje) primarnog aldosteronizma (PA), ali da nije učinkovit u razlikovanju aldosteron-producirajućeg adenoma (APA) od idiopatske adrenalne hiperplazije (IHA) (Rossi et al., 2007). Ukoliko je potvrdni test fiziološkom otopinom pozitivan uputno je učiniti CT i/ili MR nadbubrežnih žlijezda ili selektivno mjerenje koncentracije aldosterona u nadbubrežnoj veni. Oslanjajući se na rezultate slikovne obrade CT-om i/ili MR-om može dovesti samo do neprimjerenog tretmana bolesnika s primarnim aldosteronizmom (PA). Pogrešna dijagnoza pomoću CT-a i/ili MR-a u postavljanju uzroka primarnog aldosteronizma (PA) može se naći u 37.8% bolesnika. Stoga je danas zlatni standard u postavljanju dijagnoze neprimjerene sekrecije aldosterona mjerenje koncentracije aldosterona izravno iz nadbubrežne vene posebno u stanju unilateralne abnormalnosti nadbubrežnih žlijezda. To je vrlo bitno jer unilateralan nalaz abnormalnosti kod primarnog aldosteronizma (PA) se liječi kiruški, dok bilateralnu abnormalnost treba tretirati medikamentozno (Kempers et al., 2009).



Slika 4. Anamneza, klinički znakovi i način probira u bolesnika sa sumnjom na primarni aldosteronizam (PA). PRA: aktivnost renina u plazmi; PAC: koncentracija aldosterona u plazmi; ARR: omjer aldosteron-renin; 24 h-ABPM: 24-satno mjerenje krvog tlaka; LV: lijevi ventrikul; APA: aldosteron-producirajući adenom; IHA: idiopatska adrenalna hiperplazija (slika dobivena ljubaznošću prof. Stefana F. Rimoldia).

Tablica 3. Lijekovi koji mogu utjecati na plazminu koncentraciju aldosterona (PAC), renina, aldosteron-reninskog omjera (ARR) i metanefrina

Lijekovi	Aldosteron	Renin	ARR	Metanefrin
β blokatori	↓	↓↓	↑	↑
Klonidin (α2 agonist)	↓	↓↓	↑	↓
α1 blokatori (doksazosin)	→	→	→	→
K^+ * rasipajući diuretici	→↑	↑↑	↓	→↑
K^+ * štedljivi diuretici	↑	↑↑	↓	→↑
ACE- inhibitori**	↓	↑↑	↓	→
ARB***	↓	↑↑	↓	→
Blokatori Ca^{2+} kanala	→↑	↑	↓	→
Aliskiren (reninski inhibitor)	↓	↓	↑↓	↑

*K^+= kalij; **ACE- inhibitori= inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ***ARB=antagonisti angiotenzinskih receptora

Tablica 4. Granične vrijednosti aldosteron-reninskog omjera (ARR) za dijagnozu primarnog aldosteronizma (PA)

Koncentracija aldosterona u plazmi (PAC)	Aktivnost renina u plazmi		Direktna koncentracija renina	
	ng/mL h	pmol/L min	mU/L	ng/L
ng/dL	>27	>2.1	>3.3	>5.4
pmol/L	>750	>59	>90	>150

RJEĐI UZROCI SEKUNDARNE HIPERTENZIJE:

10.5. CUSHINGOV SINDROM

Cushingov sindrom je rijedak sindrom koji zahvaća oko 0.1% opće populacije (Newell-Price et al., 2006). Bolesnici koji boluju od ovog sindroma prezentirani su tipičnom tjelesnom građu koja uključuje pretilost, crvenilo lica, vratnu grbu, dlakavost i ljubičaste strije (Nieman et al., 2008). Hipertenzija je vrlo česta i nalazimo je u oko 80% bolesnika koji boluju od Cushingova sindroma. Koncentracija kortizola u mokraći >55ug/24h je vrlo suspektna na postojanje Cushingova sindroma. Daljnji postupak u postavljanju dijagnoze uključuje test supresije deksametazonom od 1mg prije spavanja i mjerenje plazmine koncentracije kortizola sljedeće jutro (granična vrijednost 1.8 μg/dL) (Findling et al., 2004).

10.6. HIPERTIREOZA/HIPOTIREOZA

I hipertireoza i hipotireoza mogu biti povezane s arterijskom hipertenzijom. U hipotireozi je posebno povišen dijastolički krvni tlak budući da periferna vazokonstrikcija kako bi zadržala odgovarajuću perfuziju tkiva kompenzira smanjen izlazni rad srca. Nasuprot tome, hipertireoza je povezana s povećanim radom srca i dominantno povišenim sistoličkim krvnim tlakom. Najbolji test za postavljanje dijagnoze je određivanje koncentracije tiroidnog stimulirajućeg hormona u plazmi (TSH).

10.7. FEOKROMOCITOM

U bolesnika sa nesvrstanom hipertenzijom prevalancija feokromocitoma je oko 0.2%.

Klinički znakovi su karakterizirani paroksizmalnim povećanjima koncentracije kateholamina u plazmi, a pamte se kao `5P` (Young, 2007):

paroksizmalna hipertenzija (*paroxysmal hypertension*);

lupanje srca (*palpitation*);

znojenje (*perspiration*);

bljedilo (*pallor*);

lupajućom glavoboljom (*pounding headache*)

Probir na feokromocitom treba provoditi samo ako su jedan ili više od sljedećih uvjeta prisutni: rezistentna hipertenzija (RH) ili hiperadrenergični prolazni napadi (`5P`); pojava feokromocitoma u obitelji; genetski sindrom koji je povezan s pojavom feokromocitoma (MEN2, von Hippel Lindau, neurofibromatoza); nadbubrežna masa s karakteristikama feokromocitoma (tj. velikih dimenzija >4cm s cističnim i hemoragijskim promjenama) (Young, 2007).

Dva su glavna testa dostupna za probir: određivanje koncentracije kateholamina i metanefrina u 24-satnom urinu ili određivanje koncentracije frakcioniranih metanefrina u plazmi. Neki antihipertenzivni lijekovi mogu imati učinak na razinu metanefrina u plazmi (*Tablica 3.*). Ako je test probirom pozitivan potrebno je napraviti pregled abdomena i/ili nadbubrežnih žlijezda MR-om ili CT-om. Ukoliko je pregled slikovnom metodom negativan, indicirana je scintigrafija

^{123}I-metaiodobenzilguanidinom (MIBG) ili dodatno oslikavanje (tj. MR cijelog tijela i drugo).

10.8. KOARKTACIJA AORTE

Koarktacija aorte je drugi najčešći uzrok visokog krvnog tlaka u djece i mladih odraslih osoba (Arar et al., 1994). Karakterizirana je suženjem lumena aorte obično u blizini ligamenta arteriosuma. Ova lezija čini oko 7% svih slučajeva prirođenih srčanih bolesti (Prisant et al., 2004). Najčešći simptomi su glavobolja, hladne i bolne noge, posebice tijekom tjelovježbe. Karakterističan klinički nalaz je arterijska hipertenzija u prisutnosti slabih femoralnih pulseva. Ostali tipični nalazi uključuju sistoličke šumove u prednjem i/ili stražnjem dijelu prsnog koša te urezi na stražnjim rebrima vidljivi uz pomoć radiografije u predjelu toraksa (nastali razvojem kolateralne cirkulacije). Ehokardiografija (UZV-srca) je metoda izbora za probir. Alternativno, može se također učiniti snimanje CT-om i/ili MR-om. Rani kiruški zahvat ili perkutana angioplastika balonom čine se jednako učinkovite (Weber et Cyran, 2008). Prema najnovijim smjernicama (Baumgartner et al., 2010) bolesnike s koarktacijom aorte potrebno je redovito kontrolirati svake dvije godine u specijaliziranim centrima za odrasle s prirođenim srčanim bolestima. Svaka kontrola treba uključivati ehokardiografiju i mjerenje krvnog tlaka (po mogućnosti i 24-satno ambulatorno mjerenje krvnog tlaka- ABPM sa manšetom postavljenom na desnu nadlakticu). Korištenje slikovnih metoda u različitim intervalima (po mogućnosti MR) ovisi o osnovnoj patologiji. Još rjeđa od koarktacije prsne aorte je koarktacija abdominalne aorte koja može uzrokovati ozbiljnu hipertenziju već u ranoj dobi.

Kod bolesnika s koarktacijom aorte preporućuje se dugoročno praćenje kliničkog stanja jer su u konstantnom riziku od perzistentne hipertenzije i ostalih kardiovaskularnih komplikacija (Brown et al., 2013; Stewart et al., 1993).

11. ZAKLJUČAK

Sekundarni oblik hipertenzije nalazimo u samo 5-10% svih hipertenzivnih bolesnika. Probir na sekundarnu hipertenziju je skup i dugotrajan postupak i treba ga obavljati samo u bolesnika s visokom kliničkom sumnjom na postojanje ove bolesti. Štoviše, unatoč pronalasku uzroka i primjerenom liječenju sekundarne hipertenzije krvni tlak se rijetko vraća na normalne vrijednosti. To ukazuje ili da neki bolesnici sa sekundarnom hipertenzijom istodobno imaju i esencijalnu hipertenziju (EH) ili da je vaskularno remodeliranje i oštećenje postalo osnovni patofiziološki mehanizam koje je tijekom vremena napredovalo do točke kada se stanje više ne može povratiti. Stoga je rano otkrivanje i liječenje bolesnika s potencijalno reverzibilnim uzrokom hipertenzije vrlo važno kako bi smanjilo i spriječilo nepovratne promjene u sistemskoj cirkulaciji koje bi mogle dovesti do trajne hipertenzije s dugoročno nepovoljnim ishodom (teškim remodeliranjem ciljnih organa i smrti).

12. ZAHVALE

Zahvaljujem se doc.dr.sc. Ingrid Prkačin, dr.med. na ukazanom povjerenju, beskrajnom strpljenju, poduci i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada, kao i na višegodišnjoj suradnji u vezi tema iz područja nefrologije. Zahvaljujem se što nije bila samo najbolji `učitelj`, nego i uzor i osoba u koju se vrijedi ugledati, kako u profesionalnom smislu tako i zbog iznimne srčanosti i velikodušnosti.

U Zagrebu, svibanj 2014.

Luka Šantek

13. LITERATURA

Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Racionero MA, Pino JM, Ortuno F, Martinez I, Villamor J. (2005) Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. Chest 2005;127:15–22.

Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. (1994) The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. J Hypertens 1994;12:609–615.

Arar MY, Hogg RJ, Arant BS Jr, Seikaly MG. (1994) Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. Pediatr Nephrol 1994;8:186–189.

Bailey DM, Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, Salinas Salmon C, Villena M, McEneny J, Young IS, Nicod P, Allemann Y, Scherrer U, Sartori C. (2013) Oxidative-nitrosative stress and systemic vascular function in highlanders with and without exaggerated hypoxemia. Chest 2013;143:444–451.

Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E. (2010)

ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. Eur Heart J 2010;31:2915–2957.

Baumgartner I, Lerman LO. (2011) Renovascular hypertension: screening and modern management. Eur Heart J 2011;32:1590–1598.

Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. (2003) Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003;107:68–73.

Belmin J, Visintin JM, Salvatore R, Sebban C, Moulias R. (1995) Osler's maneuver: absence of usefulness for the detection of pseudohypertension in an elderly population. Am J Med 1995;98:42–49.

Brown ML, Burkhart HM, Connolly HM, Dearani JA, Cetta F, Li Z, Oliver WC, Warnes CA, Schaff HV. (2013) Coarctation of the aorta: lifelong surveillance is mandatory following surgical repair. J Am Coll Cardiol 2013;62:1020–1025.

Bruno RM, Rossi L, Fabbrini M, Duranti E, Di Coscio E, Maestri M, Guidi P, Frenzilli G, Salvetti A, Taddei S, Bonanni E, Ghiadoni L. (2013) Renal vasodilating capacity and endothelial function are impaired in patients with obstructive sleep apnea syndrome and no traditional cardiovascular risk factors. J Hypertens 2013;31:1456–1464.

Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. (2004) Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. Chest 2004;125: 112–117.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, WhiteW, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. (2008) Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation 2008;117:510–526.

Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. (1996) Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. Circulation 1996;94:483–489.

Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. (2003) Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. Chest 2003;124:594–601.

Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH, Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JI, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB, Dworkin LD. (2013) Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. N Engl J Med 2013;doi: 10.1056/ NEJMoa1310753.

Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. (2000) Case control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. Thorax 2000;55:736–740.

de Leeuw PW, Postma CT, Kroon AA. (2013) Treatment of atherosclerotic renal artery stenosis: time for a new approach. JAMA 2013;309:663–664.

Findling JW, Raff H, Aron DC. (2004) The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004;89: 1222–1226.

Fletcher EC. (2003) Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. Sleep 2003;26:15–19.

Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM. (2008) Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:3266–3281.

Garovic VD, Textor SC. (2005) Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Circulation 2005;112:1362–1374.

Goodfriend TL, Calhoun DA. (2004) Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. Hypertension 2004;43:518–524.

Grossman E, Messerli FH. (2012) Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. Am J Med 2012;125:14–22

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. (2004) Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335–2342.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. (2007) The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st edn.Westchester, IL, 2007.

Ip MS, Tse HF, Lam B, TsangKW, Lam WK. (2004) Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:348–353.

Izhar M, Alausa T, Folker A, Hung E, Bakris GL. (2004) Effects of COX inhibition on blood pressure and kidney function inACEinhibitor-treated blacks and hispanics. Hypertension 2004;43:573–577.

Johns MW. (1991) Anewmethod for measuring daytime sleepiness: theEpworth sleepiness scale. Sleep 1991;14:540–545.

Johns MW. (1993) Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. Chest 1993;103:30–36.

Jurado-Gamez B, Fernandez-Marin MC, Gomez-Chaparro JL, Munoz-Cabrera L, Lopez-Barea J, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. (2011) Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. Eur Respir J 2011;37:873–879.

Kappers MH, van Esch JH, SluiterW, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH. (2010) Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. Hypertension 2010;56:675–681.

Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L, van der Wilt GJ, Schultze Kool LJ, Hermus AR, Deinum J. (2009) Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. Ann Intern Med 2009;151:329–337.

Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Bjorklund-Bodegard K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA. (2007) Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. Circulation 2007;115:2145–2152.

Leuenberger UA, Brubaker D, Quraishi S, Hogeman CS, Imadojemu VA, Gray KS. (2005) Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. Auton Neurosci 2005;121:87–93.

Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. (2001) High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens 2001;19:2271–2277.

Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD. (2003) Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. Eur Respir J 2003;21:241–247.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Burnier M, Ambrosioni E, Caufield M, Coca A, Olsen MH, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Gillebert TC, Rosei EA, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. (2013) ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013;34: 2159–2219.

Mangiacapra F, Trana C, Sarno G, Davidavicius G, Protasiewicz M, Muller O, Ntalianis A, Misonis N, Van Vlem B, Heyndrickx GR, De Bruyne B. (2010) Translesional pressure gradients to predict blood pressure response after renal

artery stenting in patients with renovascular hypertension. Circ Cardiovasc Interv 2010;3:537–542.

Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, Brignoli O, Caputi AP. (2005) Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. J Hypertens 2005;23:2093–2100.

Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. (1985) Osler's maneuver and pseudohypertension. N Engl J Med 1985;312:1548–1551.

Messerli FH, Bangalore S, Makani H, Rimoldi SF, Allemann Y, White CJ, Textor S, Sleight P. (2011) Flash pulmonary oedema and bilateral renal artery stenosis: the Pickering syndrome. Eur Heart J 2011;32:2231–2235.

Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. (2008) Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. Ann Oncol 2008; 19:927–934.

Muiesan ML, Rizzoni D, Salvetti M, Porteri E, Monteduro C, Guelfi D, Castellano M, Garavelli G, Agabiti-Rosei E. (2002) Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. J Hypertens 2002;20:1439–1444.

Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, YoungWFJr. (2004) Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:1045–1050.

Mulatero P, Milan A, Fallo F, Regolisti G, Pizzolo F, Fardella C, Mosso L, Marafetti L, Veglio F, Maccario M. (2006) Comparison of confirmatory tests for the diagnosis of primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2618–2623.

Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. (2006) Cushing's syndrome. Lancet 2006;367:1605–1617.

Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. (2008) The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:1526–1540.

O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head G, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LL, Shennan A, Staessen JA, Vanmontfrans G, Verdecchia P, Waeber B,Wang J, Zanchetti A, Zhang Y. (2013) European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013;31: 1731–1768.

Pedrosa RP, Drager LF,Gonzaga CC, SousaMG,de Paula LK,AmaroAC,AmodeoC, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. (2011) Obstructive sleep

apnea: the mostcommon secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension 2011;58:811–817.

Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. (2002) Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. Lancet 2002;359:204–210.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. (2005) Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement inhumans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Circulation 2005;111:697–716.

Pickering TG, Shimbo D, Haas D. (2006) Ambulatory blood-pressure monitoring. N Engl J Med 2006;354:2368–2374.

Prisant LM, Mawulawde K, Kapoor D, Joe C. (2004) Coarctation of the aorta: a secondary cause of hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2004;6:347–350.

Prkačin I, Balenović D, Prkačin P, Jurina A, Šantek L, Kasumović D, Cavrić G, Bulum T. (2012) Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičkih kroničnih bubrežnih bolesnika (I.-IV: stadij) je podcijenjena. Acta Med Croatica 2012; 66:229-233.

Prkačin I, Marković M, Cavrić G, Vidjak V. (2013) Successful treatment of resistant hypertension with renal denervation treatment in a patient with multiple mobidities including multivessel atherosclerotic disease, chronic kidney disease and glucose intolerance. Neurol Croat, 62:11-14

Rimoldi SF, Yuzefpolskaya M, Allemann Y, Messerli F. (2009) Flash pulmonary edema. Prog Cardiovasc Dis 2009;52:249–259.

Rimoldi SF, de Marchi SF, Windecker S, Meier B, Allemann Y. (2010) Screening renal artery angiography in hypertensive patients undergoing coronary angiography and 6-month follow-up after ad hoc percutaneous revascularization. J Hypertens 2010; 28:842–847.

Rossi GP, Sacchetto A, Pavan E, Palatini P, Graniero GR, Canali C, Pessina AC. (1997) Remodeling of the left ventricle in primary aldosteronism due to Conn's adenoma. Circulation 1997;95:1471–1478.

Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F. (2006) A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J AmColl Cardiol 2006;48:2293–2300.

Rossi GP, Belfiore A, Bernini G, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Montemurro D, Palumbo G, Rizzoni D, Rossi E, Semplicini A, Agabiti-Rosei E, Pessina AC, Mantero F. (2007) Prospective evaluation of the saline infusion test for excluding primary aldosteronism due to aldosteroneproducing adenoma. J Hypertens 2007;25:1433–1442.

Safian RD, Textor SC. (2001) Renal-artery stenosis. N Engl J Med 2001;344:431–442.

Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RS, Ring S, Hanson P, Mohanty PK, Victor RG. (1990) Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. N Engl J Med 1990;323:693–699.

Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne P, Tsioufis C. (2012) ESH position paper: renal denervation—an interventional therapy of resistant hypertension. J Hypertens 2012;30:837–841.

Shih T, Lindley C. (2006) Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. Clin Ther 2006;28:1779–1802.

Sigurjonsdottir HA, Franzson L, Manhem K, Ragnarsson J, Sigurdsson G, Wallerstedt S. (2001) Liquorice-induced rise in blood pressure: a linear dose response relationship. J Hum Hypertens 2001;15:549–552.

Slovut DP, Olin JW. (2004) Fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 2004;350:1862–1871.

Stewart AB, Ahmed R, Travill CM, Newman CG. (1993) Coarctation of the aorta life and health 20–44 years after surgical repair. Br Heart J 1993;69:65–70.

Streeten DH, Anderson GH Jr,Wagner S. (1990) Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. Am J Hypertens 1990;3:360–365.

Sudano I, Flammer AJ, Periat D, Enseleit F, Hermann M,Wolfrum M, Hirt A, Kaiser P, Hurlimann D, Neidhart M, Gay S, Holzmeister J, Nussberger J, Mocharla P, Landmesser U, Haile SR, Corti R, Vanhoutte PM, Luscher TF, Noll G, Ruschitzka F. (2010) Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. Circulation 2010;122:1789–1796.

Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. (1993) Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. Sleep 1993;16:545–549.

Textor SC, Lerman L. (2010) Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Am J Hypertens 2010;23:1159–1169.

Thurnheer R, Bloch KE, Laube I, Gugger M, Heitz M. (2007) Respiratory polygraphy in sleep apnoea diagnosis. Report of the Swiss respiratory polygraphy registry and systematic review of the literature. Swiss Med Wkly 2007;137:97–102.

Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. (1995) White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. Am J Hypertens 1995;8:790–798.

Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Reboldi G. (2007) Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation. Hypertension 2007;49:777–783.

Weber HS, Cyran SE. (2008) Endovascular stenting for native coarctation of the aorta is an effective alternative to surgical intervention in older children. Congenit Heart Dis 2008;3:54–59.

Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, Chen SC, Qiu Y,Wang C, Li S, Vassalotti JA, Collins AJ. (2008) CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. Am J Kidney Dis 2008;51:S13–S20.

Young WF Jr. (2007) Adrenal causes of hypertension: pheochromocytoma and primary aldosteronism. Rev Endocr Metab Disord 2007;8:309–320.

Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. (2009) Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2009;48:9–17.

14. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Luka Šantek

Datum rođenja: 25. studeni 1988. godine

Mjesto rođenja: Čakovec, Hrvatska

ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA

Fakultet: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet (2008.-2014.)

Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet (upisan 2007.)

Srednja škola: Gimnazija Josipa Slavenskog, Čakovec, Hrvatska

Osnovna škola: II. osnovna škola Čakovec, Čakovec, Hrvatska

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2014. Sudionik studentske razmjene, Medicinsko sveučilište u Lodzu, Odjel kirurgije i ortopedije, Lodz, Poljska

2014. Pasivni sudionik godišnjeg susreta pedijatara: `European Society For Paediatric Infectious Diseases`, Dublin, Irska

2013./2014. I 2012./2013. Demonstrator na Katedri za Internu medicinu (Klinička propedeutika) Kliničke bolnice `Merkur` i Kliničkog bolničkog centra `Rebro`

2011.- 2014. Aktivni član studentske organizacije `CromSIC`

2010./2011. Demonstrator na Katedri za Histologiju i embriologiju

2008./2009. Demonstrator na Katedri za Anatomiju i kliničku anatomiju

NAGRADE I PRIZNANJA

2009./2010. Dekanova nagrada za najboljeg studenta druge godine Medicinskog fakulteta

RADOVI

Učestalost rezistentne hipertenzije u hipertenzivnih nedijabetičnih kroničnih bubrežnih bolesnika (I.-IV. stadij) je podcijenjena, Prkačin I. i sur., 2012, Acta Medica Croatica

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i njemačkim jezikom