

Etiologija i liječenje sekundarne hipertenzije

Čikara, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:105:016717>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2020-12-03**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tomislav Čikara

**Etiologija i liječenje sekundarne
hipertenzije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof. dr. sc. Diane Delić-Brkljačić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016/2017.

Sadržaj

1	Sažetak	1
2	Summary	1
3	Uvod.....	1
4	Poremećaji bubrega koji uzrokuju sekundarnu hipertenziju	2
4.1	Renovaskularna hipertenzija.....	2
4.2	Parenhimske bolesti bubrega	3
4.3	Tumori koji luče renin	4
4.4	Genetski poremećaji tubularnog transporta	5
5	Endokrini poremećaji koji uzrokuju sekundarnu hipertenziju	6
5.1	Poremećaj lučenja mineralokortikoida	6
5.2	Feokromocitom.....	9
5.3	Cushingov sindrom.....	10
5.4	Poremećaji štitnjače	11
5.5	Primarni hiperparatireoidizam	12
5.6	Akromegalija.....	13
6	Supstance koje mogu uzrokovati hipertenziju	15
6.1	Lijekovi	15
6.2	Sredstva ovisnosti	16
7	Trudnoća kao uzrok hipertenzije.....	17
8	Ostali uzroci sekundarne hipertenzije	19
8.1	Koarktacija aorte.....	19
8.2	Opstruktivna apneja u spavanju.....	20
8.3	Rjeđi uzroci.....	22
9	Zaključak	23
10	Zahvale	24
11	Literatura	25
12	Životopis.....	29

POPIS KRATICA

ACEI	Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (eng. <i>angiotensin converting enzyme inhibitors</i>)
ACTH	Adrenokortikotropni hormon (eng. <i>adrenocorticotropic hormone</i>)
AHI	Apneja - hipopneja indeks
APA	Aldosteron - producirajući adenom
ARB	Antagonisti angiotenzinskih receptora (eng. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
ARR	Aldosteron - reninski omjer (eng. <i>aldosterone-renin ratio</i>)
BAH	Bilateralna adrenalna hiperplazija
CRH	Hormon koji oslobađa kortikotropin (eng. <i>corticotropin-releasing hormone</i>)
CT	Kompjuterizirana tomografija (eng. <i>computed tomography</i>)
EKG	Elektrokardiografija
ENaC	Epitelni natrijski kanal (eng. <i>epithelial sodium channel</i>)
FMD	Fibromuskularna displazija
GHRH	Hormon koji oslobađa hormon rasta (eng. <i>growth hormone–releasing hormone</i>)
MEN	Multipla endokrina neoplazija
MR	Magnetska rezonanca
NSAID	Nesteroidni antiupalni lijekovi (eng. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drug</i>)
OSA	Opstruktivna apneja u spavanju (eng. <i>obstructive sleep apnea</i>)
PA	Primarni aldosteronizam
PET	Pozitronska emisijska tomografija

PHPT	Primarni hiperparatireoidizam
PPNAD	Primarna pigmentirana nodularna adrenalna bolešt
PRA	Plazmatska aktivnost renina (eng. <i>renin plasma activity</i>)
PTH	Paratireoidni hormon
RAAS	Renin – angiotenzin - aldosteronski sistem
T ₄	Tiroksin
TSH	Tireotropni hormon (eng. <i>thyroid-stimulating hormone</i>)

1. SAŽETAK

Etiologija i liječenje sekundarne hipertenzije, Tomislav Čikara

Arterijska hipertenzija je stanje trajno povišenih vrijednosti krvnog tlaka. Definira se vrijednostima sistoličkog tlaka ≥ 140 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka ≥ 90 mmHg. Arterijska hipertenzija može biti primarna i sekundarna.

Sekundarna hipertenzija je arterijska hipertenzija poznatog uzroka. Obuhvaća 5-10% bolesnika s arterijskom hipertenzijom. Hipertenzija rezistentna na terapiju sa specifičnim kliničkim znakovima i simptomima može ukazivati na sekundarnu hipertenziju.

Etiologija sekundarne hipertenzije se može podijeliti na: poremećaje bubrega, endokrine poremećaje, supstance koje mogu uzrokovati povišenje arterijskog tlaka, trudnoću kao uzrok povišenja krvnog tlaka, opstruktivnu apneju u snu, koarktaciju aorte te ostale uzroke sekundarne hipertenzije.

Postavljanje dijagnoze i otkrivanje uzroka povišenog arterijskog tlaka izrazito je bitno jer se često radi o potencijalno izlječivom i reverzibilnom stanju. Sekundarna hipertenzija liječi se uklanjanjem uzroka koji su doveli do njenog nastanka. Osim farmakološke terapije sekundarna hipertenzija često se liječi metodama intervencijske radiologije i kirurškim zahvatima.

Ključne riječi: arterijska hipertenzija, sekundarna hipertenzija, stenoza renalnih arterija, primarni aldosteronizam, opstruktivna apneja u snu, koarktacija aorte

2. SUMMARY

Etiology and management of secondary hypertension, Tomislav Čikara

Arterial hypertension is a condition in which the blood pressure is persistently elevated. It is defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. Arterial hypertension can be primary or secondary.

Secondary hypertension is arterial hypertension due to an identifiable cause. It affects 5-10% of patients with hypertension. Hypertension resistant to medication with specific clinical signs and symptoms may suggest secondary hypertension.

Etiology of secondary hypertension can be classified as: renal disorders, endocrine disorders, drugs-induced hypertension, pregnancy-induced hypertension, obstructive sleep apnea, coarctation of the aorta and miscellaneous.

The diagnosis of secondary hypertension and finding the cause of hypertension is important to make, as curative treatment may be available. The secondary hypertension is managed by treating the cause of high blood pressure. Beside pharmacologic treatment the management of secondary hypertension is often surgery.

Keywords: arterial hypertension, secondary hypertension, renal artery stenosis, primary aldosteronism, obstructive sleep apnea, coarctation of the aorta

3. UVOD

Arterijska hipertenzija je stanje trajno povišenih vrijednosti krvnog tlaka. Prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju (ESH) i Europskog društva za kardiologiju (ESC) definira se vrijednostima sistoličkog tlaka ≥ 140 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka ≥ 90 mmHg (1). Prevalencija arterijske hipertenzije u općoj populaciji izrazito je visoka i u Europskim zemljama iznosi 20-45% (4). Arterijska hipertenzija može biti primarna (esencijalna) i sekundarna. Sekundarna hipertenzija je arterijska hipertenzija poznatog uzroka. Obuhvaća malen, ali značajan postotak bolesnika koji pate od arterijske hipertenzije (5–10%) (5). Češća je kod mlađih bolesnika (< 40 godina) i u skupini bolesnika s rezistentnom hipertenzijom. Uzrok sekundarne hipertenzije je najčešće povezan s poremećajima bubrega, endokrinim poremećajima, supstancama koje mogu uzrokovati povišenje arterijskog tlaka, trudnoćom kao uzrokom povišenja krvnog tlaka, opstruktivnom apnejom u snu, koarktacijom aorte te ostalim, rjeđim uzrocima sekundarne hipertenzije. Postavljanje dijagnoze i otkrivanje uzroka povišenog krvnog tlaka izrazito je bitno jer se često radi o potencijalno izlječivom i reverzibilnom stanju. Prema smjernicama Europskog društva za kardiologiju o liječenju arterijske hipertenzije iz 2013. godine, svi bolesnici bi trebali proći jednostavni probir koji se sastoji od anamneze, kliničkog pregleda i rutinskih laboratorijskih pretraga (1). Izrazito visoke vrijednosti krvnog tlaka, naglo pojavljivanje hipertenzije ili pogoršanje od ranije poznate hipertenzije, kao i loš odgovor na terapiju, mogu ukazivati na sekundarni oblik hipertenzije te potrebu za specifičnim dijagnostičkim procedurama. U tom slučaju specifične dijagnostičke procedure mogu biti potrebne. Sekundarna hipertenzija liječi se uklanjanjem uzroka koji su doveli do njenog nastanka. Osim farmakološke terapije sekundarna hipertenzija često se liječi metodama intervencijske radiologije i kirurškim zahvatima.

4. POREMEĆAJI BUBREGA KOJI UZROKUJU SEKUNDARNU HIPERTENZIJU

4.1. Renovaskularna hipertenzija

Renovaskularna bolest je najčešći uzrok sekundarne hipertenzije kod mlađih bolesnika (32). Nastaje zbog stenoze ili okluzije jedne ili obje glavne renalne arterije ili njihovih ogranaka, koja posljedično dovodi do pretjerane aktivacije renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) i povećanog lučenja renina, enzima iz jukstaglomerularnih stanica zahvaćenog bubrega. Najčešći uzrok stenoze bubrežne arterije su aterosklerotske promjene koje se češće nalaze u proksimalnoj trećini glavne renalne arterije. Drugi najčešći uzrok stenoze je fibromuskularna displazija (FMD) koja se obično javlja kod mlađih bolesnika (i to 4 puta češće kod žena) te zahvaća dvije trećine distalnog dijela glavne renalne arterije (8). Ostali rjeđi uzorci su kompresija arterije cistom, tumorom ili hematomom te embolija i trauma renalnih arterija. Stenoza lumena renalne arterije > 75% dovodi do aktivacije RAAS-a i pojačanog lučenja renina (10).

Renovaskularna hipertenzija je poput esencijalne hipertenzije najčešće asimptomatska. Češće se javlja kod osoba mlađih od 30 i starijih od 55 godina. Na renovaskularnu hipertenziju valja posumnjati kod naglog pogoršanja od ranije poznate hipertenzije te lošeg odgovora na terapiju. U kliničkom pregledu može se čuti šum nad bubrežnom arterijom. Nije patognomoničan znak i javlja se u oko 60% bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom (2).

U dijagnostici renovaskularne hipertenzije koristimo se funkcionalnim, radiološkim i radionuklidnim pretragama. Od funkcionalnih i radionuklidnih testova koriste se mjerenje plazmatske aktivnosti renina i provokacijski test katoprilom te radionuklidna renografija. Češće se za postavljanje dijagnoze i procjenu stenoze koriste radiološke metode poput Dopplerske ultrasonografije, CT i MR angiografije, digitalne suptrakcijske angiografije.

Liječenje renovaskularne hipertenzije se može provoditi konzervativno antihipertenzivnim lijekovima. Terapija ACE inhibitorima treba se pažljivo pratiti zbog mogućnosti nastanka akutnog bubrežnog zatajenja (8). U slučaju neuspjeha

konzervativne terapije ili u slučaju značajne stenoze, renovaskularna hipertenzija liječi se renalnom revaskularizacijom (konvencionalnom perkutanom transluminalnom renalnom angioplastikom (PTRA) bez ili s postavljanjem stenta). Preferira se PTRA sa stentom zbog manjeg rizika restenoze. PTRA se smatra terapijom prvog izbora kod FMD i kod pacijenata s nekontroliranom hipertenzijom (10). U pacijenta kod kojih se ne može napraviti PTRA preporučuje se kirurška revaskularizacija (10). Aterosklerotske promjene se slabije korigiraju PTRA. Komplikacije i restenoze su češće nego kod pacijenata s FMD. Unatoč tehničkom napretku PTRA, u 15-25% slučajeva dolazi do restenoze unutar 6 mjeseci (11).

4.2. Parenhimske bolesti bubrega

Parenhimske bolesti bubrega su najčešći uzrok sekundarne hipertenzije i čine 2.5-5% svih hipertenzivnih bolesnika (40). Hipertenzija povezana s parenhimskom bolesti burega se javlja kao komplikacija velikog broja glomerularnih i intersticijski renalnih bolesti. Ako hipertenzija nije dobro kontrolirana može dodatno ubrzati propadanje bubrežne funkcije. Patogeneza hipertenzije je kompleksa i odvija se preko nekoliko mehanizama. Najznačajniji mehanizmi nastanka povišenog krvnog tlaka u parenhimskim bolestima su višak intravaskularnog volumena i pretjerana aktivacija RAAS-a. Neki drugi mehanizmi koji se također smatraju odgovornima su povećana simpatička aktivnost, povećana produkcija endotelina, smanjena proizvodnja vazodilatatora i strukturalne promjene arterija (41).

Hipertenzija u parenhimskim bolestima bubrega je jako rezistentna na terapiju. Onaj je često i uzrok i posljedica ovih stanja. Prva linija terapije je dijeta bez soli i primjena diuretika Henleove petlje (furosemid) te ACE-I i blokatori kalcijevih kanala (3).

4.3. Tumori koji luče renin

Renin (angiotensinogenaza) je enzim jukstaglomerularnih stanica bubrega koji sudjeluje u RAAS-u. Renin na nekoliko načina povisuje arterijski tlak. Enzimski pretvara angiotenzinogen u angiotenzin I koji se poslije u plućnom krvotoku katalizira u angiotenzin II. Angiotenzin II ima snažan vazokonstriktorski učinak kojim podiže arterijski tlak. Osim tog učinka, angiotenzin na arterijski tlak utječe povećanim zadržavanjem soli i vode. Taj učinak postiže na dva načina: izravnim djelovanjem angiotenzina na bubrege i poticanjem lučenja aldosterona koji povećava reapsorpciju natrija iz bubrežnih kanalića (12).

Tumori koji luče renin su rijedak, ali potencijalno izlječiv uzrok hipertenzije. Mogu biti renalnog ili nerrenalnog podrijetla. Klasificiraju se u tri grupe: a) tumori jukstaglomerularnog aparata bubrega; b) tumori renalnog podrijetla koji luče renin, uključujući Wilmsov tumor, renalni karcinom svijetlih stanica, onkocitom i mezoblastični nefrom; i c) ekstrarenalni tumori, uključujući tumore granulosa-stanica, karcinoma pluća i karcinoma pankreasa (13).

Kliničke karakteristike bolesnika su loše kontrolirana hipertenzija s visokom vrijednostima krvnog tlaka u mlađih bolesnika te hipokalemija (14). Hipertenzija bolesnika s ekstrarenalnim tumorom koji luče renin je teža od hipertenzije kod bolesnika s renalnim tumorom (13).

Dijagnoza tumora koji luče renin se postavlja imunohistološkim metodama ili elektronskim mikroskopom. Te metode nisu dostupne u kliničkim uvjetima pa se dijagnoza postavlja na temelju kliničke prezentacije, nalazu povišene aktivnosti renina te povišene razine aldosterona u serumu (13). Kod pacijenata se treba isključiti renovaskularna bolest. Najkorisnija pretraga za lokalizaciju tumora je CT (15). ACE-I i ARB-ovi učinkovito smanjuju krvni tlak. Kirurška terapija može dovesti do izlječenja (3). Brzo nakon kirurškog odstranjenja tumora dolazi do pada krvnog tlaka i aktivnosti renina u plazmi.

4.4. Genetski poremećaji tubularnog transporta

Genetski poremećaji tubularnog transporta su izrazito rijetki poremećaji koji se prezentiraju u dječjoj ili adolescentnoj dobi. Sindrom koji je povezan s hipertenzijom je Liddleov sindrom, poremećaj funkcije distalnog tubula izazvan mutacijom ENaC, koji se nasljeđuje autosomno dominantno (16). Primarni poremećaj je povećana reapsorpcija natrijeva klorida te povećana sekrecija kalija s posljedičnom hipokalijemijom i hipokalijemijskom alkalozom. To podsjeća na pretjeran učina aldosterona pa se bolest naziva i pseudohiperaldosteronizam jer je razina aldosterona u krvi snižena (2).

Bolest se dijagnosticira u djetinjstvu. Kod oboljelih nalazimo povišen krvni tlak, edeme te pozitivnu obiteljsku anamnezu. U laboratorijskim pretragama nalazimo hipokalijemiju i metaboličku alkalozu, sniženu aktivnost renina u plazmi te snižene vrijednosti aldosterona u krvi.

U liječenju se preporučuje smanjen dnevni unos soli (< 100mmol/dan) te direktni blokator ENaC poput amilorida ili triamterena (2).

5. ENDOKRINI POREMEĆAJI KOJI UZROKUJU SEKUNDARNU HIPERTENZIJU

5.1. Poremećaj lučenja mineralokortikoida

Mineralokortikoidi su, uz glukokortikoide i androgene, hormoni kore nadbubrežne žlijezde. Glavni mineralokortikoid je aldosteron koji obuhvaća 95% ili više mineralokortikoidne aktivnosti (12). Aldosteron izaziva retenciju natrija s istodobnim gubitkom kalija (2). Lučenje aldosterona regulirano je koncentracijom kalija, natrija, ACTH te aktivnosti reninsko-angiotenzinskog sustava (12).

U sindromu viška mineralokortikoida dolazi do retencije natrija i gubitka kalija te se povećava volumen izvanstanične tekućine, krvni volumen te srčani minutni volumen, a posljedično tome povećava se i krvni tlak. Poremećaji koji uzrokuju sindrom viška mineralokortikoida dijele se na skupinu s povećanim lučenjem aldosterona te na skupinu s normalnim ili smanjenim lučenjem aldosterona (Tablica 1.) (2). Hiperaldosteronizam je stanje pojačanog izlučivanja aldosterona. Može biti primaran i sekundaran.

Tablica 1. Uzroci viška mineralokortikoida (2)

	Normalno ili smanjeno lučenje aldosterona
Povećano lučenje aldosterona	
Primarni aldosteronizam	Nasljedni poremećaj/manjak enzima
- Bilateralna adrenalna hiperplazija	- 11 α -hidroksilaza
- Adenom koji luči aldosteron	- 11 β -hidroksilaza
- Karcinom koji luči aldosteron	Pseudohiperaldosteronizam
Sekundarni aldosteronizam	Egzogeni mineralokortikoidi
	Cushingov sindrom
	Primarna kortizolska rezistencija
	Izoliran višak deoksikortikosterona
	Izolirani višak kortikosterona

Primarni hiperaldosteronizam (PA) je čest uzrok sekundarne hipertenzije. U PA dolazi do pojačanog lučenja aldosterona koji koči renin-angiotenzinski sustav te smanjuje aktivnost renina u plazmi. Glavni uzroci PA su bilateralna adrenalna hiperplazija (BAH), koja se nalazi u 65-70% bolesnika s PA, te aldosteron-producirajući adenom (APA), koji je odgovoran za 30-35% slučajeva PA (18). Ostali uzroci su unilateralna adrenalna hiperplazija te karcinom koji luči aldosteron. Klinička slika je obilježena lakšom do srednje teškom hipertenzijom što je ponekad jedini simptom. Mogu se javljati periodi malaksalosti, parestezija, prolaznih kljenuti i tetanije, polidipsija i poliurija.

Dijagnoza PA se postavlja u tri koraka: 1) probir; 2) potvrđivanje/odbacivanje; 3) podtip dijagnoze (17). Probir se treba provoditi u kategorijama hipertenzivnih bolesnika kod kojih je visoka prevalencija PA. Probir se treba provoditi kod bolesnika s: 1) rezistentnom hipertenzijom; 2) hipertenzijom 2 i 3 stupnja; 3) hipokalemijom; 4) hipertenzijom s adrenalnom masom; 5) hipertenzijom i obiteljskom anamnezom hipertenzijom ili cerebrovaskularnim incidentom u mlađoj dobi (<40 godina); 6) hipertenzijom i pozitivnom obiteljskom anamnezom (17). Vršiti se određivanje aldosteron-reninskog omjera u plazmi (ARR). Bolesnici s primarnim aldosteronizmom imaju aldosteron u plazmi >15 ng/dL uz niske razine PRA i omjer aldosterona (u ng/dL) prema PRA (ng/mL/h) >20 (19). Ako su dobivene vrijednosti ARR povećane treba provesti testove aplikacije natrija ili supresije kaptoprilom za potvrdu dijagnoze (17). Kod svih pacijenta kod kojih je potvrđen PA moraju napraviti CT ili MR radi diferencijacije podtipa te mjerenje koncentracije aldosterona izravno iz nadbubrežne vene da se razluči da li je riječ o unilateralnoj ili bilateralnoj bolesti što je izrazito bitno zbog razlike u liječenju tih stanja.

Liječenje PA jednostranim odstranjenjem nadbubrežne žlijezde provodi se u pacijenata s APA ili unilateralnom hiperplazijom. Nakon odstranjenja adenoma u svih bolesnika dolazi do sniženja arterijskog tlaka. U oko 50% bolesnika s APA postiže se izlječenje. U bolesnika s bilateralnim poremećajem (BAH) te u bolesnika kojima nije kirurški odstranjena nadbubrežna žlijezda preporuča se medikamentozno liječenje. Terapija izbora je spironolakton (neselektivni blokator mineralokortikoidnih receptora) u početnoj dozi od 300 mg PO jedanput dnevno. Nakon mjesec dana može se spustiti na dozu održavanja od 100 mg/dan. Drugi izbori su amilorid ili eplerenon (19).

Sekundarni aldosteronizam uzrokovan je ekstrarenalnim poticajem za lučenje aldosterona te aktivacijom RAAS-a. Posljedica je smanjenog krvnog protoka kroz bubrege. Uzroci hipoperfuzije su već spomenuta renovaskularna stenoza, hipovolemija, bubrežna vazokonstrikcija i edematozna stanja (zastojne srčane greške, ciroza s ascitesom, nefrotički sindrom). Klinička slika slična je onoj u PA. Osim povišenih vrijednosti aldosterona u plazmi mjerimo i povišenu aktivnost renina u plazmi što nam pomaže u diferencijalnoj dijagnostici sekundarnog od primarnog oblika aldosteronizma (Tablica 2.)

Tablica 2. Diferencijalna dijagnostika aldosteronizma (19)

KLINIČKI NALAZ	PRIMARNI ALDOSTERONIZAM		SEKUNDARNI ALDOSTERONIZAM	
	Adenom	Hiperplazija	Hipertenzija	Edemi
Arterijski tlak	↑↑	↑	↑↑↑↑	N, ↑
Edemi	-	-	-	+
Serumski Na	N, ↑	N, ↑	N, ↓	N, ↓
Serumski K	↓	N, ↓	↓	N, ↓
PRA	↓↓	↓↓	↑↑	↑
Aldosteron	↑	↑	↑↑	↑

5.2. Feokromocitom

Feokromocitom je tumor kromafinih stanica neuroektodermalnog podrijetla koji luči katekolamine (2). U 80-85% slučajeva nastaje u srži nadbubrežne žlijezda, dok je u ostalih 15-20% u simpatičkim ganglijima (ekstraadrenalni feokromocitomi ili paragangliom) (30). Relativno rijedak, ali potencijalno izlječiv uzrok arterijske hipertenzije. Mogu biti dio familijarnog sindroma multiple endokrine neoplazije (MEN) tip IIA i IIB uz druge endokrine tumore (adenom paratireoideje ili medularni karcinom štitnjače). Javljaju se u oko 10% bolesnika s neurofibromatozom tip 1 (von Recklinghausenova bolest), uz karcinome bubrega i hemangiome te u von Hippel-Lindauovoj bolesti (19).

Klinička prezentacija feokromocitoma je različita. U trećine bolesnika je asimptomatska, a u otprilike polovine oboljelih nalazimo trajno povišen krvni tlak. Tipična klinička slika su paroksizmalne hipertenzijske krize uzrokovane oslobađanjem katekolamina iz tumora. Klasičan trijas simptoma hipertenzivne krize feokromocitoma je glavobolja, palpitacije i znojenje (21). Drugi nespecifični simptomi su mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, opstipacija, parestezije, smetnje vida, dispneja, tahipneja, ortostatska hipertenzija, tahikardija, hladna i vlažna koža i glavobolja.

Na feokromocitom valja posumnjati kod tipičnih simptoma, intermitentne i neobjašnjive hipertenzije, u slučaju pozitivne obiteljske anamneze i u sklopu nasljednih simptoma. Dijagnoza potvrđuju visoke razine katekolamina i njihovih metabolita u krvi i urin. Mjerenje vrijednosti slobodnih metanefrina (metanefrina i normetanefrina) u plazmi te mjerenje metabolita katekolamina (metanefrini, vanilmandelična i homovanilična kiselina) u urinu. Od slikovnih metoda za lokalizaciju tumora koristimo CT, MR. U slučaju neuspjeha lokalizacije tim metodama koristimo se scintigrafijom ¹²³I-metajodobenzilguanidin (MIBG).

Terapija izbora je kirurško odstranjenje nadbubrežne žlijezde. Laparoskopska adrenalektomija se preferira nad otvorenom operacijom kod tumora promjera <9 cm (20). Krvni tlak bi trebao biti dobro reguliran najmanje 2 tjedna prije operacijskog zahvata. Regulira se kombinacijom α i β -adrenergičkih blokatora.

5.3. Cushingov sindrom

Glukokortikoidi, hormoni zone fascikulate kore nadbubrežne žlijezde jako su bitni za održavanje homeostaze metabolizma. U slučaju viška stvaranja ili egzogenog unosa glukokortikoida dolazi do kliničkog sindroma nazvanog po Harveyu Cushingu, autoru koji je sindrom prvi opisao. Cushingov sindrom je izazvan dugotrajnim visokim razinama kortizola i srodnih kortikosteroida. Razlikuje se od Cushingove bolesti koji je posljedica pretjeranog lučenja ACTH, ali s njom dijeli kliničku sliku. Etiologija Cushingovog sindroma se može podijeliti na ACTH-ovisne i ACTH-neovisne oblike bolesti (Tablica 3.) (22).

Tablica 3. Uzroci Cushingovog sindroma (22)

ACTH-ovisni	ACTH-neovisni
Cushingova bolest	Adrenalni adenom
Ektopični ACTH sindrom	Adrenalni karcinom
Ektopično CRH lučenje	Primarna pigmentirana nodularna adrenalna bolest (PPNAD)
Egzogena primjena ACTH	ACTH-neovisna bilateralna makronodularna bolest
	McCune-Albright sindrom
	Egzogena primjena glukokortikoida

Klinička prezentacija je specifična. Okruglo lice nalik na pun mjesec, masni jastučići na šiji (vrat bivola), tanke okrajine, smanjena mišićna masa, tanka i atrofična koža s ljubičastim strijama na truhu, hirutizam, letargija, slabost i hiperpigmentacija. Osim

toga javlja se osteoporoza, rezistencija na inzulin, poremećaj lipida, miopatija, imunosna deficijencija te još niz poremećaja metabolizma (19).

Arterijska hipertenzija je česta. Prevalencija hipertenzije u endogenom Cushingovom sindromu je otprilike 80% u odraslih bolesnika dok je u ektopičnom Cushingovom sindromu je još češća (95%) (22). Nije toliko česta kod djece i adolescenata (oko 47%) (22). Arterijska hipertenzija inducirana glukokortikoidima se objašnjava preko nekoliko mehanizama: 1) Mineralokortikoidnim efektom kortizola; 2) aktivacijom RAAS-a; 3) utjecajem kortizola na perifernu i sistemsku vaskulaturu.

Karakteristična klinička slika upućuje na dijagnozu. Za potvrdu dijagnoze koristimo se mjerenjem slobodnog kortizola u mokraći. Ako su rezultati granični radi se deksametazonski test: daje se 1, 1,5, 2 mg deksametazona PO navečer te se drugo jutro određuje kortizol u plazmi (23). Određivanje razine ACTH pomažu u otkrivanju uzroka bolesti.

Oboljeli imaju veliki kardiovaskularni rizik zbog čega liječenje hipertenzije u Cushingovom sindromu je izrazito bitno. Lijekovi izbora za regulaciju krvnog tlaka su ACE inhibitori i ARB-ovi (22). Izrazito je teško regulirati krvni tlak bez kontrole osnovne bolesti. Cushingov sindrom se liječi ovisno o uzroku bolesti.

5.4. Poremećaji štitnjače

Poremećaji štitnjače su jako često stanje u medicini. Iako nisu povezani s izrazito teškim oblicima hipertenzije mogu izazvati povišeni arterijski tlak u nekih bolesnika. Poremećaji štitnjače su hipotireoza i hipertireoza.

Hipotireoza je stanje manjka tireoidnih hormona. Javlja se u svim dobnim skupinama, ali je češća u starijih. Glavni uzrok hipotireoze je autoimuna bolest Hashimotov tireoiditis. Drugi uzroci su iatrogeni (nakon terapijske intervencije radiojodom ili kirurškog zahvata), endemska gušavost, rijetki enzimski defekti te hipotireoza kao posljedica uzimanja litija. Simptomi hipotireoze su letargija, konstipacija, smetnje menstrualnog ciklusa, dobivanje na težini, suha koža, gubitak kose, promukli glas, promjene ličnosti, psihomotorna retardacija, bradikardija i u težim slučajevima miksedomna koma. Dijagnoza se postavlja mjerenjem serumskog TSH i T₄.

Liječenje hipotireoze, a time i normalizacija arterijskog tlaka postiže se nadomjesnom hormonskom terapijom.

Hipertireoza je stanje povećane razine slobodnih hormona štitnjače u serumu. Najčešći oblik bolesti je Gravesova bolest (Basedowljeva bolest, difuzna toksična guša). To je autoimuna bolest uzrokovana stimulacijskim autoprotutijelima na TSH receptore koji potiču sintezu i lučenje hormona štitnjače. Ostali oblici bolesti su neprimjereno lučenje TSH, tireoiditis, pretjerani unos joda, metastatski karcinom štitnjače, mola hydatidosa, koriokarcinom te neki drugi. Hipertireozu obilježava hipermetabolizam pa su simptomi suprotni onima u hipotireozu. Klinička prezentacija hipertireoze je razdražljivost, palpitacije, hiperaktivnost, znojenje, nepodnošenje vrućine, umor, nesаница, pojačan apetit uz gubitak na tjelesnoj težini, poremećaj menstrualnog ciklusa, topla i vlažna koža, tremor, tahikardija i egzoftalmus (specifičan za Gravesovu bolest). Tireotoksična kriza je najteža komplikacija bolesti koja izravno ugrožava život. Hipertireoza povećava arterijski tlak povećanjem sistemskog vaskularnog otpora, srčane frekvencije, izlaznog volumena lijevog ventrikula te povećanog intravaskularnog volumena (28). Zbog toga sistolička hipertenzija s proširenim tlakom pulsa je česta klinička manifestacija hipertireoze (24).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike uz mjerenje TSH i T4 u serumu te nekim specifičnim pretragama koje pomažu odrediti uzrok bolesti. Liječenje ovisi o uzroku bolesti.

5.5. Primarni hiperparatireoidizam

Primarni hiperparatireoidizam (PHPT) je generalizirani poremećaj metabolizma kalcija, fosfora i koštanog tkiva izazvan prekomjernim stvaranjem paratireoidnog hormona (2). Javlja se u svim dobnim skupinama, a incidencija raste sa starenjem. Najčešći uzroci PHPT su adenom (80-85%), hiperplazija (15-20%) i karcinom (1%) (25). Česti su nasljedni oblici u sklopu MEN sindroma ili kao izolirana obiteljska bolest. Simptomi i znakovi PHPT su nefrolitijaza, osteopenija/osteoporoza, ulkusna bolest, moguća upala gušterače, proksimalna mišićna slabost i atrofija mišića, depresija, anksioznost, konfuznost, letargija te razne kalcifikacije mekih tkiva.

Arterijska hipertenzija je često prisutna u bolesnika s PHPT. Nalazi se u čak 47% bolesnika (25). Pretpostavljeni mehanizam nastanka hipertenzije je krutost arterija izazvana povećanom vrijednosti kalcija u plazmi. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike te vrijednosti kalcija i PTH u plazmi. Hipertenzije u PHPT nije indikacija za paratireoidektomiju pa se u slučaju ako se bolest ne liječi kirurški hipertenzija regulira konvencionalnim antihipertenzivima. Preporuča se izbjegavanje korištenja tiazidskih diuretika zbog rizika od pogoršanja hiperkalcemije (24).

5.6. Akromegalija

Akromegalija je poremećaj izazvan dugotrajnom hipersekrecijom hormona rasta. Najčešći uzrok hipersekrecije je somatotropni adenom hipofize koji je zaslužan za preko 95% slučajeva akromegalije dok su ostalih 5% slučajeva uzrokovani povećanim lučenjem GHRH iz tumora hipotalamusa ili ektopičnog neuroendokrinog tumora, te ektopičnim lučenjem hormona rasta (26). Hipersekreciju hormona rasta možemo naći u nekim nasljednim sindromima poput MEN-1 i McCune-Albright sindromu. Hormon rasta preko IGF-1 djeluje na skoro sve stanice u ljudskom tijelu.

U kliničkoj slici nalazimo glavobolju, promjene lica (povećanje supraorbitalnih lukova, prognatija, povećan razmak donjih zuba, zadebljanje usana i mekih dijelova nosa), povećanje šaka i stopala, zadebljana hiperpigmentirana koža te organomegalija. Osim tih promjena javljaju se i metabolički poremećaji poput inzulinske rezistencije i hipertenzije. Arterijska hipertenzija je prisutna kod 40 % bolesnika (27).

Dijagnoza akromegalije se postavlja na temelju kliničke slike i biokemijskih pretraga. Svim pacijentima sa sumnjom na akromegaliju trebalo bi izmjeriti vrijednosti IGF-1 u serumu. Kod pacijenata koji nemaju izražene kliničke simptome akromegalije, ali imaju neke poremećaje povezane s akromegalijom poput opstruktivne apneje u snu, dijabetes tip 2, sindrom karpalnog tunela, hipertenziju, teški artritis i hiperhidrozu, treba izmjeriti vrijednosti IGF-1 (26). Osim mjerenja IGF-1 u serumu, u postavljanju dijagnoze akromegalije koristimo se i drugim pretragama: mjerenjem vrijednosti hormona rasta u serumu, OGTT-om, mjerenjem GHRH i TRH te slikovnim metodama za lokalizaciju uzroka akromegalije.

Liječenje akromegalije je u prvom redu kirurško, uklanjanjem tumora hipofize najčešće transsfenoidalnim pristupom. U slučaju većih tumora potreban je transkranijski pristup. Postoperativna procjena uspješnosti postupka provjerava se mjerenjem razine IGF-1 i GH te slikovnim metodama 12 tjedana nakon operativnog zahvata (26). U slučaju neuspjeha kirurškog zahvata ili u neoperabilnih tumora preporučuje se medikamentozna terapija bolesti. Analizi somatostatina (oktreotid i lanreotid) te agonisti dopamina (bromokriptin) su lijekovi izbora. Metabolički poremećaji poput dijabetesa i hipertenzije liječe se konvencionalnom terapijom.

6. SUPSTANCE KOJE MOGU UZROKOVATI HIPERTENZIJU

6.1. Lijekovi

Brojni lijekovi mogu izazvati prolazno ili trajno povišenje arterijskog tlaka te su čest uzrok sekundarne hipertenzije. Lijekovi na krvni tlak mogu djelovati zadržavanjem soli i vode te posljedičnim povećanjem izvanstaničnog volumena, aktivacijom simpatičkog živčanog sustava i izazivanjem vazokonstrukcije te interakcijama s antihipertenzivima (29).

Nesteroidni antiupalni lijekovi (NSAID), jedni od najčešće korištenih lijekova, povezani su hipertenzijom. NSAID, preko blokade aktivnosti ciklooksigenaze, izazivaju retenciju soli i vode u bubregu te izazivaju povećanje perifernog vaskularnog otpora. NSAID također smanjuju učinak nekih antihipertenziva poput beta blokatora te ACE-I (30).

Oralni kontraceptivi izazivaju hipertenziju 5% žena koje koriste estrogen-progestinske pripravke u visokim dozama (>50 µg estrogena i 1-4 mg progestina) (31). Iako se većinom radi o minimalnoj hipertenziji moguće su hipertenzivne krize pa čak i maligna hipertenzija. Nakon prestanka korištena oralnih kontraceptiva dolazi do smanjenja krvnog tlaka kroz 6-8 mjeseci. Postmenopauzalna hormonska terapija pripravcima estrogena u normotenzivnih žena nije povezana s povišenjem krvnog tlaka (29).

Glukokortikoidi izazivaju hipertenziju u više od 20% pacijenata na terapiji sintetičkim kortikosteroidima. Učinak na krvni tlak je ovisan o dozi. Do pada tlaka dolazi nakon prestanka uzimanja terapije. U slučaju ako je terapija glukokortikoidima neizbježna, diuretici su lijek izbora jer se smatra da je volumno opterećenje glavni mehanizam povišenja krvnog tlaka (29).

Od ostalih lijekova koji mogu izazvati trajnu ili privremenu hipertenziju u literaturi se spominju antidepresivi, ciklosporin, eritropoetin, antiretroviralna terapija te simpatomimetici u nazalnim vazokonstriktorima. Pri sumnji na lijekovima uzrokovanu hipertenziju bitno je dobro ispitati bolesnika o njegovoj terapiji, ali i o navikama te nekim drugim pripravcima koje bolesnik uzima. Konzumacija nekih biljnih pripravaka

može povećati krvni tlak samostalno ili u interakciji s drugim lijekovima (kofein, sladić, ginko).

6.2. Sredstva ovisnosti

Neka sredstva ovisnosti poput alkohola i nekih droga (amfetamini i kokain) uzroci su hipertenzije. Osim što povećava krvni tlak, alkohol dovodi i do rezistencije na antihipertenzivnu terapiju. U literaturi se navode brojni mehanizmi kojima se objašnjava utjecaj alkohola na krvni tlak. Amfetamini i kokain dijele svoj adrenergični učinak i više su povezani s akutnim nego trajnim povećanjem krvnog tlaka.

7. TRUDNOĆA KAO UZROK HIPERTENZIJE

Arterijski tlak tijekom normalne trudnoće ima svoja fiziološka kretanja. U ranoj trudnoći vrijednosti krvnog tlaka se smanjuju te se povratak na vrijednosti koje su mjerene prije poroda očekuje oko termina poroda. Hipertenzija je najčešći medicinski problem koji se susreće u trudnoći i zahvaća 6-10 % trudnica (33). Predstavlja rizik za majku i fetus te je povezan s prijevremenim porodom, niskom porođajnom težinom, višim perinatalnim mortalitetom. Najčešći je uzrok maternalnog mortaliteta u zemljama razvijenog svijeta (3). Hipertenzija u trudnoći se može podijeliti na: a) Hipertenziju u trudnoći (kronična hipertenzija); b) Trudnoćom uzrokovana hipertenzija (gestacijska hipertenzija); c) Preeklampsija; d) Hipertenzijom komplicirana bolest bubrega ili neki drugi uzrok sekundarnog povišenja tlaka (3).

Hipertenzija u trudnoći definira se kao preegzistirajuća hipertenzija (povišeni krvni tlak izmjeren prije 20 tjedna gestacije i trajanje hipertenzije dulje od 6 tjedana nakon porođaja). Terapijski ciljevi su krvni tlak <150/100 mmHg. Dijastolički krvni tlak ne smije biti niži od 80 mmHg (3). Preporučena je dijeta bez soli te uzimanje aspirina 75 mg PO jednom dnevno nakon 12 tjedna gestacije za smanjenje rizika nastanka preeklampsije (3). Od antihipertenziva ACI-I i ARB su kontraindicirani, a diuretici se ne preporučuju. Antihipertenzivi koji su preporučeni kao terapija izbora u trudnoći su labetalol, metildopa, nifedipin, prazosin i hidralazin.

Trudnoćom uzrokovana hipertenzija ili gestacijska hipertenzija se javlja nakon 20 tjedna gestacije (33). Rizični faktori za nastanak su prva trudnoća i dob majke >40 godina. Krvni tlak se obično normalizira kroz 3 mjeseca nakon porođaja. Nije povezana s proteinurijom, ali trudnice s gestacijskom trudnoćom imaju povećani rizik od nastanka preeklampsije. Ranije nastala hipertenzija povezana je s većim rizikom od nastanka preeklampsije. U terapiji se koristi aspirin 75 mg do poroda kod rizičnih skupina za preeklampsiju. Antihipertenziv izbora je labetalol, a preporučuje se praćenje tlaka i redovito testiranje za proteinuriju (3).

Preeklampsija je multisistemski poremećaj karakteriziran povišenim krvnim tlakom i proteinurijom koji specifično nastaje u trudnoći (najčešće nakon 20 tjedna gestacije). Javlja se u 3-5 % trudnica i predstavlja vodeći uzrok maternalnog i neonatalnog morbiditeta i mortaliteta (3). Simptomi preeklampsije su edemi lica i šaka,

neuromuskulatorna podražljivost koja može prijeći u konvulzije (eklampsija), petehije (koje mogu ukazivati na poremećaje zgrušavanja) te neke druge simptome koji mogu ukazivati na oštećenje organa poput dispneje (plućni edem), oligurija, mučnina, bol u abdomenu te povraćanje (ishemija jetre). Dijagnoza preeklampsije se postavlja na temelju izmjerenih povišenih vrijednosti krvnog tlaka i proteinurije (>300 mg u 24h urinu). Jedna od komplikacija preeklampsije je HELLP-sindrom koji označava hemolizu, povišene jetrene enzime i niske trombocite. Konačno liječenje preeklampsije je porođaj. U slučaju terminske trudnoće (>37 tjedana) porod je indiciran u roku od 24-48 h (3). Kad je riječ o trudnoći koja traje manje odluka se donosi individualno ovisno o težini bolesti te rizicima za majku i fetus. Pri prijevremenim porodima indicirani su kortikosteroidi zbog djelovanja na fetalno sazrijevanje pluća (19).

8. OSTALI UZROCI SEKUNDARNE HIPERTENZIJE

8.1. Koarktacija aorte

Koarktacija aorte je urođeno suženje lumena torakalnog dijela aorte. Čini 5-8% prirođenih srčanih grešaka te češće zahvaća muški spol (35). Često se uz koarktaciju aorte nalaze i druge srčane greške poput bikuspidalne aortalne valvule. 10-20% bolesnika s Turnerovim sindromom ima koarktaciju aorte (19). Postoje dva tipa bolesti prema lokalizaciji suženja aorte: preduktalni i postduktalni tip. Simptomi bolesti i vrijeme javljanja simptoma variraju ovisno o izraženosti stenoze. Ako je stenoza značajna simptomi će se prezentirati već u novorođenčadi teškim cirkulacijskim poremećajima (šok, insuficijencija bubrega s oligurijom ili anurijom te metabolička acidoza). Kod manje izraženog suženja bolesnici u djetinjstvu mogu biti bez simptoma ili s nespecifičnim simptomima poput glavobolje, boli u prsištu, učestale epistakse, zamora i intermitentnih klaudikacija donjih ekstremiteta.

U neliječenoj koarktaciji zbog nerazmjera tlakova u gornjem i donjim udovima te gradijenta tlaka dolazi do hipertenzije proksimalno od suženja, hipertrofije lijevog ventrikula te slabosti, bljedoće i hladnoće donjih udova. Bolesnici imaju povećan rizik od bakterijskog endokarditisa, disekcije aorte te subarahnoidalnog ili intracerebralnog krvarenja.

Tipičan fizikalni nalaz kod bolesnika s koarktacijom aorte uključuje razliku pulsa i krvnog tlaka gornjih i donjih ekstremiteta. Pulsacije ruku su snažne, a arterijski tlak je povišen dok su pulzacije na nogama slabe ili odsutne. Donji ekstremiteti su hladni i blijedi. Auskultatorno se može čuti sistolički šum u lijevom interskapularnom prostoru. Opisuje se i kontinuirani šum od nastale kolateralne cirkulacije. EKG je najčešće uredan, dok u nekih može pokazivati hipertrofiju lijevog ventrikula. Rendgenski je patognomoničan prikaz udubljenja aortne stijenke na mjestu koarktacije (znak „broja 3“) i uzure donjih rubova rebara nastale zbog kolateralne cirkulacije (2). Dijagnoza se postavlja ehokardiografijom, a ponekad se koriste CT i MR kao dodatne pretrage za lokalizaciju koarktacije i planiranje intervencije.

Ishod bolesti bez intervencije je loš. Većina bolesnika umire u mlađoj dobi od srčanog zatajenja, ruptуре aorte, intrakranijskog krvarenja i bakterijskog endokarditisa (37).

Terapija koarktacije je perkutana balonska angioplastika (s ili bez postavljanja stenta) ili kirurška korekcija. Izbor intervencije ovisi o dobi bolesnika, anatomskim karakteristikama bolesti te o kliničkoj slici. Hipertenzija se preoperativno može liječiti antihipertenzivima. Potrebno je doživotno pratiti pacijente zbog mogućeg razvoja komplikacija kao što su rekoarktacija, aortalna aneurizma, perzistentna hipertenzija i drugi srčani defekti (37).

8.2. Opstruktivna apneja u spavanju

Opstruktivna apneja u spavanju (Obstructive Sleep Apnea – OSA) je poremećaj disanja u spavanju koji ima razne psihofizičke, kardiovaskularne i respiracijske posljedice. Definira se kao 5 ili više epizoda apneje/hipopneje po satu spavanja uz pojačanu pospanost tijekom dana (39). Apneja prestanak disanja tijekom spavanja, uz istovremeni respiracijski napor, u trajanju > 10 sekundi (19). Oko 2% ženske i 4% muške populacije boluje od OSA (39). Bolest se može javiti u svim dobnim skupinama, rjeđe kod djece i adolescenata. Bolest često nije prepoznata zbog nespecifičnosti simptoma pa neka istraživanja pretpostavljaju da je prevalencija OSA puno veća. Bolest predstavlja značajni javnozdravstveni problem. U pacijenata s OSA dolazi do destabilizacije i opstrukcije gornjih dišnih putova što dovodi epizode apneje. Rizični faktori su pretilost (BMI>30), povećan opseg vrata (>42 cm kod muškaraca ili >40 kod žena), starija životna dob i pozitivna obiteljska anamneza. Anatomske anomalije donje čeljusti (mikrognatija, retrognatija), makroglosija te devijacija nosnog septuma i adenoidne vegetacije su predisponirajući čimbenici za nastanak OSA.

Klinička slika je nespecifična. Glasno hrkanje, blaga do umjereno teška hipertenzija, glavobolja, umor, pospanost, razdražljivost, nemogućnost koncentracije i depresija. Važni su heteroanamnestički podaci od partnera o epizodama hrkanja, apneje i učestalog prekidanja sna.

Većina bolesnika ima kardiovaskularne komplikacije poput bradikardije, a čak 50% njih razvije arterijsku hipertenziju. Povećan arterijski tlak objašnjava se povećanom simpatičkom aktivacijom, izostankom noćnog pada sustavnog tlaka te vazokonstriktorskim učincima endotelina, koji se pojačano luči zbog hipoksije.

Na dijagnozu OSA sumnjamo kod osoba s rizičnim faktorima i/ili ranije navedenim simptomima. Anamnestički i heteroanamnestički podaci te mjerenje BMI, arterijskog tlaka, opsega vrata te pregled usne šupljina, ždrijela i nosa bitni su za postavljanje dijagnoze. Dijagnoza se potvrđuje polisomnografijom. Polisomnografija obuhvaća elektroencefalogram, elektrookulogram, submentalni i tibijalni elektromiogram, registriranje protoka zraka na razini nosa i usta te pokreta torakalnih i abdominalnih mišića, pulsnu oksimetriju, EKG, registracije vibracija traheje (hrkanje) te kontinuirani videonadzor bolesnika (39). Navedene varijable se naknadno interpretiraju te se računa apneja-hipopneja indeks (AHI) koji se definira kao broj epizoda apneje/hipopneje po satu spavanja. Za postavljanje dijagnoze AHI mora biti >5 . Vrijednost >15 ukazuje na umjereni, a >30 na teški oblik apneje u snu (19).

Početno liječenje kod bolesnika s blažim oblikom bolesti (kod kojih je AHI između 10-15) je usmjereno na faktore rizika na koje se može utjecati. Iako je većina faktora rizika nepromjenjiva, smanjenje tjelesne težine u pretilih, izbjegavanje sedativa, alkohola i nikotina te bočni položaj mogu pozitivno djelovati. Istraživanja kažu da gubitak od 10 kilograma na tjelesnoj težini može smanjiti AHI za 5 (39). Kod bolesnika s umjerenim i teškim oblikom bolesti preporučuje se primjena potpomognute ventilacije pozitivnim tlakom. NCPAP (nazal continuous positive airway pressure) je terapija izbora. To je neinvazivni oblik ventilacije preko nosne maske koji održava pozitivni tlak u gornjim dišnim putevima i time sprječava njihov kolaps. U osoba koji ne reagiraju ili ne podnose liječenje NCPAP-om je kirurško liječenje (najčešće uvulopalatofaringoplastika). Osim toga u liječenju OSA često se primjenjuju oralna pomagala radi učvršćivanja donje vilice. O efikasnosti tih pomagala nema još dovoljno podataka i istraživanja.

Prognoza OSA je uz odgovarajuće liječenje izrazito dobra. U slučaju neprepoznate ili neliječene bolesti može imati teške posljedice kao što je slabo kontrolirana hipertenzija, srčane aritmije, plućna hipertenzija te popuštanje desnog srca. Osim toga hipersomnolencija je rizični faktor za niz povreda i nesreća, naročito prometnih.

8.3. Rjeđi uzroci

Od ostalih, rjeđih uzroka hipertenzije, u literaturi se spominju neka neurološka stanja poput povećanog intrakranijskog tlaka i ozljede kralježnične moždine, stanja povećanog intravaskularnog volumena i akutno zatajenje lijevog ventrikula, akutna intermitentna porfirija, hemokromatoza, alkoholna apstinencijska kriza, te stanja hiperdinamične cirkulacije u anemijama, vrućici, tireotoksikozi, aortnoj regurgitaciji i AV fistulama.

9. ZAKLJUČAK

Arterijska hipertenzije je veliki javnozdravstveni problem koji obuhvaća trećinu opće populacije. Vodeći je čimbenik rizika kardiovaskularnih, cerebrovaskularnih i bubrežnih bolesti te je odgovorna za velik broj smrti i ogromne troškove liječenja komplikacija tog stanja. Iako sekundarna hipertenzija čini samo mali postotak od svih bolesnika s povišenim krvnim tlakom, postavljanje dijagnoze i otkrivanje uzroka povišenog krvnog tlaka je izrazito bitno.

Uzroci sekundarne hipertenzije su heterogena skupina entiteta koji preko različitih mehanizama djeluju na povišenje krvnog tlaka. Najviše entiteta djeluje preko bubrega, organa odgovornog za regulaciju sastava i volumena intravaskularne tekućine koji djeluje preko renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava.

Klinička slika entiteta koja uzrokuju sekundarnu hipertenziju također je heterogena. Većina simptoma su nespecifični, što otežava postavljanje sumnje na određeno stanje. Ipak, određeni simptomi i znakovi koji su opisani u ovom radu mogu dati naslutiti da je riječ o sekundarnom obliku bolesti. Mlađa dob, izrazito visoke vrijednosti krvnog tlaka, naglo pojavljivanje hipertenzije ili pogoršanje od ranije poznate hipertenzije, kao i loš odgovor na terapiju mogu ukazivati na potrebu za specifičnim dijagnostičkim procedurama.

Nakon postavljanja sumnje na sekundarnu hipertenziju dostupan je širok spektar specifičnih dijagnostičkih procedura koje nam omogućuju da pravilno postavimo dijagnozu. Postavljanje ispravne dijagnoze i otkrivanje uzroka povišenog arterijskog tlaka izrazito je bitno jer se često radi o potencijalno izlječivom i reverzibilnom stanju.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof. dr. sc. Diani Delić-Brkljačić na velikom strpljenju, stručnom vodstvu i savjetima te vremenu posvećenom izradi ovoga diplomskog rada.

Zahvaljujem Josipi Josipović, dr.med. na stručnim savjetima i pomoći. Posebno hvala mojoj obitelji na podršci, pomoći i strpljenju tijekom cijelog školovanja. Također zahvaljujem svojim kolegama i prijateljima koji su učinili studij zanimljivijim.

11. LITERATURA

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, i sur. 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). *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159-2219
2. Vrhovac B, i sur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
3. Steddon S, Ashman N, Chesser A, Cunningham J. *Oxford handbook of nephrology and hypertension*. Oxford: Oxford University Press; 2014.
4. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27:963–975.
5. Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample. *Br Med J*. 1976;2(6035):554–6.
6. Noilhan C, Barigou M, Bieler L, Amar J, Chamontin B, Bouhanick B. Causes of secondary hypertension in the young population: A monocentric study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. Elsevier Masson SAS; 2016;65(3):159–64.
7. Faselis C, Doulas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rational for treatment. *Int J Hypertens*. 2011;2011:236239.
8. Samadian F, Dalili N, Jamalian A. New Insights Into Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Renovascular Hypertension. 2017;11(2):79–89.
9. Pullalarevu R, Akbar G, Teehan G. Secondary Hypertension, Issues in Diagnosis and Treatment. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2014;41(4):749–64.
10. Smith A, Gaba RC, Bui JT, Minocha J. Management of Renovascular Hypertension. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;1–7.
11. Kane GC, Textor SC, Stanson W. Restenosis following Percutaneous Renal Artery Revascularization. *Nephron - Clinical Practice*. 2007;63–70.
12. Guyton AC. *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 1995.

13. Lee H-J, Hyun J-S, Jang H-S, Sul H, Park S-G. Paraneoplastic secondary hypertension due to a renin-secreting desmoplastic small round cell tumor: A case report. *Oncol Lett.* 2014;8(5):1986–92.
14. Haab F, Duclos JM, Guyenne T, Plouin PF, Corvol P. Renin secreting tumors: diagnosis, conservative surgical approach and long-term results. *J Urol.* 1995;153(6):1781-4.
15. Corvol P, Pinet F, Plouin PF, Bruneval P, Menard J. Renin-secreting tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1994;23(2):255-70.
16. Yang KQ, Xiao Y, Tian T, Gao LG, Zhou XL. Molecular genetics of liddle's syndrome. *Clin Chim Acta.* 2014;436:202–6.
17. Rossi GPD. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011;12(1):27–36.
18. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1045–50.
19. Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M. *The merck manual of diagnosis and therapy.* New Jersey: Merck research laboratories; 2006.
20. Ilias I, Pacak K. Diagnosis and management of tumors of the adrenal medulla. *Horm Metab Res.* 2005;37(12):717-21.
21. Kaltsas GA, Papadogias D, Grossman AB. The clinical presentation (symptoms and signs) of sporadic and familial chromaffin cell tumours (phaeochromocytomas and paragangliomas). *Front Horm Res.* 2004;31:61-75
22. Singh Y, Kotwal N, Menon AS. Endocrine hypertension - Cushing's syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15 Suppl 4(8):S313-6.
23. Bansal V, Asmar N, Selman W, Arafah B. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus.* 2015;38:1–11.
24. Pappachan JM, Buch HN. Endocrine Hypertension: A Practical Approach. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:215-237.
25. Letizia C, Ferrari P, Cotesta D, Caliumi C, Cianci R, Cerci S, et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBP) in patients with primary hyperparathyroidism. 2005;901–6.

26. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Muhad MH, Utz A, i sur. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):3933–51.
27. Capatina C, Wass JAH. Acromegaly. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T141–60.
28. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;15;344(7):501-9.
29. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced Hypertension: An Unappreciated Cause of Secondary Hypertension. *Am J Med.* 2012;125(1):14–22.
30. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Clinical management of drug-induced hypertension: 2013 Practical recommendations of the Italian Society of Hypertension (SIIA). *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014;21(1):77–9.
31. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, i sur. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation.* 1996;94(3):483-489
32. Camelli S, Bobrie G, Postel-Vinay N, Azizi M, Plouin PF, Amar L. LB01.11: prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults. *J Hypertens.* 2015;33 Suppl 1:e47.
33. Kintiraki E, Papakatsika S, Kotronis G, Goulis DG, Kotsis V. Pregnancy-Induced hypertension. *Horm.* 2015;14(2):211–23.
34. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *Cmaj.* 1997;157(6):715–25.
35. Rao PS. Coarctation of the aorta. *Curr Cardiol Rep.* 2005;7(6):425-34.
36. Torok RD. Coarctation of the aorta: Management from infancy to adulthood. *World J Cardiol.* 2015;7(11):765.
37. Campbell M. Natural history of coarctation of the aorta. *Br Heart J* 1970; 32: 633-640
38. Furlan SF, Braz CV, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Management of Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17(12).
39. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea syndrome. *J R Coll Physicians Lond.* 2014;33(5):439–44.

40. Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal Parenchymal Hypertension Current Concepts of Pathogenesis and Management. Arch Intern Med. 1996;156(6):602-611.
41. Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: Why is it so resistant to treatment? Kidney Int. 2006;69(6):967–73.

11. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Tomislav Čikara
Datum rođenja: 6. travnja 1992.
Mjesto rođenja: Zagreb, Hrvatska

ŠKOLOVANJE I IZOBRAZBA

2010.-2017. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet
2006.-2010. XV. Gimnazija, matematičko-informatički smjer, Zagreb
2005.-2009. Osnovna glazbena škola „Učilište za popularnu i jazz glazbu“, Zagreb
2004.-2006. OŠ Dragutina Kušlan, Zagreb
1998.-2004. OŠ Majstora Radovana, Trogir

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI PRI MEDICINSKOM FAKULTETU

2016.-2017. Demonstrator na Katedri za kirurgiju

STRUČNO USAVRŠAVANJE

Kardiopulmonalna reanimacija uz uporabu automatskog vanjskog defibrilatora (European CPR/AED Certificate)

Tečaj neposrednih mjera održavanja života (European ILS Certificate)

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: aktivno služenje engleskim jezikom

IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2015.-2017. Voditelj studentske tehničke sekcije Hrvatskog liječničkog zbora

2011.-2017. Član glazbene sekcije Kluba studenata elektrotehnike