

FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE U DJECE

ALOJZ GREGORIČ*

Autor je u svom članku najprije opredijelio arterijsku hipertenziju u djece, isto tako je opredijelio njeno nefarmakološko i farmakološko liječenje. Upozorio je na razlike liječenja arterijske hipertenzije u djece, a i odraslih. Detaljnije je opisao glavne skupine antihipertenzivnih lijekova u pedijatriji: inhibitore konvertaze, inhibitore kalcijevih kanala, blokatore beta adrenergičkih receptora, diuretike, direktne vazodilatatore, središnje stimulatora alfa₂ adrenergičkih receptora i blokatore alfa adrenergičkih receptora. Nadalje govori o upotrebi antihipertenzivnih lijekova na različitim područjima svakodnevne kliničke prakse (hitna hipertenzivna stanja, esencijalna arterijska hipertenzija, arterijska hipertenzija kod sportaša, novorođenčadi i kod kroničnog bubrežnog odkazivanja). Autor je članak zaključio s pozivom, da se pedijatri moraju priključiti intenzivnom istraživanju lijekova za djecu, koje je počelo prije nekoliko godina po cijelom svijetu.

Deskriptori: ARTERIJSKA HIPERTENZIJA - farmakološko liječenje; DJECA; ANTIHIPERTENZIVNI LIJEKOVI

UVOD

Arterijska hipertenzija (AH) je jedan od glavnih čimbenika rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Prevalencija AH u djece je približno 1-3%, kod mladih odraslih osoba je 15% i kod starijih od 65 godina je 60% (1, 2). Čimbenik za AH kod djece i odraslih je nepoznat u 90% slučajeva, zato govorimo o esencijalnoj AH. Kod sekundarne AH je poznat čimbenik za povišan krvni tlak (KT).

Normalni KT je u djece definiran kao prosječni sistolički i dijastolički KT pod 90. percentilom za spol, starost i visinu. Još uvijek normalni KT (granična AH) je prosječni sistolički i (ili) dijastolički KT između 90. in 95. percentile za starost, spol i visinu. Kada je prosječni sistolički i (ili) dijastolički KT viši od 95. percentile za spol, starost i visinu govorimo o AH, i to ako smo tri puta u kratkim vremenskim intervalima napravili mjerenja (ovako mjerenje KT

obuhvaća dva mjerenja i od njih se izračuna prosječni KT) (3, 4).

Liječenje kronične AH u prvom redu mora biti etiološko, što znači, da kod sekundarnih AH liječimo osnovnu bolest. Kod granične AH, esencijalne AH i rijetko kod nekih oblika sekundarne AH liječenje počnemo s nefarmakološkim metodama suzbijanja AH (smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne pokretljivosti, izbjegavanje hrane s mnogo soli, pušenja, alkohola, itd. - to znači zdrav način života).

Ukoliko te mjere nisu bile dostatne za normalizaciju KT ili ukoliko bolesnik nije dovoljno sudjelovao počinjemo liječenje s antihipertenzivnim lijekovima. Obiteljska anamneza (AH, rane cerebrovaskularne i kardiovaskularne komplikacije), podaci o ozljedi ciljnih organa, prisutnost drugih kardiovaskularnih čimbenika rizika (pušenje, dislipidemija, šećerna bolest) i mogući simptomi i znaci koji su posljedica AH u djece utječu na našu odluku kada ćemo propisati antihipertenzivne lijekove (5, 6).

Kod sekundarne AH liječimo uvijek najprije osnovnu bolest. Ukoliko nismo bili uspješni kod liječenja osnovne bolesti uvedemo u liječenje nefarmakološko in farmakološko liječenje AH. Antihipertenzivno liječenje s lijekovima kod

sve djece i mladih s AH je potrebno samo u manje od 1% slučajeva (5). U slučaju neuspješne monoterapije damo drugi odnosno treći lijek koji moraju imati različit mehanizam anihipertenzivnog djelovanja. Za uspješno vođenje AH preporuča se mjerenje KT kod kuće i isto tako 24 - satno mjerenje KT (4).

Prosječno smanjenje KT pri upotrebe bilo kojega lijeka iz osnovne skupine antihipertenziva je u principu približno jednako, ali velike su individualne razlike (6). Te su razlike vjerovatno genetsko uvjetovane (4). Zato je izbor lijeka strogo individualan i ovisi o cjelokupnom zdravstvenom stanju bolesnika (6).

Cilj antihipertenzivnog liječenja je postepeno smanjiti sistolički i dijastolički KT pod 90. percentilu za spol, starost i visinu, spriječiti oštećenje ciljnih organa, spriječiti pojave komplikacija liječenja, postići antihipertenzivni učinak s najmanjom (po mogućnosti najjeftinijom) dozom lijeka i omogućiti najbolje moguće sudjelovanje između djeteta, njegovih roditelja i liječnika (2, 7).

Želimo još dodati da je liječenje AH u pedijatriji teško, jer je na tom području vrlo malo dobrih istraživanja i isto tako su doze lijekova obično preračunate iz

* Splošna bolnišnica Maribor
Klinični oddelek za pedijatrijo

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Alojz Gregorič,
Splošna bolnišnica Maribor
Klinični oddelek za pedijatrijo
Slovenija, 2000 Maribor, Ljubljanska 5

doze za odrasle. Preporučene doze lijekova se još dodatno razlikuju u odnosu na izvor informacija (8). U članku ćemo ukratko opisati glavne skupine antihipertenzivnih lijekova koji dolaze u obzir za liječenje AH djece i mladih u današnje vrijeme. Raspravljati ćemo i o njihovoj upotrebi na različitim područjima svakodnevne kliničke prakse (hitna hipertenzivna stanja, esencijalna AH, AH kod sportaša, novorođenčadi i bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom).

INHIBITORI KONVERTAZE

Kada dođe do sistemske hipotenzije ili smanjene perfuzije bubrega aktivira se sistem renin -angiotenzin koji u završnoj fazi dovede do stvaranja angiotenzina II. Angiotenzin II neposredno povisi KT kao vazokonstriktor i kao stimulator izlučivanja aldosterona, posredno pa preko svog utjecaja na vazopresin, atrijski natriuretikički peptid, prostaglandine i preko svog utjecaja na aktivnost simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava. Inhibitori (angiotenzinske) konvertaze inhibiraju pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (vežu se na cink kojeg sadrži encim konvertaza). Isto tako inhibiraju kinazu II, koja je važni dio sistema kinin - kalikrein, i povišuju koncentraciju vazodilatatora bradikininu u krvi (8, 9).

Inhibitori konvertaze djeluju i zaštitno na bubrežne glomerule gdje proširavaju više eferentne arteriole nego aferentne. Zbog toga dolazi do pada intraglomerularnog tlaka i posljedično do smanjenja štetne hiperfiltracije koja oštećuje glomerule (9). Na taj su način glomeruli djelomično zaštićeni pred nastankom glomeruloskleroze, posebno kod dijabetične nefropatije i IgA - nefropatije (10). Inhibitore konvertaze danas smatramo antihipertenzivima prvog reda zbog njihovog jako dobrog antihipertenzivnog utjecaja i zbog njihovog zaštitnog djelovanja na bubrege.

Od inhibitora konvertaze u pedijatriji najviše upotrebljavamo kaptopril, enalapril i enalaprilat. *Kaptopril* je najviše u upotrebi u novorođenčadi i mlađe djece jer ima relativno kratku životnu dob i jer ga se može tačno dozirati svakih 6 do 8 sati (tablete se jednostavno zdrobe u praške). U starije djece i

Tablica 1.

Doze (dz) nekih u pedijatriji najčešće upotrebljivanih inhibitora konvertaze i inhibitora kalcijevih kanala (12, 13)

Table 1

Doses (dz) of some in paediatrics most often used ACE inhibitors and calcium channel blockers (12, 13)

| Lijek | Novorođenčad | Dojenčad i djeca | Adolescenti i odrasli |
|------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Inhibitori konvertaze | | | |
| Kaptopril | 0,05-0,50 mg/kg/dan (3-4 dz) | 0,50-2 mg/kg/dan (3 dz) | 12-50 mg/dz (T) najviše 200 mg/dan |
| Enalapril | 0,10 mg/kg/dan (1-2 dz) | 0,1-0,5 mg/kg/dan (1-2 dz) | 2,5-40mg/dan (1-2 dz) |
| Enalaprilat | 5-10 µg/kg/dz IV | jednako kao novorođenčad | 1,25 mg IV (4 dz) |
| Ramipril | ? | ? | 2,5-20 mg/dan (1-2 dz) |
| Inhibitori kalcijevih kanala | | | |
| Nifedipin | 0,25-2mg/kg/dan (3-4 dz) | jednako kao novorođenčad | 10-90 mg/dz (T) najviše 180mg/dan |
| Nikardipin | ? | ? | 20-60mg/dz (2dz) |
| Amlodipin | ? | ? | 2,5-10mg/dz (1dz) |

Legenda:

T - titrirana doza
IV - intravensko
? - doze za ovu dobnu grupu još nisu određene

adolescenata dobro se je iskazao *enalapril*, propisuje se samo jednom ili dvaputa dnevno. Od inhibitora konvertaze za intravensku upotrebu u pedijatriji je primjeran jedino *enalaprilat*. *Lizinopril*, *fizinopril*, *kvinapril*, *ramipril* i *benazepril* spadaju u skupinu inhibitora konvertaze novijeg datuma. Na tržištu su se pojavili jer su proizvođači željeli ponuditi manje skupe i sigurnije lijekove.

Trenutno su dostupni i antihipertenzivni lijekovi koji predstavljaju kombinaciju inhibitora konvertaze i inhibitora kalcijevih kanala odnosno diuretika. A njihova upotreba kod djece još uvijek nije potvrđena (8).

Nepoželjni učinak inhibitora konvertaze je isti kao i u odraslih: bubrežna insuficijencija, hiperkalemija (zbog inhibicije izlučivanja aldosterona), neutropenija, anemija, suh kašalj (vjerovatno zbog inhibiranja kininaze) i angioedem. Štetan utjecaj inhibitora konvertaze na djelovanje bubrega se pokaže u bolesnika koji imaju glomerularnu filtraciju ispod 20-30% od normale i u bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije odnosno u djece sa stenozom bubrežne arterije u solitarnom ili transplatanom bubregu. U navedenim primjerima dolazi do akutnog bubrežnog otkazivanja

jer inhibitori konvertaze uzrokuju dilataciju eferentnih arteriola glomerula i one ne mogu više održavati primernu glomerularnu filtraciju. Inhibitori konvertaze su u trudnoći kontraindicirani jer u plodu uzrokuju hipotenziju, anuriju, displaziju bubrežnih tubula i smrt (11). Doze nekih u pedijatriji najčešće upotrebljivanih inhibitora konvertaze vidimo u Tablici 1. (12, 13).

INHIBITORI KALCIJEVIH KANALA

Inhibitori (antagonisti, blokatori) kalcijevih kanala sprječavaju ulazak kalcija preko kalcijevih kanala u glatke mišićne stanice u stijeni arterija (i u druge mišićne stanice) i tako na taj način smanjuju kontraktilnost arterija i dovode do vazodilatacije. Zbog toga se krvni tlak snizi (8, 9, 14). Pojedine vrste inhibitora kalcijevih kanala imaju različit afinitet do različitih kontraktilnih tkiva. Tri glavne vrste spomenutih lijekova su: dihidropiridini (nifedipin, nikardipin, isradipin, felodipin, amlodipin), fenilalkilamini (verapamil) i benzotiazepini (diltiazem).

U pedijatriji upotrebljavamo najčešće dihidropiridine (prvenstveno *nifedipin* i *amlodipin*) i to zbog njihovog relativno selektivnog utjecaja na glatke mi-

šće arteriola. Nehidropiridinski inhibitori kalcijevih kanala značajno utječu na provodnost i kontraktibilnost srca, zbog toga je njihova uloga u pedijatrijskoj AH još uvijek nedovoljno opredjeljena (kod novorođenčadi i nekih srčanih bolesti su kontraindicirani).

Inhibitore kalcijevih kanala dosta upotrebljavamo u slučaju da su kontraindicirani inhibitori konvertaze i isto tako u djece koja imaju AH zbog bubrežne bolesti. U antihipertenzivne lijekove prvog reda spadaju i zato jer ne utječu na metabolizam šećera i masti (9). Njihova je posebna karakteristika da imamo među njima i takve vrste lijekova koji se neprekidno izlučuju i zato ih bolesnici uzimaju samo jednom ili dva puta dnevno. Ti lijekovi u pravilu imaju malo nepoželjenih učinaka. U svakodnevnoj kliničkoj praksi kod uvođenja inhibitora kalcijevih kanala postupamo tako da dijete primimo u bolnicu i počnemo liječenje s kratko djelujućim *nifedipinom* (0,25-0,50 mg/kg na dozu) svakih 4-6 sati i to jedan do dva dana. Ako dijete dobro tolerira lijek i ako je cjelodnevna doza jednaka ili veća od najmanje doze koja je na tržištu u obliku lijekova s produljenim djelovanjem, odlučit ćemo se za taj lijek.

Inhibitori kalcijevih kanala se dobro kombiniraju s diureticima. Za liječenje hitnih hipertenzivnih stanja kao alternativni lijek upotrebljavamo *nikardipin* intravenski. Najčešći nepoželjni učinci inhibitora kalcijevih kanala jesu posljedica vazodilatacije (glavobolja, otečena koljena, crvenilo obraza, vrtoglavica). Doze u tom trenutku najčešće upotrebljavanih inhibitora kalcijevih kanala u pedijatriji vidimo u Tablici 1. (12, 13).

BLOKATORI BETA ADRENERGIČKIH RECEPTORA

Blokatori (antagonisti) beta adrenergičkih receptora spadaju među antihipertenzivne lijekove koje u djece najčešće upotrebljavamo. Jednako su efikasni kao i drugi antihipertenzivi, ali imaju mnogobrojne nepoželjne učinke. Djeluju tako da popune beta receptore i na taj način spriječe djelovanje fiziološkog transmittora noradrenalina (14). Njihovo antihipertenzivno djelovanje je posljedica smanjenog minutnog volumena srca, smanjenog perifernog žilnog otpora, blo-

kiranog izlučivanja renina, smanjenja volumena cirkulirajuće plazme i blokiranog simpatičkog djelovanja središnjeg živčanog sustava (8, 9, 15).

Beta blokatori se međusobno razlikuju s obzirom na kardioselektivnost, intrinzičnu simpatikomimetičku aktivnost, alfa adrenergički antagonizam i topivost u mastima (ili u vodi). Kardioselektivnost znači da lijek djeluje pretežno na beta₁ receptore koji prevladavaju u srcu. Svi se beta blokatori vežu na receptore beta₁, a kardioselektivni beta blokatori prvenstveno na beta₁ a manje na beta₂ receptore (oni se prvenstveno nalaze u plućima, žilama i drugim organima) (14). Kardioselektivni beta blokatori manje utječu na metabolizam masti i krvnog šećera. Intrinzična simpatikomimetička aktivnost znači da beta blokatori uz to što vežu beta receptor istovremeno ga i stimuliraju iako dosta manje u odnosu na beta adrenergičke agoniste. Zbog toga ovi beta blokatori manje utječu na pojavu bradikardije, bronhospazma i na cirkulaciju na periferiji (9). Samo jedan beta blokator je istovremeno i periferni adrenergički alfa antagonist (blokator). To je labetalol. On ima sinergističan anhitipertenzivan utjecaj jer dovodi do periferne vazodilatacije zbog blokade alfa i beta receptora (8). Mijenjanjem topivosti u mastima beta blokatora bar djelomično izbjegnemo njihov nepoželjni utjecaj na središnji živčani sustav.

Propranolol se kod djece rijetko upotrebljava kao antihipertenzivni lijek prvog reda zbog njegovih mnogobrojnih nepoželjnih utjecaja. U pedijatriji su svoje mjesto našli ovi beta blokatori: atenolol (kardioselektivan, bez intrinzične simpatikomimetičke aktivnosti), labetalol (nije kardioselektivan, bez intrinzične simpatikomimetičke aktivnosti, antagonist alfa) i metoprolol (kardioselektivan, bez intrinzične simpatikomimetičke aktivnosti). Beta blokatori u liječenju esencijalne AH danas predstavljaju lijekove drugog ili trećeg reda. Korisni su u kombinaciji s vazodilatatorima koji prouzrokuju refleksnu tahikardiju i u bolesnika za koje su kontraindicirani blokatori konvertaze (8).

Beta blokatori utječu na metabolizam ugljikohidrata (smanjuju reakciju na inzulin) i masti (povećavaju nivo triglicerida i smanjuju nivo HDL kole-

sterola). Negativan utjecaj imaju na brojne sustave: kardiocirkulatorni (bradikardija, sinkopa), središnji živčani (pospanost, smetnje vida), probavni i krvni sustav.

Atenolol se mora ukidati postepeno tj. u roku jednog ili dva tjedna. U bolesnika s astmom, dijabetesom i nekim bolestima srca beta blokatori su kontraindicirani. Doze nekih najčešće upotrebljavanih beta blokatora kod djece su navedene u Tablici 2. (12, 13).

DIURETICI

Iako u pedijatrijskoj hipertenzijologiji blokatori konvertaze i blokatori kalcijevih kanala postaju lijekovi prvog reda još uvijek diuretici imaju svoje mjesto u liječenju AH kao lijekovi prvog reda ili kao dodatni lijekovi. U djece su diuretici dobro provjereni, sigurni su i nisu skupi. Ostaju standard s kojim bi uspoređivali novije lijekove. Svi diuretici djeluju tako da na različitim nivoima nefrona blokiraju reapsorpciju natrija i na taj način povećavaju diurezu i smanjuju volumen cirkulirajuće plazme u optoku (16). Poznati su nam ovi diuretici (5, 8, 9):

1. Diuretici u obliku organske kiseline (*metolazon*) blokiraju reapsorpciju natrija u proksimalnim tubulima. Upotrebljavaju se prvenstveno s drugim diureticima koji djeluju više distalno (8).

2. Diuretici petlje (*furosemid* itd.) blokiraju reapsorpciju natrija u ascendentnom kraku Henleove petlje. Djeluju jače i brže u odnosu na tiazidske diuretike, njihov utjecaj je kratkotrajan (šest sati). Djeluju i u bolesnika s niskom glomerularnom filtracijom koja mora biti viša od 10 mL na minutu. Njihova dugotrajna upotreba može dovesti do nefrokalcinoze jer povećavaju reapsorpciju kalcija isto kao i tiazidski diuretici. Diuretici petlje su ototoksični i cijepaju bilirubin koji je vezan na albumine zbog čega moramo biti oprezni ukoliko ih koristimo u novorođenčadi. U bolesnika s nefrotičkim sindromom i hipoalbuminemijom nisu djelotvorni jer se vežu na albumine.

3. Tiazidski diuretici (*klorotiazid*, *hidroklorotiazid* itd.) blokiraju reapsorpciju natrija u distalnom zavrnutom dijelu tubula. Utječu na diurezu koja je dugotrajnija ali i manje intenzivna u odnosu

na diuretike petlje. Tiazidski diuretici mogu dovesti i do hipomagnezijemije. U bolesnika koji imaju glomerularnu filtraciju manju od 30 mL/min su relativno neuspješni.

4. Diuretici koji zadržavaju kalij (*spironolakton* itd.) blokiraju reapsorpciju natrija u distalnim i sabirnim tubulima. *Spironolakton* je kompetitivni antagonist aldosterona, upotrebljavamo ga kod patoloških stanja s povišenim vrijednostima aldosterona u plazmi (hiperaldosteronizam). *Amilorid* je lijek izbora u bolesnika s aldosteronizmom koji reagira na glukokortikoide. Hipokaliemija, hipomagnezijemija, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija i hiperlipidemija su glavni nepoželjni učinci diuretika. U Tablici 2. su prikazane doze diuretika koji su kod djece najčešće u upotrebi (12, 13).

DIREKтни VAZODILATATORI

Iako je način djelovanja direktnih vazodilatatora različit opisujemo ih zajedno jer su indikacije za njihovu upotrebu jednake: hitna hipertenzivna stanja i antihipertenzivno liječenje bolesnika koji u terapiji trebaju više vrsta antihipertenziva (u tom primjeru vazodilatatore koristimo kao lijekove drugog ili trećeg reda) (8).

Osnovni način njihovog djelovanja je direktno širenje žila (relaksacija glatkih mišića žilne stijene). Po tome se razlikuju od nekih drugih antihipertenziva koji šire žile indirektno preko utjecaja na alfa receptore (blokatori alfa receptora) ili blokiranjem kalcijevih kanala (blokatori kalcijevih kanala) ili inhibicijom konvertaze (inhibitori konvertaze) (9).

Direktni vazodilatatori imaju mnogobrojne nepoželjne učinke što ograničava njihovu upotrebu. Zbog jake vazodilatacije dolazi do pada KT, refleksno se stimuliraju baroreceptori koji podstiču simpatički živčani sustav. To uzrokuje refleksnu tahikardiju i povećanje minutnog volumena i povećanu koncentraciju noradrenalina i povećanu aktivnost renina u plazmi (to je posljedica promjene cirkulacije krvi u bubrezima koja je prvenstveno usmjerena prema jukstamedularnim nefronima koji više zadržavaju natrij u odnosu na kortikalne nefrone). Zbog toga klinički u bolesnika

Tablica 2.

Doze (dz) nekih u pedijatriji najčešće upotrebljivanih beta blokatora i diuretika (12, 13).

Table 2

Doses (dz) of some in paediatrics most often used beta blockers and diuretics (12, 13).

| Lijek | Dojenčad i djeca | Adolescenti i odrasli |
|------------------|--|----------------------------------|
| Beta-blokatori | | |
| Propranolol | 0,5-2 mg/kg/dan (2-4dz) najviše 8mg/kg/dan | 40 mg/dz (2dz) najviše 480mg/dan |
| Atenolol | 0,8-1,5mg/kg/dan (1dz) najviše 2mg/kg/dan | 25-200mg/dan (1dz) |
| Metoprolol | 1-5mg/kg/dan (1-2 dz) | 100-200mg/dan (1-2 dz) |
| Labetalol | 4 mg/kg/dan (2dz) najviše 100mg/kg/dan | 100-400mg/dan (2 dz) |
| Diuretici | | |
| Hidroklorotiazid | 0,5-2mg/kg/dz (1-2 dz) | 25-100mg/dz (1-2 dz) |
| Furosemid | 0,5-2mg/kg/dz (2-4 dz) | jednako kao djeca |
| Spironolakton | 1-3 mg/kg/dz (2-4 dz) | 25-100mg/dz (2-4 dz) |

imamo prisutne simptome: glavobolju, palpitacije, tahikardiju, crvenilo, zadržavanje soli i vode i isto tako pojačanje simptoma u bolesnika s koronarnom ili cerebrovaskularnom bolesti. Da bi spriječili te spomenute utjecaje direktne vazodilatatore je najbolje kombinirati s blokatorima beta receptora i diureticima (8, 9). Na kratko ćemo nabrojiti neke od direktnih vazodilatatora:

Hidralazin. Prije se je u pedijatriji često upotrebljavao. Uz sve gore navedene nepoželjne učinke za njega je karakteristično da može uzrokovati nastanak lupusu sličnog sindroma. Kod peroralne upotrebe propisujemo ga 0,5 do 2 mg/kg na dozu dva do četiri puta dnevno, a kod intravenozne 0,1 do 0,5 mg/kg po dozi svakih šest sati (8).

Minoksidil. Djeluje kao kalijev stimulator što znači da otvara kalijeve kanale, zbog čega više kalija izlazi iz glatkomišićnih stanica u žilnoj stijeni i dolazi do širenja žile (9). Od nepoželjnih učinaka posebno je izraženo zadržavanje soli i vode i kao posebnost hirzutizam. Dajemo ga u dozi 0,1 do 0,5 mg/kg po dozi jednom ili dva puta dnevno (8).

Nitroprusid. Natrijev nitroprusid vjerovatno djeluje preko dušikovog oksida koji je vazodilatator (15). Upotrebljava se za liječenje hitnih hipertenzivnih stanja u intravenoznoj infuziji. Djeluje odmah. Kod aplikacije lijeka važno je neprestano mjerenje KT. Njegova upotreba je ograničena zbog nastajanja toksičnih cijanida i tiocijanata. Dajemo ga u dozi 0,3 do 8 µg/kg na minutu (8).

Diazoksid. Diazoksid je stimulator kalija, upotrebljava se za liječenje hitnih hipertenzivnih stanja u intravenskom obliku. Njegov učinak je brz, ali isto tako nepredvidljiv. Osim nepoželjnih učinaka koji su karakteristični za neposredne vazodilatatore moramo još upozoriti na hiperglikemiju i hipertrihozu. Dajemo ga brzo intravenoski 1 do 3 mg/kg po dozi svakih 5-15 minuta do željenog učinka (8).

SREDIŠNJI STIMULATORI ALFA₂ ADRENERGIČKIH RECEPTORA

Središnji stimulatori alfa₂ adrenergičkih receptora (središnji alfa agonisti, središnji simpatikolitiki) stimuliraju vjerojatne inhibicijske bulbospinalne neurone. Zbog toga dolazi do smanjenja tonusa perifernog simpatičkog sustava i isto tako dolazi do smanjenja KT (9, 14). Zbog svojih nepoželjnih učinaka danas se koriste kao antihipertenzivni lijekovi drugog ili trećeg reda. Uzrokuju depresiju, sedaciju, noćne more, halucinacije, suha usta i brzo ponovo povećanje KT ukoliko liječenje najednom prekinemo. Spomenut ćemo dva središnja agonista:

Klonidin. U pedijatriji se najviše koriste za liječenje promjene ponašanja. Kao antihipertenzivni lijek ga prepisujemo u dozi 0,05 do 0,30 mg po dozi dva do tri puta dnevno. U upotrebi su i flasteri s klonidinom iz kojih lijek jednako mjereno prelazi u krvnu cirkulaciju, zbog toga je nepoželjnih učinaka manje (8).

Tablica 3.

Intravenski lijekovi za liječenje najčešćih hitnih hipertenzivnih stanja u djece i adolescenata (12).

Table 3

Intravenous drugs for treatment of most frequent hypertensive emergencies in children and adolescents (12).

| |
|---|
| Hipertenzivna encefalopatija Labetalol ili Nitroprusid 0,3-8,0 µg/kg/min (inf) ili Diazoksid 1-3mg/kg (IV) brzo svakih 5-15 min najviše: 10 mg/kg/dan ili Nicardipin 1-10 µg/kg/min |
| Nenadna i teška hipertenzija Labetalol 0,2mg/kg(IV) u 2min. Ako nema odgovora u 5-10 min: 0,4 mg/kg najviše: 60 mg ili 0,25-1 mg/kg/h (inf) najviše/max: 3 mg/kg/h ili Nitroprusid ili Enalapriat 5-10 µg/kg/dz svakih 8-24 h ili Nikardipin |
| Ozljeda glave ili intrakranialno krvarenje Labetalol ili Nitroprusid. Kontraindicirani: Diazoksid Hidralazin Nikardipin |
| Adrenergička kriza (tvorba kateholamina) Fentolamin 0,1 mg/kg(IV) brzo najveća dz = 5 mg |
| Kirurški zahvati Hidralazin 0,2-0,5 mg/kg/dz (IV) svakih 4-6 h najviše: 3,5 mg/kg/dan ili Labetalol ili Nitroprusid ili Nikardipin |

Legenda: IV - intravensko; inf - infuzija; dz - doza

Metildopa. U kliničkoj praksi je važan zato jer je jedan od rijetkih antihipertenzivnih lijekova koji se može koristiti u trudnoći. Dajemo ga 5 do 20 mg/kg po dozi dva do tri puta dnevno.

BLOKATORI ALFA ADRENERGIČKIH RECEPTORA (alfa blokatori)

Prazosin. Prazosin je selektivni blokator alfa₁ adrenergičkih receptora i dovodi do periferne vazodilatacije arterijola i venula. Po prvoj dozi moramo paziti da ne dođe do nastanka ortostatske hipotenzije. U pedijatriji se koristi u kombinaciji sa inhibitorima konvertaze, inhibitorima kalcijevih kanala, labetalolom i diureticima ukoliko je potrebno troredno antihipertenzivno liječenje. Dajemo ga od 0,005 do 0,1 mg/kg po dozi dva do četiri puta dnevno (2).

Fenoksibenzamin i *fentolamin*. Oba lijeka su nespecifični alfa blokatori. Fenoksibenzamin upotrebljavamo peroralno za liječenje feokromocitoma. Početna doza je 2,5 mg dva puta dnevno, dozu tjedno povišujemo, najveća doza za mlađu djecu je 20 do 25 mg dnevno, za adolescente i odrasle je doza 40 do 100 mg dnevno. Fenoksibenzamin ne djeluje na beta adrenergičke receptore. Od nepoželjnih učinaka moguća je tahikardija koja može prijeći u aritmiju i ortostatsku hipotenziju (2, 8, 9). Fentolamin upotrebljavamo za liječenje hipertenzivne krize

koja nastaje zbog feokromocitoma i kod kirurških intervencija kod feokromocitoma.

LJEČENJE POSEBNIH OBLIKA AH

HITNA HIPERTENZIVNA STANJA (hipertenzivne krize)

Bolesnici koji imaju KT veći od 30% s obzirom na svoju starost, spol i visinu zahtijevaju svu našu pažnju. O izuzetno hitnom hipertenzivnom stanju govorimo ukoliko moramo odmah (u jednom satu) sniziti KT za 25-30% jer će u suprotnom doći do oštećenja koje vode u smrt ili insuficijenciju nekog od važnih organa (17).

Suprotno govorimo o hitnom hipertenzivnom stanju kada postoji velika vjerovatnost da može to stanje napredovati u izuzetno hitno hipertenzivno stanje. Kod hitnog hipertenzivnog stanja snizimo KT za približno jednu trećinu u 6-24 sata, a ostatak u iduća dva do tri dana (prebrzo snižavanje KT može ugroziti normalnu perfuziju organa) (2).

U hitna hipertenzivna stanja ubrajamo: hipertenzivnu encefalopatiju, AH povezanu s akutnim srčanim odkazivanjem, plućnim edemom, akutnim bubrežnim otkazivanjem, kapi, ozljedom glave, infarktoma srca, adrenergičkom krizom, disekantnom aneurizmom aorte, eklampsijom i malignu AH.

Hipertenzivnu encefalopatiju prepoznavamo po jako povišanom KT, glavobolji, smetnjama stanja svijesti i vida i žarišnim neurološkim ispadima. Za malignu hipertenziju je karakterističan jako visok KT uz kojega vidimo hipertoničnu očnu pozadinu III. - IV. stupnja. U hitna hipertenzivna stanja ne ubrajamo stanja sa jako visokim KT kod kojih bolesnici nemaju simptome ili znakove oštećenja ciljnih organa (npr. bolesnici u strahu ili s teškim bolom) (15). Prikazat ćemo liječenje najčešćih hitnih hipertenzivnih stanja u djece i adolescenata (Tablica 3.) (12). Liječenje je u principu uvijek intravensko. Peroralna ili sublingvalna aplikacija nifedipina kod djece dolazi rijeđe u obzir jer postoje problemi u točnom apliciranju lijeka.

ESENCIJALNA AH

Za farmakološko liječenje esencijalne AH kod djece odlučujemo se obično onda kada su nefarmakološke intervencije bile neuspješne. Moramo gledati i obiteljsku anamnezu, stanje ciljnih organa, druge kardiovaskularne čimbenike rizika, moguće simptome i znake koji su posljedica AH i utjecaja lijekova na krvnu cirkulaciju i njihovog djelovanja na srce i bubrege. Isto tako moramo ocijeniti nepoželjne učinke lijekova, njihovu cijenu i činjenicu da će dijete možda uzimati antihipertenzive godinama ili čak cijeli život. Navodimo tri mogućnosti stupnjevitog medikamentoznog (farmakološkog) liječenja esencijalne AH u djece i adolescenta (12):

Blokator kalcijevih kanala → dodaj diuretik → dodaj beta blokator ili labetalol → dodaj minoksidil.

Inhibitor konvertaze → dodaj diuretik → dodaj beta blokator ili labetalol → dodaj minoksidil.

Labetalol → dodaj diuretik → dodaj inhibitor konvertaze ili blokator kalcijevih kanala → dodaj minoksidil.

Liječenje mora biti prilagođeno za svakog bolesnika posebno. Počinjemo najnižom dozom jednog lijeka i dozu postepeno povećavamo. Ukoliko nismo dobili pravi učinak radije dodamo novi lijek nego da bi prvi lijek dali u maksimalnoj dozi. Isto vrijedi i za antihipertenzivne lijekove trećeg i četvrtog reda (5).

Tablica 4.
Farmakološko liječenje neonatalne hipertenzije - najčešće upotrebljavani lijekovi (12).

Table 4
Pharmacologic therapy of neonatal hypertension - most often used drugs (12).

| | |
|-----------------|---|
| Kaptopril | 0,05-0,5mg/kg/dan/day PO (3 - 4 dz) |
| Enalapriat | 5-10µg/kg/dz IV (1-3 dz) |
| Hidralazin | Hipertenzivna kriza: 0,1-0,5 mg/kg/dz IV (4-6 dz) |
| Hidroklortiazid | 2-3 mg/kg/dan PO (2 dz) |
| Furosemid | 1-4 mg/kg/dz IV ili PO (3-4 dz) |
| Propranolol | 0,5-2,0 mg/kg/dan PO (2-4 dz) |
| Nitroprusid | 0,5-8,0 µg/kg/min (inf) |
| Diazoksid | 1-2mg/kg (dz) IV svakih 10 min do 10 mg/kg/dan |

Legenda: dz - doza; PO - *per os*; IV - intravensko; inf - infuzija

SPORTAŠI S AH

Ukoliko je medikamentozno antihipertenzivno liječenje u mladih sportaša indicirano upotrebljavamo inhibitore konvertaze ili inhibitore kalcijevih kanala (dihidropiridine) jer oni nemaju neugodnih učinaka na srce, hemodinamiku i opću sportsku sposobnost. Takve neugodne učinke imaju beta blokatori i diuretici, zato ih mladim sportašima s AH ne dajemo. Preporučamo dinamične sportove, a ne statične. Jasno je da sportaši moraju živjeti zdravo i da ne dolazi u obzir uzimanje androgena, hormona rasta i raznih droga i stimulansa (8, 18).

AH KOD NOVOROĐENČADI

AH novorođenčadi je u principu uvijek sekundarna. Posebnu pažnju treba posvetiti (obiteljskim) bubrežnim i srčanim bolestima. Liječenje mora biti etiološko, a ukoliko to nije moguće ili ga trebamo za određeno vrijeme odgoditi, upotrebljavamo antihipertenzivne lijekove (Tablica 4.) (12).

KRONIČNO BUBREŽNO OTKAZIVANJE

AH je jedan od glavnih problema kod liječenja kronične bubrežne insuficijencije kod djece. Poznato je da kontrolirana AH sprječava odnosno uspori napredovanje kronične bubrežne insuficijencije. Liječenje AH kod kronične bubrežne insuficijencije je usmjereno na smanjivanje volumena plazme u cirkulaciji i na smanjivanje koncentracije natrija u serumu, kao i na smanjenje pove-

ćanog perifernog žilnog otpora do kojega dolazi prvenstveno zbog aktivacije sustava renin - angiotenzin - aldosteron i aktivacije simpatičkog živčanog sustava. S obzirom na vrijednosti glomerularne filtracije imamo dva oblika stupanjskog antihipertenzivnog liječenja kod kroničnog bubrežnog odkazivanja (19):

Glomerularna infiltracija je veća od 50 mL/min/1,73 m² : tiazidski diuretik → dodaj inhibitor konvertaze → dodaj inhibitor kalcijevih kanala ili labetalol → dodaj minoksidil.

Glomerularna filtracija je manja od 50 mL/min/1,73m² : diuretik petlje → dodaj inhibitor kalcijevih kanala → dodaj klonidin ili labetalol → dodaj minoksidil.

ZAKLJUČAK

U posljednjih 20 godina je istraživanje AH djece dobilo velik zamah (20). Farmakološko liječenje AH djece spada u područja pedijatrije gdje se relativno malo istražuje i gdje se zato s obzirom na načela liječenja previše oslanjamo na zaključke koji su u upotrebi za odrasle (npr. istraživanje blokatora receptora angiotenzina II). European Society for Developmental Pharmacology, European Network for Drug Investigation in Children i druga slična udruženja u zadnje vrijeme pokušavaju pobuditi farmakološko istraživanje u djece. Svoje pozive su prvenstveno naslovili na farmaceutsku industriju i izgleda da nisu našli na gluhe uši. Tako se čini da se u idućih nekoliko desetljeća po cijelom svijetu očekuje intenzivno istraživanje lijekova za djecu.

LITERATURA

- Gregorič A. Prevalenca arterijske hipertenzije pri otrocih - pilotska studija. Zdrav Vestn 1986; 55: 415-6.
- Bemstein D. Systemic hypertension. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia - Tokyo: WB Saunders Company, 2000; 450-5.
- Update in the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the national high blood pressure education program. Pediatrics 1996; 98: 649-58.
- Bonilla-Felix MA, Yetman RJ, Portman RJ. Epidemiology of hypertension. In: Baratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. Pediatric nephrology 4th ed Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 959-85.
- Hohn AR. Guidebook for pediatric hypertension, Mount Kisco, New York: Futura Publishing, 1994; 233-78.
- Acceto R. Načela zdravljenja hipertenzije z zdravili. In: Dobovišek J, Acceto R, eds. Arterijska hipertenzija 4th ed. Ljubljana: Lek, 1997; 349-51.
- Gregorič A. Hipertenzija pri otrocih in mladostnikih. In: Dobovišek J, Acceto R, eds. Arterijska hipertenzija. 4th ed. Ljubljana: Lek, 1997; 231-40.
- Feld LG, Waz WR. Treatment of hypertension. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. Pediatric nephrology 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 1031-49.
- Žemva A. Pregled najpomembnijih antihipertenzivnih zdravil. In: Dobovišek J, Acceto R, eds. Arterijska hipertenzija 4th ed. Ljubljana: Lek, 1997; 352-78.
- Matsusaka T, Hymes J, Ichikawa I. Angiotensin in progressive renal diseases: theory and practice. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 2025-43.
- Sedman AB, Kershaw DB, Bunchman TE. Recognition and management of angiotensin converting enzyme inhibitor fetopathy. Pediatr Nephrol 1995; 9: 382-5.
- Feld LG, Waz WR. Pharmacologic therapy of hypertension. In: Feld LG, ed. Hypertension in children. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997; 133-78.
- Gal P, Reed MD. Medications. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson Hb, eds. Nelson textbook of pediatrics 16th ed. Philadelphia - Tokyo: WB Saunders Company, 2000; 2235-303.

14. Žemva A. Farmakoterapija arterijske hipertenzije. Novo mesto: Krka, 1993; 5-144.
15. Kaplan NM. Clinical hypertension 7th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998; 159-280.
16. Wells TG. The pharmacology and therapeutics of diuretics in the pediatric patient. Pediatr ClinNorthAm 1990; 37: 463-504.
17. Feld LG, Springate JE. Hypertension in children. Curr Probl Pediatr 1988; 18: 319-73.
18. Bartosh SM, Aronson AJ. Childhood hypertension. An update on etiology, diagnosis and treatment. Pediatr Clin North Am 1999; 46: 235-52.
19. Felcl LG, Lieberman E, Mendoza SA, et al. Management of hypertension in the child with chronic renal failure. J Pediatr 1996; 129: S18-26.
20. Gregorič A, Oberiter V, Schmidt I et al. Hypertension in Slovene schoolchildren population. Clin Exp Hypertens Part A Theory Pract 1986; A8: 571-6.

Summary

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF HYPERTENSION IN CHILDREN

A. Gregorič

The aim of the article is to define hypertension in children and its nonpharmacologic and pharmacologic treatment. The differences between the treatment of hypertension in children and adults are stressed. The main groups of antihypertensive drugs in paediatrics are more detailed described: ACE inhibitors, calcium channel blockers, beta - blockers, diuretics, direct vasodilators, central nervous system stimulators of alfa₂ adrenergic receptors and alfa - blockers. Further the use of antihypertensive drugs in different field of everyday clinical practice is discussed (hypertensive emergencies, essential hypertension, the hypertensive athlete, neonatal hypertension and hypertension in chronic renal failure). In the end the author invites the paediatricians to join the intensive research of drugs for children that started in recent years all over the world.

Descriptors: HYPERTENSION - pharmacologic treatment; CHILDREN; ANTIHYPERTENSIVE DRUGS