

NOVE SMJERNICE U DIJAGNOSTICI I LIJEČENJU HIPERTENZIJE U DJECE I ADOLESCENATA

VESNA HERCEG-ČAVRAK^{1,2}, VIŠNJA TOKIĆ PIVAC¹

Europsko društvo za hipertenziju (European Society of Hypertension) 2016. godine donijelo je nove smjernice za prevenciju, dijagnostiku i liječenje hipertenzije u djece i adolescenata. Ove preporuke predstavljaju sažetak aktualnih znanstvenih istraživanja, kliničkog iskustva i znanja u tom području. U odnosu na prethodne smjernice iz 2009. godine novosti su vezane za definiciju hipertenzije u adolescenata u dobi od 16 godina i starijih, značaj i metode određivanja vaskularnog fenotipa, značaj centralnog aortnog tlaka, značaj izolirane sistoličke hipertenzije u mladima, važnost mjerenja arterijskog tlaka izvan ordinacije. Također su definirani novi rizični čimbenici za nastanak hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti te njihovo povezivanje i značaj. Potvrđen je pozitivan stav i otklonjene nedoumice o koristi rane detekcije povišenih vrijednosti arterijskog tlaka u djece. Cilj ovog prikaza je, na sažet način, ažurirati znanje liječnika koji dolaze u doticaj s ovom problematikom, na temelju znanstvenih istraživanja i ekspertnog kliničkog iskustva sadržanog u novim smjernicama.

Deskriptori: ADOLESCENTI, CENTRALNI AORTNI TLAK, DJECA, EUROPSKI, LIJEČENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE, PREPORUKE, DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU

Uvod

Prevalencija hipertenzije u djece zadnjih desetljeća je u porastu. Obzirom da se hipertenzija, kao jedan od najvažnijih rizičnih čimbenika za nastanak kardiovaskularnih bolesti u odraslih često proslijeđuje iz djetinjstva, od velikog je značaja njezina rana dijagnostika i liječenje. Prve smjernice Europskog društva za hipertenziju (European Society of Hypertension) o dijagnostici i liječenju hipertenzije u djece donesene su 2009. godine upravo stoga što je to uočeno kao bitan javnozdravstveni problem (1). Obzirom da su od tada načinjena brojna istraživanja i sakupljena nova znanja, radna grupa za hipertenziju ESH (Working Group on Hypertension in Children and

Adolescents of the ESH) donijela je 2016. godine nove preporuke (2). U ovom tekstu nije moguće prenijeti smjernice ESH o hipertenziji u djece u cijelosti, već će biti ukratko prezentirani važniji dijelovi preporuka, novosti kao i aktualni stavovi o nekim prethodnim dvojabama (2).

Ima li koristi od rutinskog mjerenja arterijskog tlaka djeci i adolescentima?

Iako su preporuke o rutinskom redovitom mjerenju arterijskog tlaka (AT) djeci i adolescentima donesene od strane više društava (American Academy of Pediatrics, American Heart Association, National High Blood Pressure Education Program) postojale su određena neslaganja o koristi i isplativosti tog probira u prevenciji kardiovaskularnih bolesti djece i odraslih (3). U ovim je smjernicama potvrđen stav iz preporuka od 2009. godine da mjerenje AT-a nije invazivan postupak, iziskuje minimalne troškove i vrijeme, a može doprinijeti poboljšanju zdravlja. Stoga se preporučuje rutinsko redovito mjerenje AT-a svoj djeci starijoj od 3 godine. Ukoliko je izmjerena

vrijednost AT-a normalna, preporučuje se kontrola za 2 godine, a ako je visoko normalna i bez oštećenja ciljnih organa za godinu dana. Ukoliko je dijagnoza hipertenzije potvrđena, preporuka je da se dijete pošalje u centar u kome može biti učinjena potrebna obrada i provedeno liječenje.

Nova klasifikacija hipertenzije za adolescente od 16 godina i starije

Definicija povišenih vrijednosti AT-a u djece počiva na normalnoj distribuciji vrijednosti AT-a u zdrave djece, a ne kao u odraslih povezanošću određene vrijednosti AT-a s kardiovaskularnim pobolom i smrtnošću. Kriterij za hipertenziju u djece je vrijednost sistoličkog i/ili dijastoličkog AT-a za adolescente ≥ 95 . p za dob, spol i tjelesnu visinu u tri odvojena mjerenja. Vrijednosti AT-a sistoličkog i/ili dijastoličkog 90.-95. p za dob, spol i tjelesnu visinu smatraju se visoko normalnim tlakom ili prehipertenzijom. Budući da se granične vrijednosti AT-a prema vrijednostima 95. p sistoličkog i/ili dijastoličkog AT za mladiće i djevojke

¹Odjel za kardiologiju Klinike za pedijatriju
Klinika za dječje bolesti Zagreb
²Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa
Jurja Strossmayera u Osijeku

Adresa za dopisivanje:
Prim. dr. sc. Vesna Herceg-Čavrak, dr. med.
spec. pedijatar, subspec. pedijatrijski kardiolog
Klinika za pedijatriju, KDB Zagreb
10000 Zagreb, Klaićeva 16
E-mail: vherceg@gmail.com

Tablica 1.
Klasifikacija hipertenzije u djece i adolescenata

	0-15 godina SAT i/ili DAT (percentil)	16 godina i stariji SAT i/ili DAT (mmHg)
Normalan	<90. p	<130/85
Visoko normalan	≥90. p do <95. P	130-139/85-89
Hipertenzija	≥95. p	≥140/90
Hipertenzija I stupnja	95. p-99. p + 5 mmHg	140-159/90-99
Hipertenzija II stupnja	>99. p + 5 mmHg	160-179/100-109
ISH	SBP ≥95. p i DBP <90. p	≥140/<90

P-percentil; SAT-sistolički arterijski tlak; DAT-dijastolički arterijski tlak; ISH-izolirana sistolička hipertenzija (2).

u dobi ≥16 godina i granične vrijednosti za hipertenziju u odraslih razlikuju, odlučeno je promijeniti klasifikaciju za tu dobnu skupinu. To je načinjeno kako bi se ujednačio kriterij pri postavljanju dijagnoze hipertenzije prilikom skorog prelaska u nadležnost liječnika obiteljske medicine. Stoga se definicija hipertenzije za adolescente u dobi 16 godina i starije ne određuje prema 95. p već prema graničnim vrijednostima za odrasle što je prikazano u Tablici 1.

Prevalencija hipertenzije

Prevalencija hipertenzije u djece i adolescenata neujednačena je u različitim dijelovima Europe. U Švicarskoj je 2,2%, u Mađarskoj 2,5%, u Poljskoj 4,9%. Višu prevalenciju hipertenzije nalazimo u djece u južnom dijelu Europe - 9% u Turskoj, 12% u Grčkoj i 13% u Portugalu. U djece iznad desete godine života dominira primarna hipertenzija (4). Problem realnog prikaza prevalencije hipertenzije u djece vezan je i za činjenicu da još uvijek nedostaju referentne vrijednosti AT-a za djecu europske populacije. Stoga je preporuka da se i dalje koriste vrijednosti AT-a dobivene auskultacijskim mjerenjem prezentiranim od US Task Force iako su ograničene na populaciju SAD-a i starije su od 20 godina (5). Epidemija debljine koja se pojavila tijekom tog perioda vjerojatno je promijenila situaciju. Hipertenziju nalazimo u 1,4% djece normalne tjelesne težine, u 7,1% prekomjerno teških i u 25% debelih adolescenata.

DIJAGNOSTIČKA OBRADA

Preporuke za mjerenje arterijskog tlaka u ordinaciji

Prije početka mjerenja AT-a dijete treba mirovati 3-5 minuta. Za auskultacijsku metodu preporučuje se koristiti fazu 1 Korotkovljevih zvukova (K1) za sistolički AT i fazu 5 (K5) za dijastolički AT. Važno je koristiti primjerenu veličinu orukvice prema širini nadlaktice (40% opsega nadlaktice) i dužini nadlaktice (4×8 cm, 6×12 cm, 9×18 cm, 10×24 cm, da pokrije 80-100% opsega nadlaktice). AT treba izmjeriti 3 puta u intervalima od 3 minute i uzeti prosječnu vrijednost zadnja dva mjerenja. Djeci starijoj od 3 godine treba izmjeriti AT pri sistematskim pregledima. Mlađoj djeci AT treba izmjeriti u posebnim stanjima koja povećavaju rizik za hipertenziju: neonatalna stanja koja zahtijevaju intenzivno liječenje, prirodne srčane greške, bolesti bubrega, primjena lijekova koji povišuju AT, te znaci povišenog intrakranijalnog tlaka. Pri prvoj posjeti djetetu treba izmjeriti AT na obje ruke kao bi se uočile razlike i pri tome uzeti u obzir višu vrijednost.

AT se djeci može mjeriti i oscilometrijski, s time da se koristi neki od uređaja koji je prošao validacijsku proceduru za djecu. Informacije o validaciji oscilometrijskih aparata mogu se naći na nezavisnoj internetskoj stranici www.dableducational.org. Obzirom da su oscilometrijski dobivene vrijednosti nešto više od auskultacijskih, povišene vrijednosti AT-a treba uvijek potvrditi auskultacijski. Još uvijek ne postoje referentne

vrijednosti AT-a u djece na temelju oscilometrijskih mjerenja već se koriste auskultacijski dobivene referentne vrijednosti (5).

Mjerenje arterijskog tlaka izvan ordinacije

Iako još uvijek nema dovoljno podataka o kliničkom značaju te metode u djece studije ukazuju na to da su vrijednosti AT-a mjerene kod kuće niže nego dnevne vrijednosti KMAT-a, s njima dobro koreliraju i imaju dobru reproducibilnost. Korelacija s oštećenjem ciljnih organa je čak bolja nego li vrijednosti AT-a mjerenih u ordinaciji (6). Mjerenje AT-a kod kuće preporučuje se kod sve djece koja uzimaju antihipertenzivne lijekove, kod djece kod koje se sumnja na hipertenziju bijelog ogrtača i kod onih kod kojih vrijednosti AT-a moraju biti striktno nadzirane.

Mjerenje AT-a kod kuće se preporučuje provoditi najmanje 3-4 dana, najbolje tijekom 7 dana ujutro i navečer. Mjeriti treba u tihoj prostoriji, nakon 5 minuta mirovanja djeteta koje mora biti u sjedećem položaju uz oslonac za ruke i noge. Svaki puta treba načiniti dva mjerenja. Kao vrijednost kućnog mjerenja AT treba uzeti srednju vrijednost svih mjerenja osim vrijednosti prvoga dana.

Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT)

Kontinuirano mjerenje AT-a (KMAT) sve je važnija metoda za dijagnostiku i razumijevanje hipertenzije koja nam daje informacije o AT-u u realnim dnevnim

situacijama koje se ne možemo dobiti mjerenjem AT-a u ordinaciji, kao što su hipertenzija bijelog ogrtača, prikrivena hipertenzija te opadajući i neopadajući (engl. dipping, nondipping) obrasci noćnog AT (7).

Vrijednosti AT-a mjerene KMAT-om bolje koreliraju s oštećenjem ciljnih organa i imaju bolju reproducibilnost nego AT mjereno u ordinaciji. Hipertenzijom se smatra SAT i/ili DAT >95. p iz referentnih vrijednosti za KMAT sve dok su te vrijednosti niže od graničnih vrijednosti za odrasle (24-h 130/80mmHg; dnevni 135/85mmHg, noćni 125/75mmHg).

Indikacije za KMAT tijekom dijagnostičkog postupka su potvrda hipertenzije prije početka medikamentozne antihipertenzivne terapije kako se ne bi liječila hipertenzija bijelog ogrtača, zatim oštećenje ciljnih organa (hipertrofija lijeve klijetke, mikroalbuminurija) uz normalan AT mjereno u ordinaciji (prikrivena hipertenzija), šećerna bolest tip 1 i 2, kronična bolest bubrega te stanje nakon transplantacije bubrega, jetre ili srca.

Nove indikacije u odnosu na prethodne preporuke su ekstremna debljina sa ili bez poremećaja disanja u snu, hipertenzivna reakcija tijekom testa opterećenja te neslaganje vrijednosti AT-a mjenjenog u ordinaciji i kod kuće. Indikacije za KMAT tijekom antihipertenzivnog liječenja su evaluacija tvrdokorne hipertenzije, procjena kontrole AT-a u djece s oštećenjem ciljnih organa, simptomi hipotenzije. Od ostalih stanja, KMAT je indiciran pri autonomnoj disfunkciji i sumnji na tumore koji luče katekolamine (7).

Hipertenzija bijelog ogrtača (engl. white-coat hypertension) i prikrivena hipertenzija (engl. masked hypertension)

Hipertenzija bijelog ogrtača u djece je definirana vrijednostima AT-a većim od 95. p mjerenim u liječničkoj ordinaciji, uz normalne vrijednosti izvan ordinacije, odnosno dobivene KMAT-om. Prevalencija u djece jako varira od vrlo niske (1%) pa do visoke (45%), ovisno o kriterijima za postavljanje dijagnoze (8). Važno je pratiti tu djecu kako bi se

pojasnio klinički značaj tog fenomena i na vrijeme registrirao razvoj eventualne stabilne hipertenzije.

Pojava suprotna hipertenziji bijelog ogrtača je tzv. prikrivena hipertenzija. Karakterizirana je povišenim vrijednostima AT-a zabilježenim KMAT-om, uz normalne vrijednosti mjerene u ordinaciji. Prevalencija prikrivene hipertenzije u djece je oko 10%. Ona predstavlja rizik za razvoj stabilne hipertenzije, češće u dječaka, nego u djevojčica. Prikrivenu hipertenziju nije lako dijagnosticirati, ali na nju treba misliti ukoliko nam se klinička prezentacija (npr. ehokardiografski nalaz hipertrofije lijeve klijetke) ne poklapa s mjerenim vrijednostima AT-a i aktivno je tražiti uz neka klinička stanja (npr. bolesti bubrega, dijabetes, pretilost).

Centralni aortni tlak

Dijastolički i srednji arterijski tlak duž arterijskog stabla su uglavnom nepromijenjeni, dok se sistolički tlak značajno povećava od aorte prema periferiji. Centralni ili aortni tlak niži je nego periferni, brahijalni. Ta razlika između centralnog i perifernog sistoličkog tlaka veća je u mladih osoba, a posljedica je pojačanja, tzv. amplifikacije i smanjuje se starenjem. To pojačanje prema periferiji u mladih iznosi oko 20 mmHg i dvostruko je veće nego u odraslih. Visina centralnog aortnog tlaka važna je u patogenezi srčanog oštećenja, i znatno je bolji prediktor kardiovaskularnog rizika u odraslih nego standardno mjereno brahijalni tlak. Obzirom da centralni tlak u odraslih bolje korelira s oštećenjem ciljnih organa, nego periferni, moguće je da će njegovo određivanje neinvazivnim metodama i u djece biti od veće koristi, nego mjerenje perifernog, brahijalnog AT, osobito u određivanju vaskularnog profila. Danas već imamo izrađene percentilne krivulje centralnog tlaka za djecu (9).

Arterijski tlak u tjelesnom naporu

Prekomjerni odgovor AT-a u testu opterećenja vidimo u djece s hipertenzijom bijelog ogrtača, ali i u djece s povećanim rizikom za rano oštećenje vasku-

larne funkcije. ESH preporučuje u odraslih s hipertenzivnom reakcijom pri testu opterećenja učiniti KMAT. Iako za djecu trebamo više podataka o kliničkom značaju hipertenzivne reakcije pri testu opterećenja, bilo bi razumno slijediti istu preporuku. Postoje referentne vrijednosti za SAT u opterećenju za djecu u dobi od 12 do 16 godina (10).

Obiteljska anamneza, osobna anamneza i fizikalni pregled

Detaljna obiteljska i osobna anamneza te fizikalni pregled neophodni su kako bi se individualizirao pristup i obrada kod svakog djeteta, otklonile nepotrebne pretrage, ali i ne bi propustilo tražiti sekundarne uzroke hipertenzije ukoliko je to potrebno. Detaljan opis svih elemenata anamneze i fizikalnog pregleda prelazi okvir ovog teksta te čitatelja upućujemo na druge izvore (1, 2).

Dijagnostika

U Tablici 2. navedene su osnovne pretrage koje je potrebno je učiniti svakom djetetu kod kojega se postavi dijagnoza hipertenzije kao i dodatne složenije pretrage koje se indiciraju prema kliničkoj slici i dobivenim nalazima osnovne obrade.

Oštećenje ciljnih organa

Kod sve djece kod koje je postavljena dijagnoza hipertenzije treba ocijeniti oštećenje ciljnih organa kako bi se uočilo eventualno prisustvo supkliničkih promjena koje su međustadij u procesu nastajanja vaskularne bolesti. Ocjena oštećenja ciljnih organa bitna je i u procjeni učinkovitosti liječenja hipertenzije, a treba obuhvatiti: srce, velike krvne žile, bubrege, centralni živčani sustav i po mogućnosti mrežnicu. Kriteriji za oštećenje ciljnih organa prikazani su u Tablici 3.

Srce

Masa lijeve klijetke (LVM) i njezina geometrija jedan su od najvažnijih čimbenika u ocjeni učinka hipertenzije na srce. Klasično, masu lijeve klijetke

Tablica 2.
Laboratorijska obrada i pretrage

Osnovne laboratorijske pretrage koje treba učiniti svoj djeci s dijagnozom hipertenzije

Serumski kreatinin, urea, elektroliti i urati

Glukoza natašte

Serumski kolesterol (ukupni, HDL, LDL), trigliceridi

Urin i urinokultura

Albuminurija (omjer albumin/kreatinin) i proteinurija (omjer protein /kreatinin), kvantitativno

Ehokardiografija

Ultrazvuk bubrega

Preporučeni dodatni laboratorijski testovi u posebnim okolnostima

Reninska aktivnost plazme, koncentracija aldosterona u plazmi

Katekolamini i metanefrini u plazmi i u urinu

Slobodan kortizol u urinu

Profil steroida u urinu i endokrinološka obrada

Kortizol u plazmi, ACTH, slobodni kortizol u 24 satnom urinu

Funkcija štitnjače: fT4, TSH

Molekularno genetička analiza

Deoksikortikosteron i kortikosteron, 18-hidroksikortikosteron, 18-hidroksideoksikortikosteron i 11 deoksikortizol

Koncentracija lijekova koji mogu izazvati hipertenziju (npr. amfetamini)

ACTH-adrenokortikotropni hormon; fT4-slobodni tiroksin; PRA-reninska aktivnost plazme (engl. plasma renin activity); TSH-tireoidni stimulirajući hormon (2).

određujemo pomoću Devereuxove formule. Tako izračunatu vrijednost u djece standardiziramo prema visini ($m^{2.7}$) i koristimo kao indeks mase lijeve klijetke (LVMI) ($g/m^{2.7}$) kako bi se minimizirao učinak veličine tijela (11). Hipertrofijom lijeve klijetke smatra se LMI ≥ 95

p. Nova je preporuka skupine autora Chinali i sur. da se koristi pojednostavljena varijanta indeksiranja LVMI (g)/visina, $m^{2.16}$ pri kojoj je vrijednost koja označava hipertrofiju klijetke nevezano za veličinu tijela LVMI $\geq 45 g/m^{2.16}$, a bez lažno pozitivnih nalaza (12).

Tablica 3.
Kriteriji za oštećenje ciljnih organa uzrokovano hipertenzijom

Hipertrofija lijeve klijetke (LVH)

Definicija LVH - LVMI i RWT ≥ 95 . percentile za dob i spol

Debljina intime medije (cIMT)

cIMT ≥ 95 . percentile za dob i spol

Brzina širenja pulsnog vala (PWV)

PWV ≥ 95 . percentile za dob i spol

Bubrezi

Albuminurija (urinarni albumin/kreatinin omjer $>30 mg/g$ kreatinina ili $>3 mg/mmol$ kreatinina)

Proteinurija (urinarni albumin/kreatinin omjer $>300 mg/g$ kreatinina ili $>30 mg/mmol$ kreatinina)

Bjelančevine u 24-satnom urinu $>200 mg/m^2/dan$)

cIMT-debljina intime medije (engl. carotid intima media thickness); LVH-hipertrofija lijeve klijetke (engl. left ventricular hypertrophy); LVMI-indeks mase lijeve klijetke (engl. left ventricular mass index); PWV-brzina širenja pulsnog vala (engl. pulse wave velocity); RWT-relativna debljina srčane stijenke (engl. relative wall thickness) (2).

Ocjena dijastoličke disfunkcije tkivnim dopplerskim prikazom koristi se u odraslih s hipertenzijom a bit će vjerojatno u budućnosti dio protokola praćenja djece s hipertenzijom.

Krvne žile

Povećana krutost arterija je nezavisni rizični faktor za nastanak kardiovaskularnih bolesti u odraslih. Starenjem i utjecajem raznih štetnih faktora krvne žile postaju krute i ireverzibilno strukturno promijenjene, no u mladim osoba uslijed hipertenzije i debljine najprije nastaju reverzibilne, funkcionalne promjene vaskularnog stabla. U svrhu ocjene vaskularne funkcije koristimo nove neinvazivne dijagnostičke metode kojima definiramo status velikih krvnih žila. Najčešće upotrebljavani parametri vaskularnog fenotipa su debljina intime medije karotidne arterije (cIMT) i brzina širenja pulsnog vala u aorti (PWVao). Do nedavno nismo imali normalne vrijednosti parametara koji opisuju vaskularni status za djecu i adolescente, no sada je publicirano nekoliko studija s normalnim vrijednostima za cIMT i PWVao u djece i adolescenata (13, 14). cIMT i PWVao su povećani u djece s hiperkolesterolemijom, dijabetesom, hipertenzijom i debljinom no obzirom da nije potpuno potvrđen njihov klinički značaj još uvijek nisu u rutinskoj upotrebi u obradi djece s hipertenzijom.

Bubreg

Hipertenzija može oštetiti bubrežnu funkciju i izazvati albuminuriju i proteinuriju. Hematurija, proteinurija i edemi znak su glomerularnog oštećenja. Stoga je u obradi svakom djetetu s hipertenzijom nužno učiniti KKS, ureu, kreatinin, Na, K, Ca, mokraćnu kiselinu u krvi, pregled urina, kvantitativno odrediti albuminuriju i proteinuriju te izračunati glomerularnu filtraciju (GFR) po Schwartzovoj formuli. Trajno snižena GFR dulje od 3 mjeseca ukazuje na bubrežno oštećenje.

Ultrazvučnim pregledom bubrega isključit će se prisustvo tumorske tvorbe (Wilmsov tumor, neuroblastom) ili cističnih promjena. Dopplerski ultra-

zvučni prikaz koristit će pri sumnji na stenozi renalnih arterija, a diferentna obrada uključuje MR ili renalnu angiografiju (15).

Pregled očne pozadine

Nema mnogo informacija u literaturi o hipertenzivnoj retinopatiji u djece, a podaci ovise i o metodi kojom je procjena rađena. Više je promjena na mrežnici registrirano metodom fluoresceinske angiografije i fotografiranjem očne pozadine 51%, nego oftalmoskopijom 8,6%. Pregled očne pozadine se preporučuje učiniti u djece s hipertenzijom koja imaju simptome, hipertenzivnu encefalopatiju ili malignu hipertenziju.

Mozak

Promjene na mozgu viđaju se u djece s teškom i dugotrajnom hipertenzijom i mogu za posljedicu imati konvulzije, CV infarkt, promjene na mrežnici i oštećenje vida. Stoga u takvih pacijenata treba biti učinjen neurološki pregled i dijagnostika (UZV, CT mozga). U djece s hipertenzivnom krizom praćenom glavoboljom, neurološkim deficitima, poremećajem svijesti korisno je učiniti MR mozga kako bi se identificirali mali moždani infarkti i mikrokrvarenja (16).

KOMORBIDITETI

Debljina i metabolički sindrom

Prevalencija debljine kod djece se od sredine osamdesetih udvostručila, a čini se da su debela djeca osobito sklona s godinama razviti dijabetes te arterijsku hipertenziju. Visoko-normalni AT i hipertenzija su također često udružena s jednim ili više kardiometaboličkih čimbenika rizika (17). Prema tome, temeljna preporuka u liječenju promjena je životnih navika - gubitak na tjelesnoj masi te redovita tjelesna aktivnost.

Šećerna bolest

Prevalencije i šećerne bolesti tip 1 i tip 2 su u porastu. Prevalencija povišenog AT-a je općenito viša kod mladih sa šećernom bolešću tip 2 u odnosu na šećernu bolest tip 1 (16-36% prema 4-16%),

a noćni pad AT-a je manje izražen. Više vrijednosti AT-a predisponiraju razvoju mikroalbuminurije, nefropatije, hipertenzivne retinopatije i zadebljanja intime medije karotidnih arterija. Odrednice visine AT-a kod djece sa šećernom bolešću uključuju nereguliranu prehranu, debljinu, autonomnu disfunkciju vezanu uz šećernu bolest te slabu kontrolu šećera u krvi. U usporedbi s mladima sa šećernom bolešću tip 1, pojedinci sa šećernom bolešću tip 2 su stariji te s većom vjerojatnošću ženskog spola, bolest im je kasnije dijagnosticirana, a veća je vjerojatnost da su debeli (26,5 naprema 11,1%). Imaju značajno viši SAT i DAT, niži glikozilirani hemoglobin te veću prevalenciju mikroalbuminurije, usprkos kraćem trajanju šećerne bolesti (18).

Kronična bubrežna bolest i bubrežna insuficijencija

Za razliku od odraslih, gdje se kronična bubrežna bolest (KBB) uglavnom smatra oštećenjem ciljnog organa, u djece se javlja (u najmanje 85% slučajeva) kao posljedica renoparenhimske ili renovaskularne bolesti. Prevalencija hipertenzije kod pedijatrijskih bolesnika s KBB-om kreće se između 20 i 80%. Kod odraslih je hipertenzija nezavisni čimbenik rizika za progresiju kronične bubrežne bolesti, a u velikoj prospektivnoj studiji na djeci s KBB-om, SAT viši od 120 mmHg se povezuje s bržim smanjenjem glomerularne filtracije. Izostanak noćnog pada AT-a je također poznato svojstvo bubrežne hipertenzije te nezavisni kardiovaskularni čimbenik rizika, a udružen je s bržom progresijom bubrežne insuficijencije u odraslih bolesnika s KBB-om (20).

Liječenje arterijske hipertenzije

Antihipertenzivno liječenje smanjuje rizik smrti i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kao što su moždani udar, infarkt miokarda, srčana i bubrežna insuficijencija te povećava očekivano trajanje života (21). Kako su ozbiljni kardiovaskularni događaji izrazito rijetki u dječjoj dobi, na raspolaganju su nam tek dokazi temeljeni na pokazateljima oštećenja ciljnih organa kao što je hipertro-

fija lijeve klijetke (LVH), albuminurija, progresija kronične bubrežne bolesti te debljina intime medije karotidnih arterija. Ipak, kliničko iskustvo pokazuje da liječenje hipertenzije kod životno-ugrožavajućih stanja, kao što je akutna srčana insuficijencija, hipertenzivna encefalopatija te maligna hipertenzija, poboljšava preživljenje i smanjuje negativne posljedice.

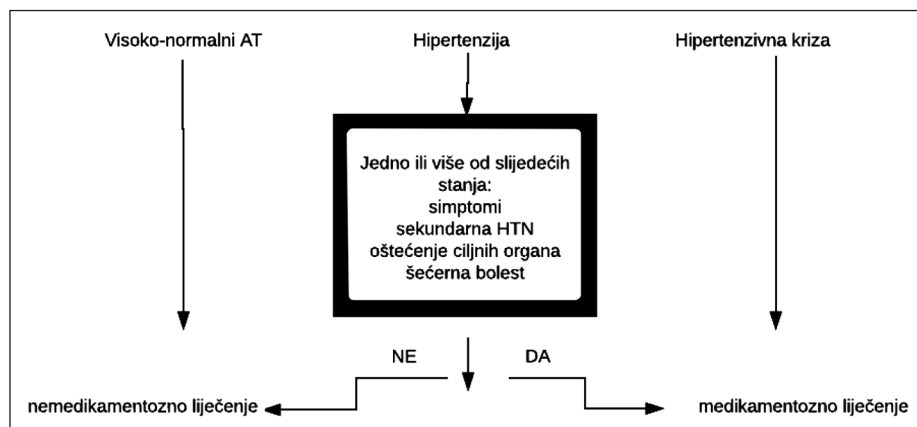
Liječenje hipertenzije rezultira poboljšanjem srčane funkcije te regresije LVH-a, što onda smanjuje rizik ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kod odraslih. Djelotvorna antihipertenzivna terapija potiče regresiju LVH-a, poboljšava srčanu geometriju i funkciju (22).

Kod djece je provedena ESCAPE studija (Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients), a pokazala je da nisko normalni 24-satni arterijski tlak dugoročno djeluje nefroprotektivno kod djece s KBB-om u usporedbi s visoko-normalnim AT-om. U istraživanjima na odraslima čini se da bolesnici s proteinurijom imaju koristi od intenzivirane kontrole AT-a, dok nema značajnog djelovanja takve kontrole kod bolesnika bez proteinurije (23).

Terapijski pristup

Kod planiranja terapijskog pristupa ne treba se voditi samo vrijednostima AT-a, već treba imati u vidu ukupni rizik za kardiovaskularne i bubrežne događaje. Kod djece sa sekundarnom hipertenzijom treba prije svega liječiti lječive sekundarne uzroke. Kod primarne hipertenzije u dječjoj dobi treba se usmjeriti na faktore rizika za povišenje AT-a (npr. prekomjernu tjelesnu masu/debljinu, povećan unos kuhinjske soli te nisku razinu tjelesne aktivnosti). Promjenu životnih navika savjetuje se i mladima s visoko-normalnim AT-om. S navedenim mjerama treba nastaviti i nakon uvođenja farmakološke terapije.

Farmakološku terapiju treba započeti kod simptomatske hipertenzije, oštećenja ciljnih organa hipertenzijom, sekundarne hipertenzije, šećerne bolesti te kod bolesnika kod kojih nefarmakološka



Jedno ili više stanja navedenih u kvadratu potrebno je za početak primjene antihipertenzivnih lijekova. Perzistirajuća hipertenzija, usprkos nefarmakološkim mjerama, zahtijeva započinjanje medikamentozne antihipertenzivne terapije (2).

Slika 1.

Kada započeti s medikamentoznom antihipertenzivnom terapijom

terapija nije polučila rezultate u razdoblju od godine dana (2). Farmakološka se terapija može razmotriti kod djece s visokonormalnim AT-om i već prisutnim oštećenjima ciljnih organa (Slika 1). U općoj se populaciji graničnom vrijednošću za povišeni AT smatra 95. p za dob, spol i tjelesnu visinu.

Suvremene europske i američke smjernice savjetuju da ciljni arterijski tlak za odrasle s KBB-om bude ispod 140/90 mmHg (24, 25). ESCAPE studija kod djece s KBB-om pokazala je da stroga kontrola AT-a ispod 50. p tijekom 24-satnog monitoringa AT-a (KMAT) dovodi do dugoročnog poboljšanja bubrežnog preživljenja. Kako bi se to postiglo, bilo je potrebno u prosijeku 1,9 antihipertenzivna lijeka (uključujući ACE inhibitor ramipril u ustaljenoj dozi). Post-hoc analiza pokazala je da su slični rezultati postignuti i kod 24-satnog AT-a ispod 75. p, dok se petogodišnje preživljenje bubrega naglo skraćuje ukoliko je postignuti AT iznad navedene granice. Međutim, korist od zaštite bubrega intenziviranom kontrolom AT-a čini se da je ograničena na djecu s proteinurijom. Ipak, trenutno se prikladnim čini AT na 75. p kod djece s KBB-om bez proteinurije te ispod 50. p za djecu s proteinurijom uz pažljivo praćenje kreatinina.

Premda se očita dijabetička nefropatija rijetko vidi kod djece sa šećernom bolešću, smatra se da takva djeca imaju povećani dugoročni rizik za hipertenziv-

nu nefropatiju te oštećenje bubrega (26). Fine promjene kao što je blago povišenje SAT-a i/ili smanjene dnevne varijacije AT-a često se nalaze tijekom KMAT-a rano u tijeku bolesti, za vrijeme dok je ambulantno mjereni AT još uredan. Smanjenje dnevno - noćne razlike AT-a najčešće prethodi mikroalbuminuriji kao

najranijem znaku dijabetičke nefropatije (26). Iako su dokazi dobiveni na dječjoj populaciji vezani uz djelotvornost preventivne antihipertenzivne i antiproteiničke terapije kod juvenilnog dijabetesa još uvijek nedovoljni, bogato iskustvo kod odraslih sa šećernom bolešću podupire preporuku za strogu kontrolu AT-a kod djece sa šećernom bolešću.

Strategija liječenja

Kod djece s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom promjena životnih navika, koja uključuje reguliranje prehrane te redovitu tjelesnu aktivnost, vode smanjenju tjelesne mase i poboljšanju kardiometaboličkih čimbenika, uključujući AT (27). Nakon godine dana od promjene životnih navika, promjene tjelesne mase usko koreliraju s promjenama u visini AT-a (Tablica 4). Nedovoljno tjelesno aktivna djeca imaju 3× veći rizik povišenog AT-a (2). Nakon 3 mjeseca vježbanja, uočilo se smanjenje SAT-a za 7-12 mmHg, odnosno DAT-a za 2-7 mmHg (28). Ukupno vrijeme provedeno u tjelesnoj aktivnosti čini se važnije od njezinog intenziteta (29).

Tablica 4.

Preporuke za promjenu životnih navika u cilju redukcije visokog krvnog tlaka: ciljevi (2).

OPĆE PREPORUKE

- Promjene životnih navika vođene individualnim i obiteljskim značajkama
- Uključiti roditelje/obitelj kao partnere u procesu promjene
- Poduprijeti okruženje bez dima cigarete kroz sva životna razdoblja
- Osigurati edukacijsku potporu i materijale
- Postaviti realistične ciljeve
- Razviti sustav nagrada kojim se promiče zdrav način života

CILJEVI

1. INDEKS TJELNESNE MASE (ITM)

- ITM <85. percentile: zadržati BMI na postojećoj razini
- ITM 85.-95. percentile: zadržati postojeću tjelesnu masu (mlađa djeca) ili postupno smanjenje tjelesne mase kod adolescenata kako bi se smanjio BMI do <85.percentile
- ITM >95. percentile: postupan gubitak na tjelesnoj masi (1-2 kg/mjesec) kako bi se postigla vrijednost <85. percentile

2. TJELNESNA AKTIVNOST

- Djeca i mladi 5-17 godina bi trebali najmanje 60 min dnevno provesti u umjerenoj do intenzivnoj tjelesnoj aktivnosti
- Tjelesna aktivnost iznad 60 min ima dodatni povoljni zdravstveni učinak
- Većina fizičke aktivnosti trebala bi biti aerobna. Intenzivna aktivnost, uključujući i jačanje mišića i kostiju trebala bi se provoditi najmanje tri puta tjedno
- Izbjegavanje sjedilačkih aktivnosti dulje od 2 sata dnevno
- Ograničenja za natjecateljske sportove savjetuju se samo u prisutnosti nekontrolirane hipertenzije

3. PREHRANA

- Treba izbjegavati prekomjerni unos šećera, sokova, zasićenih masnih kiselina i soli te preporučiti voće, povrće i žitarice

Više od jednog obroka mliječnih proizvoda na dan te više od dva obroka koji sadržavaju voće i povrće tijekom adolescencije smanjuju rizik za povišen AT za 35%. Prehrana siromašna zasićenim masnim kiselinama od dojenačke dobi također smanjuje AT. Učestala konzumacija zaslađenih napitaka vezana je uz viši sistolički AT kod adolescenata (30). Visok unos kuhinjske soli kod djece i adolescenata pozitivno korelira s visokim SAT-om i povišenim rizikom hipertenzivne nefropatije (31). Kuhinjska sol smanjuje vaskularnu bioraspoloživost dušičnog oksida, što ograničava o endotelu ovisnu vazodilataciju (32).

Pušenje majke u trudnoći rani je čimbenik koji određuje kardiovaskularni rizik djeteta (33). Prestanak pušenja važan je za smanjenje kardiovaskularnog rizika s obzirom na učinak pušenja na dnevni AT.

Izbor antihipertenzivnog lijeka

Općenito postoji nedostatak pouzdanih podataka o dugoročnom ishodu koji bi nas vodili vezano uz izbor lijeka kod djece hipertenzijom. Važno je imati na umu da lijek koji djeluje kod odraslih ne djeluje uvijek na isti način i kod djece i adolescenata.

Na raspolaganju nam je 5 skupina lijekova za koje postoje dokazi da smanjuju rizik za kardiovaskularne događaje kod odraslih - ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala te diuretici (34).

Kliničari bi trebali biti upoznati s barem jednim lijekom iz svake skupine. Čini se razumno započeti liječenje s onim lijekom koji je registriran za upotrebu u dječjoj populaciji. Treba dati prednost lijekovima koji se daju jednom dnevno, jer to značajno poboljšava sukladnost. Započinje se s najmanjom preporučenom dozom.

Tablica 5.

Klinička stanja kod kojih su posebne skupine antihipertenzivnih lijekova preporučene ili kontraindicirane

ANTIHIPERTENZIVNA SKUPINA	PREPORUČENO	KONTRAINDICIRANO
Diuretici koji štede kalij	Hiperaldosteronizam	Kronično zatajenje bubrega* Sportaši natjecatelji
Tiazidi i diuretici poput tiazida	Kronično zatajenje bubrega Hipertenzija inducirana kortikosteroidima	Sportaši natjecatelji Šećerna bolest
Diuretici Henleove petlje	Kongestivno zatajenje srca	
Beta-blokatori	Koarktacija aorte Kongestivno zatajenje srca Migrena	Astma* Šećerna bolest Sportaši natjecatelji Psorijaza
Blokatori kalcijevih kanala	Iza transplantacije Migrena Koarktacija aorte	Kongestivno zatajenje srca
ACEi	Kronična bolest bubrega Šećerna bolest Mikroalbuminurija Kongestivno zatajenje srca Primarna hipertenzija vezana uz debljinu	Obostrana stenoza bubrežnih arterija* Stenoza bubrežne arterije kod jedinog bubrega* Hiperkalemija* Trudnoća* Žene u generativnoj dobi (pouzdana kontracepcija)
ARB	Kronična bolest bubrega Šećerna bolest Mikroalbuminurija Kongestivno zatajenje srca Primarna hipertenzija vezana uz debljinu	Obostrana stenoza bubrežnih arterija* Stenoza bubrežne arterije kod jedinog bubrega* Hiperkalemija* Trudnoća*
Intravenski vazodilatatori	Životno-ugrožavajuća stanja	

ACEi-inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima; ARB-AT1 blokatori; *apsolutna kontraindikacija (2).

Izbor lijeka treba prilagoditi djetetovoj osnovnoj bolesti te komorbiditetima (Tablica 5). Kod hipertenzije udružene sa šećernom bolešću najpogodniji je ACE-inhibitor ili inhibitor angiotenzinskih receptora zbog svog antiproteinuričkog djelovanja. Beta-blokator ili blokator kalcijevih kanala je najpogodniji kod djeteta s hipertenzijom i migrenom ili kod stanja nakon koarktacije aorte. Diuretici su najadekvatniji izbor kod djeteta s kortikosteroidima induciranom hipertenzijom.

Beta-blokatore bi trebalo izbjegavati kod hipertenzivnog djeteta s astmom ili šećernom bolešću, a ACE-inhibitore ili inhibitore angiotenzinskih receptora kod adolescentica s visokim rizikom od trudnoće. Diuretici i beta-blokatori bi se općenito trebali izbjegavati kod sportaša budući da mogu smanjiti sportska postignuća smanjujući intravaskularni te minutni volumen, a nalaze se i na listi doping supstanci.

Pokazalo se da treba dati prednost ACE-inhibitorima i inhibitorima angiotenzinskih receptora kod djece s primarnom hipertenzijom vezanom uz debljinu - kod odraslih se čini da ti lijekovi smanjuju pojavu šećerne bolesti te povećavaju osjetljivost na inzulin (35). S obzirom na poznato djelovanje na metabolizam glukoze i inzulinsku rezistenciju, razumno je izbjegavati upotrebu beta-blokatora bez vazodilatativnog učinka te tiazidskih diuretika kod bolesnika s poremećajem metabolizma glukoze.

Monogenske forme hipertenzije su rijetki poremećaji koji nastaju kao rezultat mutacije na pojedinačnim genima te su najčešće udruženi s niskim razinama renina s poremećajem acidobaznog statusa i razine kalija. Njihovo prepoznavanje je važno jer je farmakoterapijom moguće ciljano djelovati na poremećenu tubularnu funkciju.

Tamo gdje se maksimalnom preporučenom ili podnošljivom dozom jednog lijeka ne dosežu željene vrijednosti AT-a, dodaje se drugi antihipertenziv. Izbjegava se kombinacija dva lijeka koji istodobno djeluju na RAS zbog negativnog djelovanje na bubrežnu funkciju te rizika od hiperkalemije i hipotenzije (2).

TERAPIJSKI PRISTUP KOD POSEBNIH STANJA

Šećerna bolest

Smjernice temeljene na konsenzusu usmjerene su prevenciji perzistentne mikroalbuminurije, kao što je optimalna kontrola šećera u krvi, redovita tjelesna aktivnost, prehrana siromašna proteinima, prestanak pušenja i kontrola AT-a. Kako mladi sa šećernom bolesti tip 1 ili 2 razvijaju rane aterosklerotske promjene prije dobi od 30 godina, Američko kardiološko društvo (American Heart Association - AHA) predlaže da ciljni AT kod tih bolesnika bude ispod 90. p za dob, spol i tjelesnu visinu ili 130/80 mmHg kod mladih iznad 16 godina (36). Niži AT mogao bi biti koristan u redukciji ekskrecije albumina urinom te rizika za razvoj proteinurije. Pritom je najvažnije smanjiti unos kuhinjske soli zbog komponente hipertenzije ovisne o natriju kod pojedinaca sa šećernom bolešću. Važno je održati kontrolu AT-a tijekom 24 sata. Lijekovi koji blokiraju RAS su osobito korisni zbog svoje sposobnosti da reduciraju albuminuriju te odgode početak nefropatije, premda dugoročni zaštitni učinci nisu još sa sigurnošću utvrđeni.

Srčana insuficijencija

Za razliku od odraslih, kod djece i adolescenata hipertenzija nije čest uzrok srčane insuficijencije. Međutim, kod djece sa srčanom insuficijencijom liječenju hipertenzije treba posvetiti posebnu pažnju (37). Terapiju prve linije predstavlja smanjeni unos soli te lijekovi koji djeluju na RAS u kombinaciji s beta-blokatorima u niskim dozama, ukoliko je potrebno kako bi se postigla kontrola AT-a. Dodatak diuretika se savjetuje kod bolesnika koji su preopterećeni tekućinom. Liječenje hipertenzivne krize koja uzrokuje akutnu srčanu insuficijenciju uključuje upotrebu intravenskih vazodilatatora.

Nedijabetička bubrežna bolest

Kod djece s KBB-om, osobito ako je praćena proteinurijom, potrebni su posebni naponi kako bi se reducirala proteinurija i preveniralo progresivno propada-

nje bubrežne funkcije. Medikamentozna terapija je temelj liječenja hipertenzije u svim stadijima KBB-a. Većina dostupnih kliničkih dokaza je dobivena za lijekove koji blokiraju RAS zbog njihovog moćnog, o dozi ovisnog antiproteinurijskog djelovanja kod nefropatija u dječjoj dobi (38). Najmanje 50% djece zahtjeva više od jednog lijeka kako bi se postigao dovoljno nizak AT. Diuretici i blokatori kalcijevih kanala su najpogodniji dodatak blokatorima RAS-a.

Metabolički sindrom

Usprkos poteškoćama u definiraju metaboličkog sindroma kod djece i adolescenata, grupiranje kardiometaboličkih čimbenika rizika je korisno u kliničkom okruženju. Liječenje je potrebno usmjeriti prije svega uspostavljanju zdravih životnih navika. Podaci o upotrebi lijekova za reduciranje tjelesne mase i/ili povećanje osjetljivosti na inzulin su oskudni, a s obzirom ozbiljne kardiovaskularne nuspojave sibutramina te gastrointestinalne nuspojave orlistata, njihova se primjena ne savjetuje. Primjena metformina za abdominalnu debljinu se čini kratkoročno djelotvornom, no nema dovoljno podataka o njihovoj učinkovitosti tijekom vremena. Uz debljinu, treba liječiti i ostale kardiometaboličke čimbenike rizika. Od antihipertenziva se daje prednost lijekovima koji blokiraju RAS (24).

Tvrdokorna hipertenzija

Hipertenziju možemo nazvati tvrdokornom kad terapijski plan, koji je uključio promjene životnih navika te upotrebu najmanje tri lijeka u primjerenim dozama (jedan diuretik), nije uspio dovoljno sniziti SAT i DAT (24). Kod takvog stanja postoji vrlo visoki rizik za kardiovaskularni sustav i bubrege. Nakon što se isključi HBK i nesuradljivost u liječenju, uzrok takve hipertenzije uvijek je sekundaran. Najčešće se radi o primarnim glomerulopatijama, insuficijenciji bubrega, vaskularnim bolestima i neurološkim tumorima.

Hipertenzivna kriza

Hipertenzivna kriza 1. stupnja hitnosti (hipertenzivna emergencija) je životno-ugrožavajuće stanje vezano uz

tešku hipertenziju. Graničnim AT-om se smatra 20% iznad granice za hipertenziju 2. stupnja, što predstavlja SAT od 178 mmHg kod 17-godišnjeg mladića (2). Hipertenzivnu krizu 1. stupnja hitnosti treba razlikovati od hipertenzivne krize 2. stupnja hitnosti (hipertenzivna urgencija), koja se definira kao teška hipertenzija bez akutne disfunkcije ciljnih organa.

Akutna disfunkcija ciljnih organa, prije svega neurološka, bubrežna ili kardiološka, predstavlja po život opasno stanje. Najčešći simptomi su glavobolja, vrtoglavica, mučnina i povraćanje, konvulzije, smetenost, vidni simptomi i paraliza facijalisa (2). Akutna encefalopatija može biti uzrokovana i nižim AT-om kada se hipertenzija javi iznenada, a budući da autoregulacija moždanog protoka nije u mogućnosti kontrolirati brzi porast AT-a.

Uzrok hipertenzivne emergencije najčešće je sekundaran (bubrežni, endokrini ili kardijalni). Od dijagnostičke je obrade važno učiniti pregled očne pozadine (krvarenja, eksudati, edem papile), neurološki klinički pregled te kompjutoriziranu tomografiju (CT) (kako bi se isključilo krvarenje) ili magnetsku rezonancu (MRI) (za vizualizaciju edema bijele tvari u parijeto-okcipitalnoj regiji - PRES) kod simptoma hipertenzivne encefalopatije. Takvi se bolesnici trebaju pratiti i liječiti u jedinici intenzivnog liječenja. Potrebno je snižavati AT kako bi se smanjila oštećenja uzrokovana hipertenzijom na ciljnim organima, no ne brzinom koja bi uzrokovala smanjenje opskrbe vitalnih organa (prije svega mozga i bubrega). Na temelju kliničkog iskustva, AT treba sniziti do 25% planiranog sniženja tijekom prvih 6-8 sati, a zatim postupno tijekom slijedećih 24-48 sati. Brža normalizacija AT-a može uzrokovati više štete od same hipertenzije. Hipertenzivnu emergenciju treba liječiti intravenskim lijekovima u kontinuiranoj infuziji (Na-nitroprusid, labetalol), dok se hipertenzivna urgencija obično liječi lijekovima putem usta.

Maligna hipertenzija

Malignom hipertenzijom danas se smatra hipertenzija vezana uz oštećenje najmanje tri ciljna organa ili prisutnost

mikroangiopatske hemolitičke anemije. Prevalencija maligne hipertenzije je u suvremeno doba se smanjila zahvaljujući hipertenzivnom liječenju (39).

Probir i liječenje sekundarnih oblika hipertenzije

Sekundarna hipertenzija je puno češća kod djece i adolescenata, nego što je u odrasloj populaciji te kod mlađe djece doseže čak 75-85% (40). Međutim, u novije vrijeme naglašava se rastuća prevalencija primarne hipertenzije, koja je snažno povezana s debljinom, osobito kod adolescentne populacije. Na sekundarnu se hipertenziju treba posumnjati kod mlađih bolesnika kod kojih postoji izrazito visok AT, sekundarne komplikacije ili se hipertenzija teško kontrolira. Vjerojatnost identifikacije sekundarnog oblika hipertenzije je obrnuto proporcionalna dobi djeteta, a upravo proporcionalna stupnju hipertenzije (41).

Parenhimna bolest bubrega

Kod dijagnostike bolesti bubrežnog parenhima potrebno je učiniti analizu urina kako bi se detektirali hematurija i proteinurija te kreatinin, urea, urati i elektroliti iz krvi, kao i testove bubrežne funkcije (2). Za dijagnozu kroničnih glomerularnih bolesti potrebna je biopsija bubrega. Ultrazvučno će se otkriti policistična bolest bubrega, displazija bubrega ili refluksna nefropatija. Sumnja na refluksnu nefropatiju potvrdit će se mikcijskom cisturografijom. Katkad su potrebne i dodatne slikovne pretrage kao što su scintigrafija, CT ili MRI. Kod sumnje na genetsku bolest (Alportov sindrom, kongenitalni nefrotski sindrom) dolazi u obzir genetsko testiranje.

Renovaskularna hipertenzija

Najčešći uzrok renovaskularne hipertenzije je fibromuskularna displazija. Stenoza bubrežne arterije, premda rijetko, može biti vezana i uz neurofibromatozu, Klippel-Trenaunay, Turnerov te Alagille sindrome. PRA ima nisku osjetljivost i specifičnost te ima prije svega ulogu u otkrivanju monogenetskih oblika hipertenzije. Dijagnoza se može postaviti ultrazvukom trbuha koji uključuje Do-

ppler renalnih arterija, premda je MRI angiografija osjetljivija i specifičnija te se smatra dijagnostičkom metodom izbora. Međutim, osjetljivost i specifičnost MRI angiografije je još uvijek niža od angiografije, koja predstavlja zlatni standard (2).

Feokromocitom

Feokromocitomi su tumori koji proizvode katekolamine, a često su udruženi s genetskim sindromima kao što je multipla endokrina neoplazija tip 2, von Hippel-Lindau bolest, neurofibromatoza tip I te paraganglioma sindromi. Dijagnoza se postavlja određivanjem katekolamina u plazmi i/ili urinu te MRI-om. Terapija uključuje kiruršku resekciju uz perioperativnu pripremu, a u slučaju metastatske bolesti dolazi u obzir i I-131-MIBG radioterapija (2).

Primarni aldosteronizam

Primarni aldosteronizam je karakteriziran hipertenzijom s niskom PRA, povišenom razinom aldosterona te često hipokalemijom.

Cushingov sindrom

Kod djece starije od 7 godina najčešći uzrok endogenog Cushingovog sindroma je mikroadenom hipofize koji izlučuje adrenokortikotropni hormon, dok su adenokortikalni tumori (70% maligni) češći kod mlađe djece. Mikronodularna hiperplazija nadbubrežnih žlijezda može se pojaviti kao dio genetskih poremećaja poput McCune-Albrightovog sindroma te primarne pigmentirane bilateralne adrenokortikalne nodularne bolesti. Najčešći pokazatelji bolesti su dobivanje na tjelesnoj masi te zaostatak u rastu. Hipertenzija je prisutna u otprilike polovice djece (2).

Opstruktivna apneja u spavanju

Prevalencija opstruktivne apneje u spavanju kod djece iznosi 2-3%, a kod debelih adolescenata doseže i do 13-66% (42). Noćna pulsna oksimetrija može identificirati djecu i adolescente pod visokim rizikom - tri ili više desaturacija

na sat imaju prediktivnu vrijednost do 97% kod djece bez drugih zdravstvenih problema. Međutim, ukoliko je test uredan, ne isključuje se prisutnost opstruktivne apneje u spavanju, budući da test ima 47%-tnu negativnu prediktivnu vrijednost. Liječenje hipertenzije kod ovih adolescenata treba usmjeriti prema liječenju debljine. Kod najtežih slučajeva kod kojih se ne postiže gubitak na tjelesnoj masi, može se primijeniti kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima.

Koarktacija aorte

Manje teške koarktacije aorte mogu se dijagnosticirati tek kasnije u djetinjstvu. Rezidualna ili kasnije nastala hipertenzija je dobro poznata komplikacija uspješno reparirane koarktacije. Prije nego li uvedemo medikamentozno liječenje hipertenzije, potrebno je isključiti rekoarktaciju. Prevalencija restenoze se nalazi i u do 21% bolesnika. Od medikamentozne terapije primjenjuju se beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala te lijekovi koji djeluju na RAS (43).

Hipertenzija potaknuta lijekovima

Hipertenzija potaknuta lijekovima definira se kao hipertenzija uzrokovana neželjenim djelovanjem lijeka ili djelovanjem lijeka koji se suprotstavlja djelovanju antihipertenzivne terapije. Smatra se da su za to odgovorna dva temeljna mehanizma - retencija natrija te simpatomimetsko djelovanje. Hipertenzija potaknuta lijekovima liječi se prestankom upotrebe lijeka te katkad kratkotrajnim antihipertenzivnim liječenjem. Kada se lijek ne može prestati davati, uvodi se dugotrajno antihipertenzivno liječenje. Neki od lijekova koji uzrokuju hipertenziju potaknutu lijekovima su psihostimulansi, koji podražuju simpatikus, oralni kontraceptivi te antiangiogeni lijekovi za liječenje malignih bolesti (2).

Monogeni uzroci hipertenzije

Kod djece s hipertenzijom s niskom PRA te obiteljskom anamnezom rano nastale teške hipertenzije, smrti od moždanog udara i srčane insuficijencije ili refraktornom hipertenzijom treba raz-

mišljati o monogenskoj bolesti. Česta je sklonost hipokalemiji. Većina oblika monogenske hipertenzije nastaju zbog mineralokortikoidnog djelovanja mineralokortikoida, kortizola, reapsorpcijom natrija neovisnom o mineralokortikoidnom djelovanju putem epitelnog natrijskog kanala, aktiviranim mineralokortikoidnim receptorom ili djelovanjem deoksikortikosterona.

Liječenje se temelji na prehrani siromašnoj kuhinjskom solju te blokadi patoloških mehanizama reapsorpcije natrija. Liječenje pseudohipoaldosteronizma tip II se temelji na tiazidima. Liječenje Liddle sindroma te aktivirajuće mutacije mineralokortikoidnog receptora usmjeren je protiv epitelnog natrijskog kanala te se temelji na amiloridu ili triamterenu.

Kongenitalna adrenalna hiperplazija liječi se deksametazonom te blokatorima mineralokortikoidnih receptora. Liječenje izbora kod obiteljske hipertenzije tip 1 je deksametazon, a obiteljske hipertenzije tip 2 su blokatori mineralokortikoidnih receptora (2).

Praćenje

Djeci i adolescentima s hipertenzijom potrebno je doživotno praćenje u vidu redovitog mjerenja AT-a kod kuće. Kod djece s kroničnom bubrežnom bolešću ili šećernom bolešću savjetuje se KMAT svakih 6-12 mjeseci kako bi se isključila selektivna noćna hipertenzija. LVH ili neprimjereno kontrolirani AT zahtijevaju praćenje u intervalima od najviše 6 mjeseci. Pregled očne pozadine savjetuje se najmanje jednom godišnje kod djece s hipertenzivnom retinopatijom. Djecu s dobro kontroliranom hipertenzijom bez oštećenja ciljnih organa treba reevaluirati svakih 12-24 mjeseca, kako bi se isključilo novonastalo oštećenje ciljnih organa.

Kod nekih bolesnika, kod kojih je postignuta adekvatna kontrola AT-a kroz dulje vremensko razdoblje, moguće je postupno smanjiti učestalost davanja lijeka i/ili dozu, osobito ako su životne navike uspješno promijenjene.

Primjena smjernica

Uočavanje i liječenje visokog AT-a kod djece i adolescenata te poticanje zdravih životnih navika odgovornost je zdravstvenog sustava, zdravstvenog osiguranja, kao i preventivnog programa koji uključuje obitelj i školu (2).

Skraćenice:

ACTH - adrenokortikotropni hormon
AHA - Američko kardiološko društvo (American Heart Association)
AT - arterijski tlak
cMT - debljina intime medije (engl. carotid intima media thickness)
CT - kompjutorizirana tomografija
DAT - dijastolički arterijski tlak
ESH - Europsko društvo za hipertenziju (engl. European Society of Hypertension)
fT4 - slobodni tiroksin
ISH - izolirana sistolička hipertenzija
ITM - indeks tjelesne mase
KBB - kronična bubrežna bolest
KMAT - kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka
LVH - hipertrofija lijeve klijetke (engl. left ventricular hypertrophy)
LVMI - indeks mase lijeve klijetke (engl. left ventricular mass index)
MRI - magnetska rezonanca
p - percentil
PRA - reninska aktivnost plazme (engl. plasma renin activity)
PWV - brzina širenja pulsog vala (engl. pulse wave velocity)
RAS - renin-angiotenzin sustav
RWT - relativna debljina srčane stijenke (engl. relative wall thickness)
SAT - sistolički arterijski tlak
TSH - tireoidni stimulirajući hormon

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2009; 27 (9): 1719-42.
2. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension*. 2016; 34 (10): 1887-920.
3. Brady TM, Redwine KM, Flynn JT, American Society of Pediatric N. Screening blood pressure measurement in children: are we saving lives? *Pediatric nephrology*. 2014; 29 (6): 947-50.
4. Gupta-Malhotra M, Banker A, Shete S, Hashmi SS, Tyson JE, Barratt MS et al. Essential hypertension vs. secondary hypertension among children. *American journal of hypertension*. 2015; 28 (1): 73-80.
5. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in C, Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114 (2 Suppl 4th Report): 555-76.
6. Kollias A, Dafni M, Poulidakis E, Ntineri A, Stergiou GS. Out-of-office blood pressure and target organ damage in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. Discussion 31, 2014; 32 (12): 2315-31.
7. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*. 2014; 32 (7): 1359-66.
8. Lurbe E, Torro MI, Alvarez J. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: coming of age? *Current hypertension reports*. 2013; 15 (3): 143-9.
9. Elmenhorst J, Hulpke-Wette M, Barta C, Dalla Pozza R, Springer S, Oberhoffer R. Percentiles for central blood pressure and pulse wave velocity in children and adolescents recorded with an oscillometric device. *Atherosclerosis*. 2015; 238 (1): 9-16.
10. Hacke C, Weisser B. Reference Values for Exercise Systolic Blood Pressure in 12- to 17-Year-Old Adolescents. *American journal of hypertension*. 2016; 29 (6): 747-53.
11. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995; 25 (5): 1056-62.
12. Chinali M, Emma F, Esposito C, Rinelli G, Franceschini A, Doyon A et al. Left Ventricular Mass Indexing in Infants, Children, and Adolescents: A Simplified Approach for the Identification of Left Ventricular Hypertrophy in Clinical Practice. *The Journal of pediatrics*. 2016; 170: 193-8.
13. Doyon A, Kracht D, Bayazit AK, Deveci M, Duzova A, Krmar RT et al. Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension*. 2013; 62 (3): 550-6.
14. Thurn D, Doyon A, Sozeri B, Bayazit AK, Canpolat N, Duzova A et al. Aortic Pulse Wave Velocity in Healthy Children and Adolescents: Reference Values for the Vicorder Device and Modifying Factors. *American journal of hypertension*. 2015; 28 (12): 1480-8.
15. Tullus K, Roebuck DJ, McLaren CA, Marks SD. Imaging in the evaluation of renovascular disease. *Pediatric nephrology*. 2010; 25 (6): 1049-56.
16. Agarwal A, Kapur G, Altinok D. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome: Magnetic resonance imaging findings with emphasis on increased leptomeningeal FLAIR signal. *The neuroradiology journal*. 2015; 28 (6): 638-43.
17. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2009; 119 (4): 628-47.
18. Nambam B, DuBose SN, Nathan BM, Beck RW, Maahs DM, Wadwa RP et al. Therapeutic inertia: underdiagnosed and undertreated hypertension in children participating in the T1D Exchange Clinic Registry. *Pediatric diabetes*. 2016; 17 (1): 15-20.
19. Lingens N, Dobos E, Witte K, Busch C, Lemmer B, Klaus G et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure profiles in pediatric patients after renal transplantation. *Pediatric nephrology*. 1997; 11 (1): 23-6.
20. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet*. 1997; 349 (9059): 1117-23.
21. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of hypertension*. 2016; 34 (4): 613-22.
22. Kupferman JC, Aronson Friedman L, Cox C, Flynn J, Furth S, Warady B et al. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2014; 25 (1): 167-74.
23. Heerspink HJ, Kropelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D, Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint C. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2015; 26 (8): 2055-64.
24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 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). *Journal of hypertension*. 2013; 31 (7): 1281-357.
25. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014; 311 (5): 507-20.
26. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Taconis J, Alvarez V et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2002; 347 (11): 797-805.
27. Ho M, Garnett SP, Baur L, Burrows T, Stewart L, Neve M et al. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2012; 130 (6): 1647-71.
28. Farpour-Lambert NJ, Aggoun Y, Marchand LM, Martin XE, Herrmann FR, Beghetti M. Physical activity reduces systemic blood pressure and improves early markers of atherosclerosis in pre-pubertal obese children. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 54 (25): 2396-406.
29. Leary SD, Ness AR, Smith GD, Mattocks C, Deere K, Blair SN et al. Physical activity and blood pressure in childhood: findings from a population-based study. *Hypertension*. 2008; 51 (1): 92-8.
30. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *The Journal of pediatrics*. 2009; 154 (6): 807-13.
31. Yang Q, Zhang Z, Kuklina EV, Fang J, Ayala C, Hong Y et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics*. 2012; 130 (4): 611-9.

32. Boegehold MA. The effect of high salt intake on endothelial function: reduced vascular nitric oxide in the absence of hypertension. *Journal of vascular research*. 2013; 50 (6): 458-67.
33. Simonetti GD, Schwertz R, Klett M, Hoffmann GF, Schaefer F, Wuhl E. Determinants of blood pressure in preschool children: the role of parental smoking. *Circulation*. 2011; 123 (3): 292-8.
34. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *Journal of hypertension*. 2015; 33 (7): 1321-41.
35. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369 (9557): 201-7.
36. Maahs DM, Daniels SR, de Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, Goldstein BI et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; 130 (17): 1532-58.
37. Rad EM, Assadi F. Management of hypertension in children with cardiovascular disease and heart failure. *International journal of preventive medicine*. 2014; 5 (1): 10-6.
38. Schaefer F, van de Walle J, Zurowska A, Gimpel C, van Hoeck K, Drozd D et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. *Journal of hypertension*. 2010; 28 (5): 1083-90.
39. Cremer A, Amraoui F, Lip GY, Morales E, Rubin S, Segura J et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *Journal of human hypertension*. 2016; 30 (8): 463-6.
40. Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Jr., Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the southwestern United States. *Pediatric nephrology*. 1994; 8 (2): 186-9.
41. Flynn J, Zhang Y, Solar-Yohay S, Shi V. Clinical and demographic characteristics of children with hypertension. *Hypertension*. 2012; 60 (4): 1047-54.
42. Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Bass MT, Kenny AS, Hauptman SA, Pearsall SM. Polysomnography in obese children with a history of sleep-associated breathing disorders. *Pediatric pulmonology*. 1993; 16 (2): 124-9.
43. Giordano U, Cifra B, Giannico S, Turchetta A, Calzolari A. Mid-term results, and therapeutic management, for patients suffering hypertension after surgical repair of aortic coarctation. *Cardiology in the young*. 2009; 19 (5): 451-5.

Summary

NEW GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HYPERTENSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

V. Herceg-Čavrak, V. Tokić Pivac

European Society of Hypertension set new guidelines for prevention, diagnosis, and treatment of hypertension in children and adolescents in 2016. These guidelines present the summary of current scientific research, clinical experience, and knowledge in the field. In regards to the former 2009 guidelines, the novelties concern the definition of hypertension in adolescents aged 16 and over; the significance and methods of determining the vascular phenotype, the significance of isolated systolic hypertension in young people, and the importance of measuring arterial pressure outside the office. Also, the new risk factors for occurrence of hypertension and cardiovascular diseases are defined, as well as the link and between them and their significance. The positive attitude about the benefits of early detection of increased arterial blood pressure levels in children has been confirmed; also, all dilemmas regarding the topic have been eliminated. The goal of this paper is to update the knowledge of physicians who come in contact with these types of problems regarding diagnostics, workups, and treatment of children with hypertension in a concise way, based on scientific research and expert clinical experience contained within the new guidelines.

Descriptors: ADOLESCENTS, CENTRAL BLOOD PRESSURE, CHILDREN, EUROPEAN, MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE, RECOMMENDATIONS, SOCIETY OF HYPERTENSION

Primljeno/Received: 01. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 30. 3. 2017.