OSNOVE ANTIHIPERTENZIVNEGA ZDRAVLJENJA OTROK

Mojca Čavić

UDK/UDC 616.12-008.331.1-053.2-085

DESKRIPTORJI: hipertenzija-terapija z zdravili, antihipertenzivna zdravila, otrok

IZVLEČEK – *Vodenje hipertenzije je praviloma stopenjsko. V začetku poskušamo z nemedikamentoznim zdravljenjem, če bolnik nima tako visokega tlaka (z ali brez sekundarnih okvar tarčnih organov), da je odlašanje z medikamentozno terapijo škodljivo. Zdravnik, ki odredi antihipertenzivno medikamentozno terapijo, mora dobro poznati arzenal razpoložljivih zdravil in tudi njihove nezaželene učinke. Poleg stopenjske sheme zdravljenja arterijske hipertenzije poznamo še svobodnejši pristop. Izbor osnovnega zdravila določajo vzrok, višina arterijske hipertenzije, spol, starost in rasa.*

Vodenje otrok s hipertenzivno krizo je posebno področje terapije, ki ga izvajajo v bolnišnicah.

THE BASICS OF THE ANTIHYPERTENSION TREATMENT OF CHILDREN

DESCRIPTORS: hypertension-drug therapy, antihypertensive agents, child

ABSTRACT – *The treatment of hypertension is by rule gradual. In the beginning, the use of drugs is avoided, unless the patient's hypertension is so severe (with or without consequences on target organs), that any delay in drug treatment would be noxiuos. The doctor prescribing antihypertensive therapy should be familiar with the arsenal of the available drugs and also their unwanted side effects. Besides gradual scheme of the treatment, sometimes a freer approach is also used. The choice of the basic drug is determined by the cause, severity of arterial hypertension, sex, age and race.*

The treatment of children with hypertensive crisis is a specific therapeutic measure, carried out in hospitals.

Cilj antihipertenzivnega zdravljenja je znižanje sistoličnega in diastoličnega tlaka pod P 95 za starost in spol, oziroma na 140/90 mmHg ali manj pri otrocih nad 13 let starosti.

Namesto izraza »zdravljenje hipertenzije« danes raje uporabljamo kompleksnejši izraz »vodenje hipertenzije«, ki obsega poleg zdravljenja z zdravili še vrsto ukrepov, ki ne sodijo v področje farmakoterapije, vendar pomenijo praviloma prvo stopnjo našega ukrepanja v vodenju otrok s hipertenzijo.

Odločitev za zdravljenje z zdravili zahteva tehten premislek. Otroci z blago, zmerno in hudo hipertenzijo, ki jo potrdimo z večkratnim merjenjem krvnega tlaka, vsekakor potrebujejo tudi zdravila. Za takšno zdravljenje se zlahka odločimo pri hudi, ogrožujoči hipertenziji; bistveno težja pa je odločitev o nujnosti uvedbe zdravil pri otrocih z visoko normalnim krvnim tlakom. Konstantnost zvišanega krvnega tlaka, spremembe na tarčnih organih (hipertrofija levega srčnega prekata, spremembe na očesnem ozadju), družinska anamneza o zgodnjih zapletih pri družinskih članih s hipertenzijo) so dejavniki, ki narekujejo zdravljenje z zdravili. Pri odločitvi pa nikakor ne smemo zanemariti stranskih učinkov običajno dolgotrajnega zdravljenja. Zdravila s periferno ali centralno antiadrenergično aktivnostjo lahko povzročijo pri otroku spremembe vedenja ali mišljenja. Znan je vpliv diuretičnega zdravljenja na metabolizem glukoze ali diuretikov in beta-blokatorjev na metabolizem lipidov. Zlasti v prvem in drugem desetletju življenja mora biti

Asist. Mojca Čavić, dr. med., Univerzitetna pediatrična klinika, Vrazov trg 2, 61000 Ljubljana

potrebnost uvedbe zdravil zares dobro argumentirana, saj se prav lahko zgodi, da jih bo bolnik prejemal še nekaj naslednjih desetletij.

Zdravila, ki so na razpolago za vodenje hipertenzije

Po mestu prijemališča jih delimo na več skupin. Vsa lahko uporabljamo tudi pri otrocih, vendar so nekatera med njimi primernejša in so zato izbirna zdravila.

Centralno delujoči antiadrenergiki. V to skupino spadata *klonidin,* ki spodbuja alfa-receptorje v osrednjem živčevju, in *metildopa.* Po načinu delovanja bi sem lahko šteli tudi gvanfacin in druge. Njihov centralni učinek (= redukcija eferentne simpatične aktivnosti) je pomembnejši od perifernega delovanja.

Beta-adrenergični blokatorji. Najbolj znan je *propranolol,* ki spada med zdravila prvega reda. Le-ta in kardioselektivni beta-blokatorji so izbirna zdravila za otroško obdobje. Pri astmatikih moramo beta-adrenergične blokatorje uporabljati zelo previdno.

Alfa-adrenergični blokatorji. Najpomembnejši predstavnik je *fenoksibenzamin,* ki je indiciran pri otrocih z zvišanimi kateholamini. *Prazosin* je primeren za zdravljenje hipertenzije, ker ne poveča frekvence srčnega utripa, pač pa poveča srčni »output«. *Labetalol* ima lastnosti alfa- in beta-adrenergičnega blokatorja, zato je primeren tudi v urgentnih stanjih (= hipertenzivna kriza), ko ga uporabljamo parenteralno.

Vazodilatatorji. V to obsežno skupino zdravil sodijo *hidralazin, minoksidil, diazoksid, natrijev nitroprusid.*

Dihidralazin je zdravilo za oralno uporabo in ga danes uporabljamo predvsem v kombinacijah. V urgentnih stanjih se odločamo za *natrijev nitroprusid,* ki pa, dan parenteralno, zahteva skrben nadzor bolnika, zato je primeren le za bolnišnično uporabo. *Diazoksid* dajemo v injekciji bolus. Povzroči lahko resno hipotenzijo, zato je pri uporabi prav tako potreben stalen nadzor bolnika.

Kalcijevi antagonisti znižujejo tonus arteriol tako, da preprečijo vstop kalcija v celice gladke muskulature arteriol. *Nifedipin* se je v tej skupini uspešno uveljavil kot učinkovito zdravilo v otroškem obdobju. Nekateri pa ga, zaradi lastnosti, da se naglo resorbira sublingvalno, uporabljajo tudi v urgentnih stanjih.

Blokatorji sistema renin-angiotenzin (inhibitorji ACE konvertaze). *Kaptopril* in *enalapril* sta zlasti uspešna v stanjih hiperreninemije. Kaptopril se vse bolj uveljavlja tudi kot zdravilo prvega reda v zdravljenju primarne hipertenzije.

Diuretiki. *Tiazidni* diuretiki so uporabni pri blagi in zmerni pa tudi hudi hipertenziji. Diuretiki Henlejeve zanke, katerih najpomembnejši predstavnik je *furosemid,* so idealni v stanjih hipervolemije, uporabljamo pa jih tudi v kombinaciji z vazodilatatorji, ki povzročajo zadrževanje soli in tekočine.

Spironolakton je diuretik distalnega tubula in pomemben varčevalec kalija pri hipersekreciji mineralokortikoidov. Zaradi stranskih učinkov so ganglijski blokatorji, postganglijski adrenergični blokatorji in rezerpin kontraindicirani pri otrocih.

Primarna arterijska hipertenzija

Čeprav trenutno nobeno priporočeno zdravilo nima izrazite prednosti ali specifičnosti v zdravljenju primarne hipertenzije pri otrocih in adolescentih, je

stopenjsko uvajanje zdravljenja vendarle tradicionalno in uporabno tudi zanje. Zdravljenje ponavadi začnemo z nizkim odmerkom monoterapije, dozo zvišujemo, dokler ne dosežemo znižanja tlaka pod P 90 ali dokler se ne pojavijo stranski učinki.

Druga stopnja zdravljenja pomeni zamenjavo že uvedenega zdravila (če so izraziti stranski učinki) ali dodatek novega zdravila. Če kljub kombinaciji dveh zdravil ni zaželenega učinka, moramo preveriti diagnozo (možnost sekundarne hipertenzije) oziroma otroka napotiti v bolnišnico zaradi morebitne uvedbe še tretjega zdravila ali drugačne sheme zdravljenja. Splošno priporočilo je, da začnemo z diuretikom (tiazidnim) ali beta-adrenergičnim blokatorjem.

Pri diabetikih in astmatikih zdravljenje ponavadi začnemo s kalcijevimi antagonisti ali ACE inhibitorji. Pri adolescentih s hiperkinetično obliko arterijske hipertenzije je primerneje začeti z beta-blokatorji zaradi običajne tahikardije. (Zanimivo je, da se črna rasa slabše odziva na beta-blokator in se tudi pri njih diuretik uspešneje obnese kot prva stopnja zdravljenja.)

Pri otrocih s kroničnimi ledvičnimi obolenji in arterijsko hipertenzijo je namen antihipertenzivnega zdravljenja ob znižanju tlaka tudi ohranjanje globalne ledvične funkcije. Ponavadi je potrebno kombinirano zdravljenje. Praviloma se odločamo za tiazidni diuretik, saj morebitno izgubo kalija lahko nadomestimo s kalijevimi preparati. Če ugotovimo ledvično insuficienco, ne svetujemo diuretikov, ki varčujejo kalij, zaradi njihovih stranskih učinkov. Diuretiki Henlejeve zanke naj bi bili praviloma prihranjeni za bolnike z vsaj 50% zmanjšanjem ledvične funkcije (klirens EDTA).

Deklicam v adolescenci, ki morda jemljejo kontracepcijske tablete in imajo tudi arterijsko hipertenzijo, priporočimo prekinitev takšne zaščite in uporabo alternativnih metod.

Trankvilizanti in sedativi niso zdavila za primarno antihipertenzivno zdravljenje, nujno pa moramo upoštevati možnost interakcije z antihipertenzivi, če otrok iz kakih drugih razlogov dobiva tudi sedativ.

Stopenjsko zdravljenje ima še vedno veliko zagovornikov. Nekateri avtorji (Rascher, Gruskin) zagovarjajo uporabo *ali* diuretika *ali* beta-blokatorja. Drugi pa za začetno zdravljenje priporočajo inhibitorje ACE oziroma kalcijeve antagoniste. Vsi beta-blokatorji niso enako učinkoviti, zato lahko izbiro individualno prilagodimo.

Shema stopenjskega zdravljenja arterijske hipertenzije

I. stopnja: tiazidni diuretik *ali* beta-blokator *ali* ACE inhibitor *ali* kalcijev antagonist. Furosemid uporabljamo pri pomembnem (50%) zmanjšanju globalne ledvične funkcije.

II. stopnja: kombinacija zdravil iz prve skupine.

III. stopnja: PREVERI DIAGNOZO!
dihidralazin
alfa-metildopa
klonidin
kaptopril
minoksidil

Izjemoma se za stopenjsko uvedbo zdravljenja ne odločamo pri dojenčkih, kjer hipertenzija pogosto ni edini problem, ampak je združen še z vrsto drugih bolezni. Pri visoki sistolični in diastolični arterijski hipertenziji je kot začetno zdravilo primeren dihidralazin, pri trdovratnih oblikah arterijske hipertenzije pa kaptopril, še zlasti če je hipertenzija v zvezi s kateteriziranjem umbilikalne vene.

Tab. 1. Generična imena zdravil in odmerki zdravil za zdravljenje blage, zmerne in hude arterijske hipertenzije.

	Oralna doza		
Zdravilo	začetna na kg/dan	maksimalna na kg/dan	Opomba
propranolol	1–2 mg	10–12 mg	beta blokator
dihidralazin	1–2 mg	8 mg	vazodilatator
prazosin	0,05–0,1 mg	0,4 mg	alfa-blokator
kaptopril	0,3 mg	5 mg	inhibitor ACE
dojenčki	0,15 mg	1,5 mg	konvertaze
minoksidil	0,1–0,2 mg	1–2 mg	vazodilatator, zdravilo II. reda
atenolol	1 mg	2 mg	beta-blokator
nifedipin	0,25 mg	1 mg	kalcijev antagonist
hidroklorotiazid	10 mg	40 mg	diuretik
furosemid	0,5–1 mg	15 mg	diuretik Henlejeve zanke, izbirno zdravilo pri GFRza 50%
spironolakton	1 mg	3 mg	antagonist aldosterona, npr. pri hiperaldosteronizmu
fenoksibenzamin	1 mg	4 mg	alfa-blokator pri feokromocitomu

Za stopenjsko zdravljenje se ne odločamo pri akutno nastalih hipertenzijah (akutni glomerulonefritis, hemolitično-uremični sindrom, obsežne opekline, hipertenzivna kriza), ki zahtevajo takojšnje ukrepanje. V teh primerih so diazoksid ali natrijev nitroprusid ali dihidralazin zdravilo izbire.

Sekundarna arterijska hipertenzija

Zdravljenje sekundarne arterijske hipertenzije je ponavadi vzročno. Stopnja hipertenzije je pomemben dejavnik pri odločitvi za interventni poseg. Koarktacija aorte, feokromocitom in velik del renovaskularnih oblik hipertenzije zahtevajo kirurško zdravljenje. Stenozo ledvične arterije ali ledvično anevrizmo je mogoče uspešno obvladati z različnimi postopki revaskularizacije od perkutane translumenske angioplastike do avtotransplantacije ledvičnih žil ali vse ledvice.

Praktična priporočila za vodenje arterijske hipertenzije

Visoko normalen krvni tlak (povprečen diastolični tlak in povprečen sistolični tlak nad P 90 in pod P 95).

Vodenje otroka z visoko normalnim krvnim tlakom po navadi ne zahteva uvedbe zdravil, temveč le nefarmakološke ukrepe. Zmerno zmanjšanje vnosa soli

in nadzor čezmerne telesne teže ter redna, zmerna telesna aktivnost ponavadi zadoščajo. Poleg splošnih ukrepov moramo bolnika naučiti živeti z boleznijo in mu redno kontrolirati krvni tlak (doma?).

Blaga arterijska hipertenzija (povprečen sistolični in diastolični pritisk pod P 99).

Ponavadi je poleg že naštetih splošnih priporočil o načinu življenja potrebno tudi zdravljenje z zdravili. Če izvzamemo otroke z dokazanim feokromocitomom in s povišanim izločanjem mineralokortikoidov, preostali otroci s hipertenzijo praviloma dobro reagirajo na kombinacijo diuretika in beta-blokatorja.

Če omenjena kombinacija ni uspešna, svetujemo posvet s pediatričnim nefrologom.

Huda arterijska hipertenzija (sistolični in diastolični tlak nad P 99). Pri otrocih z visoko hipertenzijo je medikamentozno zdravljenje nujno, seveda priporočamo tudi vse nefarmakološke prijeme. Če monoterapija ali kombinacija diuretika in beta-blokatorja ni uspešna, velja dodati še tretje zdravilo, ki je običajno vazodilatator.

Hipertenzivna kriza

Vodenje otroka s hipertenzivno krizo je zahtevno in zahteva takojšnje ukrepe. Zaradi parenteralnega dajanja zdravil in nujnega skrbnega nadzora bolnika je ponavadi potrebna napotitev v bolnišnico. Kot prvi ukrep v dispanzerju je morda smiselno dajati *nifedipin* per os (1 kapsulo Adalata pod jezik), če je to seveda izvedljivo glede na otrokovo starost in splošno stanje.

Ukinitev zdravljenja

Če smo na katerikoli opisani način dosegli normalizacijo krvnega tlaka in je ta, sprva ob tedenskih, nato pa mesečnih kontrolnih merjenjih urejen, skušamo zdravljenje prilagoditi ali odmerek zdravil vsaj zmanjšati (po enem ali dveh letih zdravljenja). V izjemno redkih primerih zdravljenje celo ukinemo, če ne pride do zvišanja tlaka. Če ob kontrolnih pregledih ugotovimo, da tlak ponovno narašča, nadaljujemo z enakim zdravljenjem kot pred ukinitvijo, če pa bolnik ostane normotenziven, ga le skrbno nadzorujemo.