

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL

Katarzyna Jobs

Received: 02.09.2009

Accepted: 08.09.2009

Published: 30.09.2009

Aktualne zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego u dzieci i młodzieży (część druga – leczenie)

Actual recommendations on diagnosis and treatment of high blood pressure in children and adolescents (part two – therapy)

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Correspondence to: Katarzyna Jobs, ul. Żelazna 82/84 m. 15, 00-894 Warszawa, tel.: 0 604 410 304, e-mail: kjobs@wim.mil.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Celem przyjętego w przypadku rozpoznanego nadciśnienia tętniczego postępowania jest nie tylko obniżenie jego wartości, ale przede wszystkim prewencja powikłań narządowych i związanych z nimi czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Biorąc pod uwagę wczesny początek choroby i długość jej trwania u dzieci i młodzieży, można przypuszczać, że ryzyko to jest większe niż u chorych dorosłych, jakkolwiek brak jest długofalowych badań. Zasady postępowania farmakologicznego i nefarmakologicznego są analogiczne do używanych przez internistów. U wszystkich chorych podstawę leczenia powinna stanowić modyfikacja diety i stylu życia. W momencie pojawienia się wskazań do włączenia farmakoterapii należy stosować zasady takie same jak u dorosłych, pamiętając, że jak dotychczas nie dysponujemy danymi na temat wpływu długotrwałego leczenia na wzrost i rozwój dzieci. Do leczenia zostało dopuszczonych pięć grup leków: inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora AT_1 , β -adrenolityki, blokery kanału wapniowego i leki moczopędne. Dla bezpieczeństwa terapii w pediatrii częściej sięgamy po leki z długą historią stosowania, o określonych w badaniach *evidence-based medicine* bezpieczeństwie i skuteczności. Pediatrizy z oczywistych względów dłużej będą czekać na możliwość zastosowania w terapii nowych preparatów, takich jak bezpośredni inhibitor reniny, swoiści antagoniści receptora aldosteronowego czy szczepionka przeciwko nadciśnieniu.

Słowa kluczowe: nadciśnienie, dzieci, młodzież, terapia nefarmakologiczna, terapia farmakologiczna

Summary

The aim of therapy in case of arterial hypertension is not only lowering blood pressure, but first of all, diminishing cardiovascular morbidity and mortality. Cardiovascular risk factors probably are greater in children than in adults, as the disease starts early and lasts longer. Rules of pharmacologic and nonpharmacologic therapy are similar to those used in internal medicine. In all patients therapeutic lifestyle changes should establish the base of treatment. In the moment when indications for antihypertensive drug therapy appear paediatricians use the same pattern as accepted in internal medicine. Still we should remember that no data are available on the long-term effects of antihypertensive drugs on growth and development. Acceptable drug classes for use in children include ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers, β -blockers, calcium channel blockers and diuretics. Some drugs have a long history of safety and efficacy and these drugs remain appropriate for paediatric use. It will take longer for paediatricians to have opportunity for use of new therapeutic tools as direct renin inhibitors, new inhibitors of aldosterone receptor or angiotensin immunotherapeutic vaccine.

Key words: hypertension, children, adolescents, nonpharmacologic therapy, pharmacologic therapy

CEL I STRATEGIA POSTĘPOWANIA

Celem przyjętego postępowania w przypadku rozpoznanego nadciśnienia tętniczego jest nie tylko obniżenie jego wartości, ale przede wszystkim prewencja powikłań narządowych i związanych z nimi czynników ryzyka sercowo-naczyniowego⁽¹⁻⁴⁾. W populacji dorosłych istnieje udokumentowana zależność między wysokością ciśnienia, czynnikami ryzyka a chorobowością i śmiertelnością⁽⁴⁾. Niestety brak jest podobnych badań populacyjnych u dzieci i młodzieży. Wśród dzieci z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek powikłania sercowo-naczyniowe stanowią 40% przyczyn zgonów, a ryzyko jest 700 razy wyższe niż u zdrowych rówieśników⁽⁵⁾. Można przypuszczać, iż odległe ryzyko sercowo-naczyniowe w przypadku młodych chorych z nadciśnieniem jest co najmniej takie samo jak u dorosłych. Biorąc pod uwagę wczesny początek choroby i długość jej trwania, można też wysunąć przypuszczenie, że ryzyko to może być większe. Zanim zostaną stworzone, oparte na twardych dowodach, ewentualne odrębne zasady postępowania, aktualnie przyjęto wśród pediatrów stosowanie zasad analogicznych do używanych w przypadku dorosłych⁽²⁾. Wyniki wieloletnich obserwacji ujawniły, że ryzyko zgonu z powodu choroby wieńcowej lub udaru zaczyna wzrastać, gdy ciśnienie tętnicze przekracza 115/75 mm Hg, i podwaja się z każdymi 20 mm Hg ciśnienia skurczowego i 10 mm Hg rozkurczowego⁽⁶⁾. Należy dążyć do obniżenia wartości ciśnienia do prawidłowych lub najniższych, jakie można osiągnąć, nie zmniejszając jakości życia^(2,3).

POSTĘPOWANIE
NIEFARMAKOLOGICZNE

U wszystkich chorych podstawę postępowania powinna stanowić modyfikacja stylu życia. Obejmuje ona normalizację masy ciała u osób z nadwagą i otyłością,

ograniczenie spożycia soli kuchennej, zaprzestanie palenia tytoniu i nadużywania alkoholu, zwiększenie aktywności fizycznej oraz modyfikację diety, tak aby zwiększyć spożycie warzyw i owoców, a ograniczyć spożycie tłuszczów, szczególnie zwierzęcych⁽¹⁻³⁾.

Normalizacja masy ciała, jakkolwiek trudna do osiągnięcia, ma istotne znaczenie przy obniżaniu wartości ciśnienia. Autorzy czwartego raportu Task Force zalecają stosowanie programu edukacji rodzinnej. Wysiłek należy włożyć w przekonanie pacjenta i jego rodziny, aby ograniczyć ilość czasu spędzanego statycznie podczas oglądania telewizji lub grania na komputerze na rzecz regularnego wysiłku fizycznego, obejmującego trwające co najmniej 30-60 minut dziennie zajęcia aerobowe⁽³⁾. Osoby z nadciśnieniem bez uszkodzenia narządowego lub współistniejącej choroby serca nie powinny ograniczać aktywności fizycznej i mogą uprawiać sport. Wyjątek stanowią dyscypliny wymagające znacznego wysiłku izometrycznego⁽²⁾.

Zmiany w diecie należy zacząć od prób zmniejszenia spożywanych porcji, rezygnacji ze słodkich przekąsek, zwiększenia spożycia świeżych warzyw i owoców, a także regularności posiłków. Dzień należy zaczynać od „zdrowego” śniadania⁽³⁾.

Zalecane dla dzieci normy spożycia sodu to 1,2 g dziennie dla 4-8-latków i 1,5 g na dzień dla starszych⁽³⁾.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Wskazania do leczenia farmakologicznego pojawiają się u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem wtórnym, u których niemożliwe lub czasowo niemożliwe jest leczenie przyczynowe, co obejmuje także tych pacjentów, u których nadciśnienie uległo utrwaleniu. Ponadto o leczeniu takim należy myśleć przy braku zadowalającego efektu leczenia niefarmakologicznego u wszystkich chorych⁽¹⁻⁴⁾. U młodych pacjentów nadciśnienie pierwotne uważane jest za łagodną formę choroby, jednak praktyka nie

Czynniki ryzyka	Subkliniczne uszkodzenia narządowe	Choroby układu sercowo-naczyniowego lub nerek
Wartości ciśnienia	Przerost lewej komory serca w EKG lub ECHO	Choroba naczyniowa mózgu
Wiek: M>55. r.ż. K>65. r.ż.	Kompleks intima-media tętnicy szyjnej >90. centyla	Choroba serca (zawał, choroba wieńcowa)
Palenie tytoniu	Nieznaczne podwyższenie stężenia kreatyniny	Choroba nerek; białkomocz >300 mg/24 h; nefropatia cukrzycowa; niewydolność nerek
Zaburzenia lipidowe	Niski szacowany klirens kreatyniny (<60 ml/min)	Choroba naczyń obwodowych
Przedwczesne choroby sercowo-naczyniowe w rodzinie (M<55. r.ż., K<65. r.ż.)	Mikroalbuminuria 30-300 mg/24 h	Zaawansowana retinopatia
Otyłość brzuszna (obwód pasa: M>102 cm, K>88 cm)	Wskaźnik kostka-ramię <0,9	
Glukoza na czczo 100-124 mg/dl (5,6-6,8 mmol/l)		
Ciepłota tętna >55 mm Hg u osób po 65. r.ż.		

Tabela 1. Czynniki ryzyka, subkliniczne uszkodzenia narządowe oraz choroby uwzględniane w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego (za: Grodzicki i wsp.⁽⁴⁾)

Czynniki ryzyka	Ciśnienie prawidłowe	RR wysokie prawidłowe	Nadciśnienie I stopnia	Nadciśnienie II stopnia	Nadciśnienie III stopnia
Brak	Przeciętne	Przeciętne	Niskie	Umiarkowane	Wysokie
1-2 czynniki ryzyka	Niskie	Niskie	Umiarkowane	Umiarkowane	Bardzo wysokie
≥3 czynniki ryzyka; zespół metaboliczny; cukrzyca; uszkodzenie narządowe	Umiarkowane	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Bardzo wysokie
Choroby układu sercowo-naczyniowego; choroby nerek	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie	Bardzo wysokie

Tabela 2. Stratyfikacja ryzyka sercowo-naczyniowego (za: Grodzicki i wsp.⁽⁴⁾)

zawsze potwierdza tę zasadę. Reguły włączania terapii można przejść – z pewnymi modyfikacjami – z diagramów stosowanych u dorosłych^(1,4) (tabela 3).

Leczenie farmakologiczne powinno zaczynać się od monoterapii, najlepiej stosowanej w jednej dawce dobowej, co poprawia współpracę pacjenta z lekarzem w zakresie stosowania się do zaleceń (*compliance*)⁽³⁾. Jednak coraz częściej pojawiają się dowody, że u większości chorych, z wyjątkiem osób młodych z nieznacznie podwyższonym ciśnieniem, dla zapewnienia dobrej kontroli ciśnienia należy stosować leczenie skojarzone co najmniej dwoma lekami hipotensyjnymi⁽⁶⁾. Powinno się łączyć leki o różnym mechanizmie działania.

Do dobrze tolerowanych i skutecznych skojarzeń leków należą:

- ACEI i antagonisty wapnia;
- ACEI i diuretyki tiazydowe;
- ARB i diuretyki tiazydowe;
- antagonisty wapnia i ARB;
- antagonisty wapnia i diuretyki tiazydowe;
- β-adrenolityk i antagonisty wapnia (pochodna dihidropirydyny).

Pamiętać powinniśmy wreszcie, że w przypadku dzieci i młodzieży nie dysponujemy danymi na temat wpływu długotrwałego leczenia lekami hipotensyjnymi na wzrost i rozwój pacjentów. Decyzja o podjęciu leczenia musi więc być szczególnie wyważona.

Docelowe wartości ciśnienia tętniczego powinny być obniżone do <95. percentyla, z wyjątkiem przypadków

szczególnych (przewlekła choroba nerek, cukrzyca, powikłania narządowe), gdzie pożądany zakres ciśnień powinien wynosić <90. percentyla^(2,3).

Do leczenia u dzieci i młodzieży zostało dopuszczonych jak dotąd pięć grup leków: inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), antagoniści receptora AT₁, β-adrenolityki, blokery kanału wapniowego i leki moczopędne^(2,3). Dla bezpieczeństwa terapii częściej w pediatrii sięgamy po leki z długą historią stosowania, o określonym w badaniach *evidence-based medicine* bezpieczeństwie i skuteczności. Za takie uważa się β-blokery i diuretyki tiazydowe⁽³⁾. Wybór inhibitora ACE lub antagonisty receptora AT₁ jest wskazany u pacjentów z cukrzycą i mikroalbuminurią lub chorobą nerek przebiegającą z białkomoczem. Z kolei u pacjentów z migrenowymi bólami głowy wskazane są β-blokery lub blokery kanału wapniowego.

Leczenie należy zaczynać od najmniejszej dawki pojedynczego leku, zwiększając ją aż do osiągnięcia zakładanego celu lub pojawienia się efektów ubocznych. Wówczas należy dołączyć drugi lek o innym punkcie uchwytu⁽³⁾.

Nadciśnieniowe stany nagłe (*emergencies*) u dzieci obejmują zwykle objawowe nadciśnienie z wartościami >99. percentyla, towarzysząc im objawy encefalopatii, najczęściej pod postacią drgawek. Leczeniem z wyboru jest tu podanie leków drogą dożylną i dążenie do obniżenia wartości ciśnienia o ≤25% w ciągu pierwszych 8 godzin, a następnie stopniowa normalizacja w ciągu 26–48 godzin^(2,3). Stany pilne, którym to terminem określamy zespół znacznego wzrostu ciśnienia tętniczego przebiegający

Wartość RR	RR wysokie prawidłowe	Nadciśnienie I stopnia	Nadciśnienie II stopnia	Nadciśnienie III stopnia
Sytuacja kliniczna	Postępowanie			
Brak czynników ryzyka	Bez interwencji	Modyfikacja stylu życia przez 3 miesiące; RR>95. centyla – farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia przez 1 miesiąc; RR>95. centyla – farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia
1-2 czynniki ryzyka	Modyfikacja stylu życia			
≥3 czynniki ryzyka; zespół metaboliczny; uszkodzenia narządowe	Modyfikacja stylu życia przez 3 miesiące; RR>90. centyla – farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia przez 1 miesiąc; RR>95. centyla – farmakoterapia	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia	
Jawna choroba układu sercowo-naczyniowego; choroby nerek; cukrzyca	Modyfikacja stylu życia + farmakoterapia			

Tabela 3. Zasady wdrażania leczenia (za: Grodzicki i wsp.⁽⁴⁾)

Klasa	Lek	Dawka
Diuretyki	Hydrochlorotiazyd	Początkowa: 1 mg/kg/dobę 1 × dziennie Maks.: 3 mg/kg/dobę do 50 mg dziennie
	Spironolakton	Początkowa: 1 mg/kg/dobę 1-2 × dziennie Maks.: 3,3 mg/kg/dobę do 100 mg dziennie
	Furosemid	Początkowa: 0,5-2 mg/kg/dawkę 1-2 × dziennie Maks.: 6 mg/kg/dobę
ACE I	Kaptopryl	Początkowa: 0,3-0,5 mg/kg/dawkę 3 × dziennie Maks.: 6 mg/kg/dobę
	Enalapryl	Początkowa: 0,08 mg/kg/dobę do 5 mg dziennie, 1-2 × dziennie Maks.: 0,6 mg/kg/dobę do 40 mg dziennie
ARB	Losartan	Początkowa: 0,7 mg/kg/dobę do 50 mg dziennie, 1 × dziennie Maks.: 1,4 mg/kg/dobę do 100 mg dziennie
α- i β-bloker	Labetalol	Początkowa: 1-3 mg/kg/dobę 2 × dziennie Maks.: 10-12 mg/kg/dobę do 1200 mg dziennie
β-bloker	Atenolol	Początkowa: 0,5-1,0 mg/kg/dobę 1-2 × dziennie Maks.: 2 mg/kg/dobę do 100 mg dziennie
	Bisoprolol	Początkowa: 2,5 mg/dobę 1 × dziennie Maks.: 10 mg dziennie
Bloker kanału wapniowego	Amlodypina	Dzieci 6.-17. r.ż.: 2,5-5 mg 1 × dziennie

Tabela 4. Dawkowanie wybranych leków hipotensyjnych stosowanych u dzieci w wieku 1-17 lat (według: *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*⁽³⁾)

z uszkodzeniem naczyń, lub – według innej nomenklatury – faza przyspieszona nadciśnienia (*urgencies*) charakteryzują się nieco mniej burzliwymi objawami, takimi jak silny ból głowy lub wymioty, mogą być leczone lekami dożylnymi lub doustnymi, zależnie od prezentowanych przez dziecko objawów⁽²⁻⁴⁾.

Z pełną listą leków hipotensyjnych dopuszczonych do stosowania u dzieci wraz z tabelą dotyczącą dawkowania można się zapoznać na stronie internetowej czasopisma „Pediatrics” pod adresem <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/2/S2/555>⁽³⁾. Zainteresowanych można odesłać także do stosownego rozdziału w monografii *Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży* pod redakcją Wyszyńskiej i Litwina⁽²⁾. Tabela 4 prezentuje dawki wybranych leków z każdej grupy, a tabela 5 dawki wybranych leków stosowanych w stanach nagłych, zgodnie z ich dostępnością na polskim rynku. Na rys. 1 przedstawiono sposób postępowania w szczególnej grupie chorych, czyli u osób z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym⁽⁷⁾.

PRZYSZŁOŚĆ LECZENIA NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Jak wspomniano powyżej, ze zrozumiałych ogólnie względów nowe sposoby leczenia najpóźniej znajdują zastosowanie w grupie dzieci i młodzieży. Niemniej ostatnio czynione są pewne wysiłki, aby nowe i atrakcyjne leki oraz sposoby leczenia były szybciej niż dotychczas dostępne dla pediatrów.

Od lat używane przez internistów diuretyki tiazydopodobne (indapamid) i agoniści receptorów imidazolowych (moksonidyna) nie zostały oficjalnie zaaprobowane w leczeniu dzieci⁽²⁾.

Do leków ostatnio wprowadzonych i budzących duże nadzieje na poprawę terapii hipotensyjnej należy pierwszy skuteczny, bezpośredni inhibitor reniny – aliskiren. Jest on skuteczny zarówno w obniżaniu ciśnienia tętniczego, jak i działaniu ochronnym na narządy. Stosowany równocześnie z antagonistami receptora angiotensyny zwiększa ich działanie hipotensyjne, czego

Lek	Klasa	Dawka	Droga podania
Labetalol	α- i β-bloker	Bolus: 0,2-1 mg/kg/dawkę do 40 mg/dawkę Wlew i.v.: 0,25-3 mg/kg/godzinę	i.v. bolus lub stały wlew
Nikardypina	Bloker kanału wapniowego	1-3 µg/kg/minutę	Stały wlew i.v.
Nitroprusyd sodu	Wazodylator	0,53-10 µg/kg/minutę	Stały wlew i.v.
Minoksydyl	Wazodylator	0,1-0,2 mg/kg/dawkę	Doustnie

Tabela 5. Wybrane leki hipotensyjne stosowane w stanach nagłych u dzieci w wieku 1-17 lat (według: *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*⁽³⁾)

nie udało się uzyskać przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów tego receptora i blokerów konwertazy.

Kolejna grupa leków o obiecujących efektach w terapii nadciśnienia to swoiści antagoniści receptora aldosteronowego (SARA). Znany od dawna spironolakton wywołuje dużo działań niepożądanych, których pozbawiony jest nowy lek z tej grupy – eplerenon. Nie wpływa on na gospodarkę hormonalną osi przysadka-gonady, nie wykazuje więc działania proestrogennego i antyandrogennego. Wykazuje natomiast poza działaniem hipotensyjnym także działanie nefroprotektoryjne⁽⁸⁾.

Obiecujące w fazie eksperymentalnej próby zastosowania inhibitorów wazopeptydaz (omapatrylat) nie sprawdziły się jak dotąd klinicznie. Leki były podobnie skuteczne do inhibitorów konwertazy, ale powodowały występowanie obrzęku naczynioruchowego.

W fazie eksperymentu znajdują się na razie próby stworzenia szczepionki przeciwko nadciśnieniu, czyli immunizacji przeciwko składowym układowi RAA (renina – angiotensyna

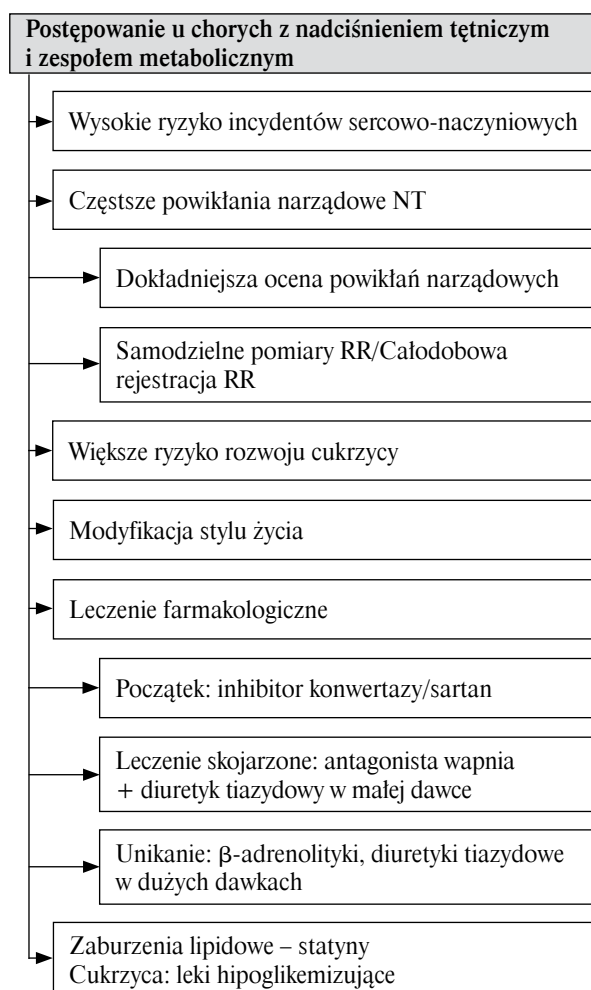
– aldosteron), a terapia genowa i próby wykorzystania drugiego enzymu konwertującego (ACE2), którego wpływ wyraża się rozszerzeniem naczyń oraz powoduje efekt hipotensyjny, pozostają w fazie projektowania⁽⁸⁾.

W celu poprawienia komfortu leczenia, co jest czynnikiem sprzyjającym stosowaniu się do zaleceń lekarskich, wprowadzono preparaty hipotensyjne łączone, z zastosowaniem środków addytywnych lub działających synergistycznie. Często umożliwiają one stosowanie mniejszych dawek niż stosowane w pojedynczych preparatach^(4,6). Na razie nie istnieją jednak tego typu leki, których moglibyśmy używać w pediatrii.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Gryglewska B., Grodzicki T.: Co wnoszą do praktyki klinicznej nowe zalecenia postępowania w nadciśnieniu Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce? *Terapia* 2008; 7-8: 11-16.
2. Wszyńska T., Litwin M.: Nadciśnienie tętnicze u dzieci i młodzieży. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents: The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114 (supl. 4th Report): 555-576.
4. Grodzicki T., Gryglewska B., Tomasik T., Windak A.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2008 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12 supl. C: C3-C30.
5. Lilien M.R., Groothoff J.W.: Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat. Rev. Nephrol.* 2009; 5: 229-235.
6. Widecka K.: Terapia skojarzona nadciśnienia tętniczego w świetle nowych wytycznych ESH/ESC 2007 – które połączenia są najlepsze? *Przewodnik Lekarza* 2008; 11: 10-20.
7. Januszewicz W., Januszewicz A., Prejbisz A.: Leczenie nadciśnienia tętniczego u chorych z zespołem metabolicznym w świetle nowych wytycznych i dużych badań klinicznych. *Terapia* 2008; 7-8: 43-46.
8. Materek I., Kapusta P., Moczulski D.: Szczepionka – przyszłość leczenia nadciśnienia tętniczego. *Terapia* 2008; 7-8: 71-74.



Rys. 1. Schemat postępowania u chorych z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym – zalecenia ESH/ESC z 2007 roku (za: Januszewicz i wsp.⁽⁷⁾)