

**Hrvatsko društvo za pedijatrijsku nefrologiju  
Hrvatsko društvo za pedijatrijsku kardiologiju**

**Europsko društvo za hipertenziju**

**Postupak kod  
visokog arterijskog tlaka  
u djece i adolescenata: preporuke  
Europskog društva za hipertenziju**



**Cjeloviti tekst**

Hrvatsko društvo za hipertenziju  
Prevedeno 2010.

**Hrvatsko društvo za pedijatrijsku nefrologiju  
Hrvatsko društvo za pedijatrijsku kardiologiju**

**Europsko društvo za hipertenziju**

**Postupak kod  
visokog arterijskog tlaka  
u djece i adolescenata: preporuke  
Europskog društva za hipertenziju**

**Cjeloviti tekst**

Hrvatsko društvo za hipertenziju  
Prevedeno 2010.

Postupak kod visokog arterijskog tlaka u djece i adolescenata: preporuke Europskog društva za hipertenziju

Cjeloviti tekst tiskan je u časopisu

Journal of Hypertension 2009;27:1719-1742

**Hrvatsko društvo za hipertenziju**

**Hrvatsko društvo za pedijatrijsku nefrologiju**

**Hrvatsko društvo za kardiologiju**

**Hrvatski prijevod pripremili su:**

Maja Batinica

Jasna Đelmiš

Vesna Herceg-Čavrak

Iva Palčić

Izdavač: Društvo za razvitak nefrologije “Prof. dr. Milovan Radonić”

Tisak: Interprint

Naklada: 700 primjeraka

**Uz ljubaznost i pomoć tvrtke Medikor**



## Uvodne napomene hrvatskom prijevodu smjernica

Arterijska hipertenzija u djece je još uvijek nedovoljno prepoznata. Prve smjernice za dijagnozu, terapiju i praćenje arterijske hipertenzije u djece Europskog društva za hipertenziju objavljene su u jesen 2009. godine, šest godina poslije objavljivanja prvih smjernica za odrasle. Dugogodišnjim bavljenjem problematikom povišenog arterijskog tlaka u djece svjesni smo činjenice da se on u djece premalo dijagnosticira. Razlog tome je s jedne strane u nedostatku čvrstih, na dokazima temeljenih kriterija za definiciju povišenog arterijskog tlaka u djece, kao i u rasprostranjenom mišljenju (čak i među zdravstvenim djelatnicima) da djeca nemaju povišeni arterijski tlak, a ako imaju da je sekundarno uvjetovan nekom bolešću. Podaci iz literature, a i naše iskustvo iz prakse govore nam o sve većoj učestalosti primarne hipertenzije u djece, naročito preadolescentne i adolescentne dobi, kada se približava učestalosti odraslih. Kako je hipertenzija u toj dobi asimptomatska i u većini slučajeva nema vidljivih posljedica na ciljnim organima, rijetko se otkriva.

Svjesni posljedica neliječene hipertenzije u dječjem i adolescentnom uzrastu, na kvalitetu života, pa i na preživljavanje u odrasloj dobi, odlučili smo kao članovi Hrvatskog društva za hipertenziju, Hrvatskog društva za pedijatrijsku nefrologiju i Hrvatskog društva za pedijatrijsku kardiologiju, te uz dopuštenje autora i predsjednika Europskog društva za hipertenziju prevesti ove smjernice na hrvatski jezik, kako bi ih približili svima koji se ovom problematikom bave, prvenstveno pedijatrima i liječnicima obiteljske medicine. Kao što i sami autori kažu u njima je još puno nedorečenosti i puno otvorenih pitanja i dilema. Ipak one predstavljaju dobar pokazatelj do kuda smo u ovom području stigli, a i putokaz za naše daljnje djelovanje.

Kako je ovaj posao obavljen volonterski, molimo da nam se ne zamjere gramatičke, jezične i tiskarske pogreške. Pri odabiru pojedinih termina vodili smo se hrvatskim prijevodom smjernica za odrasle iz 2007. I oni će u budućnosti biti predmet rasprave pa i izmjena. Sigurni smo da će ove preporuke olakšati otkrivanje hipertenzije u djece pri samim počecima aktivnim traženjem iste. Isto tako dobar su putokaz i oslonac pri odabiru terapije i praćenju njezinih učinaka. Naravno da taj zadatak ne mogu obaviti pedijatri sami, nego je za to neophodno potrebno sudjelovanje svih, od članova obitelji do svih sudionika javnog i društvenog života.

Zagreb, listopad 2010.

Prim. mr. sc. Jasna Đelmiš dr. med.  
Prim. mr. sc. Vesna Herceg-Čavrak dr. med.  
Mr. sc. Maja Batinica dr. med.  
Iva Palčić dr. med.



<b>Sadržaj</b>	
<b>1. Uvod i svrha</b>	<b>7</b>
<b>2. Definicija i klasifikacija hipertenzije</b>	<b>8</b>
<b>3. Dijagnostička procjena</b>	<b>9</b>
3.1. Mjerenje arterijskog tlaka	9
3.1.1. <i>Ordinacijski ili klinički arterijski tlak</i>	9
3.1.2. <i>Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka</i>	10
3.1.3. <i>Mjerenje arterijskog tlaka kod kuće</i>	11
3.1.4. <i>Hipertenzija bijelog ogrtača (ili izolirana ordinacijska) i prikrivena hipertenzija (ili izolirana hipertenzija izvan ordinacije)</i>	12
<b>4. Dijagnostički postupak i procjena</b>	<b>12</b>
4.1. <i>Procjena oštećenja ciljnih organa</i>	12
4.2. <i>Genska analiza</i>	15
<b>5. Preventivne mjere</b>	<b>15</b>
5.1. Stanja povezana s hipertenzijom	15
5.2. Postupci vezani za način života	16
<b>6. Dokazi za primjenu terapije</b>	<b>17</b>
6.1. Istraživanja temeljena na posrednim ciljevima	17
6.1.1. <i>Srce</i>	17
6.1.2. <i>Funkcija bubrega i bubrežna bolest</i>	17
6.2. Kada započeti antihipertenzivno liječenje	17
6.3. Ciljevi liječenja	18
6.3.1. <i>Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka u opće hipertenzivne populacije</i>	18
6.3.2. <i>Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka u bubrežnih bolesnika i dijabetičara</i>	18
6.3.3. <i>Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka mjerenog u ordinaciji i kontinuiranim 24-satnim mjerenjem</i>	19
<b>7. Terapijske strategije</b>	<b>19</b>
7.1. Promjene životnih navika	19
7.2.1. <i>Terapijske ograničenosti</i>	19
7.2.2. <i>Monoterapija</i>	19
7.2.3. <i>Beta-adrenergički blokatori</i>	20
7.2.4. <i>Antagonisti kalcija</i>	20
7.2.5. <i>Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima</i>	20
7.2.6. <i>Blokatori angiotenzinskih receptora</i>	20
7.2.7. <i>Drugi antihipertenzivni lijekovi</i>	20
7.2.8. <i>Kombinirana terapija</i>	21
<b>8. Terapijski pristup u posebnim stanjima</b>	<b>21</b>
8.1. Pridružene bolesti	21
8.1.1. <i>Kronična bubrežna bolest (KBB)</i>	21
8.1.2. <i>Dijabetička nefropatija</i>	22
8.1.3. <i>Šećerna bolest i metabolički sindrom</i>	22
8.1.4. <i>Srčano zatajenje</i>	22
8.1.5. <i>Sindrom opstruktivne apneje u snu (engl. Obstructive sleep apnea syndrome)</i>	22
8.2. <i>Hipertenzivne emergencije</i>	23

8.3. Rezistentna hipertenzija	23
<b>9. Liječenje pridruženih rizičnih čimbenika</b>	<b>23</b>
9.1. Antipemici	23
9.2. Kontrola glikemije	24
<b>10. Probir za sekundarne oblike hipertenzije</b>	<b>24</b>
<b>11. Dugotrajno praćenje</b>	<b>25</b>
<b>12. Buduća istraživanja</b>	<b>25</b>
<b>13. Provedba smjernica</b>	<b>25</b>
<b>Literatura</b>	<b>27</b>

## Postupak kod visokog arterijskog tlaka u djece i adolescenata: preporuke Europskog društva za hipertenziju

Empar Lurbe<sup>a,b</sup>, Renata Cifkova<sup>c</sup>, J. Kennedy Cruickshank<sup>d</sup>, Michael J. Dillon<sup>e</sup>, Isabel Ferreira<sup>f</sup>, Cecilia Invitti<sup>g</sup>, Tatiana Kuznetsova<sup>h</sup>, Stephane Laurent<sup>i</sup>, Giuseppe Mancina<sup>j</sup>, Francisco Morales-Olivas<sup>k</sup>, Wolfgang Rascher<sup>l</sup>, Josep Rendon<sup>b,m</sup>, Franz Schaefer<sup>n</sup>, Tomas Seeman<sup>o</sup>, George Stergiou<sup>p</sup>, Elke Wühl<sup>n</sup> i Alberto Zanchetti<sup>q</sup>

Hipertenzija u djece i adolescenata postaje zastupljenija u kardiovaskularnoj medicini, zahvaljujući napretku postignutom u pojedinim područjima patofiziološkog i kliničkog istraživanja. Ove smjernice predstavljaju konsenzus stručnjaka uključenih u otkrivanje i nadzor visokog arterijskog tlaka u djece i adolescenata. Smjernice sumiraju značajnu količinu znanstvenih podataka i kliničkog iskustva i predstavljaju najbolju kliničku mudrost na kojoj liječnici, medicinske sestre i obitelji trebaju temeljiti svoje odluke. Skretanjem pozornosti na problem hipertenzije u djece i adolescenata i njezin doprinos aktualnoj epidemiji kardiovaskularnih bolesti, ove bi smjernice trebale poticati kreatore javnog mijenja na razvoj globalnog napora s ciljem poboljšanja otkrivanja i liječenja visokog arterijskog tlaka u djece i adolescenata. *J Hypert* 27:1719-42 © 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

*Journal of Hypertension* 2009, 27:1719-42.

Ključne riječi: adolescenti, djeca, društvo za hipertenziju, europski, postupak s visokim arterijskim tlakom, preporuke

Kratice: AAP, američka *Academy of Pediatrics*; ABPM, *ambulatory blood pressure measurement*; ACE, angiotenzin-konvertirajući enzim; ACEI, inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima; ARB, blokator angiotenzinskih receptora; AT, arterijski tlak; CT, kompjutorizirana tomografija; DAT, dijasistolčki arterijski tlak; EMEA, *European Medicines Agency*; ESC, *European Society of Cardiology*; ESCAPE, *Effect of Strict Blood Pressure Control and ACE Inhibition on Progression of Chronic Renal Failure in Pediatric Patients*; ESH, *The European*

*Society of Hypertension*; EU, Europska Unija; FDA, *Food and Drug Administration*; GFR, *glomerular filtration rate*; HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*; HLK, hipertrofija lijeve klijetke; IGT, *impaired glucose tolerance* - oštećena tolerancija glukoze; IMT, *intima-media thickening* - zadebljanje kompleksa arterijske intime-medije; ITM, indeks tjelesne mase; KBB, kronična bubrežna bolest; KMAT, kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka; LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*; LVM, *left ventricular mass* - masa lijeve klijetke; MRA, MR angiografija; ONTARGET, *Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial*; PUMA, *Paediatric Use Marketing Authorization*; SAT, sistolički arterijski tlak

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Consorcio Hospital General, University of Valencia, Valencia, Spain, <sup>b</sup>CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CB06/03), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, <sup>c</sup>Department of Preventive Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic, <sup>d</sup>Manchester Royal Infirmary Cardiovascular Research Group, Division of Cardiovascular and Endocrine Science, University of Manchester, Manchester, UK, <sup>e</sup>Nephro-Urology Unit, UCL Institute of Child Health, London, UK, <sup>f</sup>Department of Internal Medicine and of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Care and Public Health Research Institute (CAPRI), Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands, <sup>g</sup>Unit of Metabolic Diseases and Diabetes, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milan, Italy, <sup>h</sup>Laboratory of Hypertension, University of Leuven, Belgium, <sup>i</sup>Pharmacology Department, Hopital European Georges Pompidou, Paris, France, <sup>j</sup>University of Milano-Bicocca, Ospedale SanGerardo, Milan, Italy, <sup>k</sup>Department of Pharmacology, University of Valencia, Valencia, Spain, <sup>l</sup>Kinder-und Jugendklinik, Universitätsklinikum, Erlangen, Germany, <sup>m</sup>Department of Internal Medicine, Hospital Clinico, University of Valencia, Valencia, Spain, <sup>n</sup>Division of Pediatric Nephrology, Center for Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Heidelberg, Germany, <sup>o</sup>Department of Pediatrics, University Hospital Motol, Charles University, Prague, Czech Republic, <sup>p</sup>Hypertension Center, Third University Department of Medicine, Sotiria Hospital, Athens, Greece and <sup>q</sup>Centro Interuniversitario di Fisiologia Clinica e Iperensione, Università di Milano and Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy

### 1. Uvod i svrha

Smjernice o postupku s arterijskom hipertenzijom Europskog društva za hipertenziju (ESH) i Europskog kardiološkog društva (ESC), koje su objavljene 2003. [1] i potom osuvremenjene 2007. [2], na žalost ne sadrže dio posvećen hipertenziji u djece i adolescenata. Razlog tome nije pomanjkanje svjesnosti o važnosti tog problema. Doista, sve je više dokaza o učestalijoj pojavnosti blago povišenog arterijskog tlaka (AT) u djece i adolescenata nego se mislilo u prošlosti. Longitudinalne studije su sada razjasnile da se poremećaji AT u tim dobnim skupinama često prenesu u adultnu hipertenziju, naglašavajući time važnost fenomena prosljeđivanja (engl. *tracking*), ne samo epidemiološki, već također i klinički. Nadalje, hipertenzija u djece i adolescenata postaje zastupljenija u kardiovaskularnoj medicini, zahvaljujući napretku postignutom u pojedinim područjima patofizioloških i kliničkih istraživanja. Primje-

rice, postalo je moguće promatrati vrijednosti AT u djece i adolescenata ne samo u neprirodnom okruženju liječničke ordinacije, već i u svakodnevnim životnim situacijama. Također je postalo moguće otkriti subklinička oštećenja organa putem mjera i pokazatelja mnogo osjetljivijih od onih dostupnih prijašnjih godina. Tako je omogućeno otkrivanje početnih promjena funkcije i strukture organa, što služi za precizniju procjenu kliničkog značaja postojećih poremećaja AT. Najzad je omogućeno povezati hipertenziju i oštećenja organa u odrasloj dobi s pojedinim poremećajima u mlađoj dobi, primjerice prekomjernu tjelesnu masu i tahikardiju, opravdavajući tako širenje barem pojedinih kardiovaskularnih preventivnih mjera, ranije namijenjenih odraslima, na preadultne pojedince.



Barem dva razloga opravdavaju izostavljanje hipertenzije u djece iz prethodnih smjernica. Prvi je što je klinička skrb za djecu i adolescente s jedne strane, a za odrasle s druge strane, povjerena različitim grupacijama liječnika, te bi stoga radna skupina zadužena za definiranje preporuka za visoki AT u djece trebala biti sastavljena od stručnjaka iz ovog područja, a što je učinjeno kod pripreme ovog dokumenta, specifično povezanog s pedijatrijskom hipertenzijom.

Drugi, no ne manje značajan razlog je različito podrijetlo podataka i dokaza na kojima su temeljene preporuke za visoki AT u odraslih, odnosno u djece. U odraslih, većina preporuka iz smjernica može biti temeljena na dokazima pribavljenima iz opservacijskih i intervencijskih studija, premda su neke temeljene samo na mudrosti ili mišljenju stručnjaka [2,3]. Primjerice, definicija hipertenzije u odraslih je temeljena na opservacijskim podacima više od milijun ljudi, pokazujući kontinuiranu povezanost između rastućih vrijednosti sistoličkog arterijskog tlaka (SAT) i dijastoličkog arterijskog tlaka (DAT) s kardiovaskularnim događajima poput cerebrovaskularnog infarkta i miokardijalnog infarkta [4]. Dogovorene granične vrijednosti koje dijele normotenziju od hipertenzije, te različite stupnjeve hipertenzije usklađene su temeljem rezultata intervencijskih studija (premda s različitom težinom dokaza). Konačno, intervencijske studije na više od 250 000 pacijenata pružaju komparativne informacije o učincima snižavanja AT spontano, te uz primjenu različitih sredstava.

Ništa slično nije dostupno u djece i adolescenata. Višegodišnja udaljenost popratnih kardiovaskularnih događaja od prethodnih vrijednosti AT čini povezanost vrijednosti AT s navedenim događajima teško uvjerljivom. Manjkaju velike interventne studije, te stoga nije moguće pribaviti sugestije oko graničnih vrijednosti AT, kao ni preporuke temeljene na dokazima za početak terapije, ciljne vrijednosti AT, niti za preporučenu uporabu pojedinih skupina lijekova za različita stanja. Mnoge klasifikacije i preporuke za djecu temeljene su na statističkim razmatranjima i rezultat su pretpostavki ili ekstrapolacija od dokaza dobivenih u odraslih, a ne eksperimenata. Unatoč činjenici da su smjernice za pedijatrijsku hipertenziju temeljene samo na mudrosti, bilo bi neetično zanemariti davanje dužne pažnje ovom medicinski i društveno važnom problemu. Današnje preporuke, uz saznanje da još nedostaje mnogo informacija, mogu pomoći osmišljavanju opservacijskih i intervencijskih studija, popunjavajući neke od postojećih praznina u znanju. Jedan od ciljeva ovih smjernica je i posebni dio na kraju, posvećen planiranju budućih studija.

## 2. Definicija i klasifikacija hipertenzije

Uvrštavanje mjerenja AT u rutinsku pedijatrijsku zdravstvenu skrb i objavljivanje normi AT u djece [5-7] ne samo da omogućuje otkrivanje značajne asimptomatske hipertenzije nakon prethodno neotkrivenog poremećaja, već ta-

kođer potvrđuje da su blaga povišenja AT tijekom djetinjstva češća nego se prije uočavalo, osobito u adolescenata.

Korijeni hipertenzije odrasle dobi protežu se natrag do djetinjstva. Doista, pokazalo se da se AT iz djetinjstva proslijeđuje u odraslu dob. To znači da će djeca s povišenim AT vjerojatno postati hipertenzivne odrasle osobe [8-12]. Ovo zapažanje naglašava važnost kontrole AT u djece i adolescenata. Korištenje ponavljanih mjerenja (s ciljem smanjenja pogreške mjerenja) u otkrivanju djece s povišenim AT [8], kao i procjena komorbiditeta (osobito debljine), te podaci o kardiovaskularnim bolestima u obitelji [12], značajno poboljšavaju točnost predviđanja hipertenzije u kasnijem životu [13].

Kako je spomenuto u uvodu, jedno od ograničenja u nastojanju stvaranja preporuka je to što ne postoje prospektivne studije s dovoljno dugim praćenjem koje bi direktno povezale razine AT u djetinjstvu s pojavom kardiovaskularne bolesti ili smrtnosti. Umjesto toga su u uporabi nadomjesni pokazatelji hipertenzivnog oštećenja ciljnih organa (srca, krvnih žila i bubrega), premda je količina dostupnih podataka značajno manja nego u odraslih [14,15]. Među najvrednijim pokazateljima su hipertrofija lijeve klijetke (HLK) [16,17], zadebljanje i krutost velikih arterija [18-22], te izlučivanje albumina urinom [23].

Dijagnostički kriteriji za povišeni AT u djece temeljeni su na koncepciji da AT u djece raste s dobi i veličinom tijela, onemogućavajući uporabu jedinstvene razine AT za definiranje hipertenzije, kako se to radi u odraslih.

Opsežni pedijatrijski normativni podaci dobiveni su za Sjedinjene Američke Države auskultacijskim kliničkim mjerenjima arterijskog tlaka u više od 70 000 djece [24]. Centile AT su izračunate za svaki spol, dobnu skupinu i za sedam centilnih kategorija tjelesne visine ([www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/2/S2/555](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/114/2/S2/555)). Centile tjelesne visine su temeljene na krivuljama rasta američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti - engl. *Center for Disease Control and Prevention* ([www.cdc.gov/growthcharts](http://www.cdc.gov/growthcharts)). U Europi se do referentnih vrijednosti došlo 1991. skupljanjem podataka 28 043 pojedinca, dobivenih auskultacijskom metodom [25]. Na žalost, tablice ne sadržavaju združeno dob, spol, ni tjelesnu visinu. Normativne vrijednosti izračunate su za Italiju 1999. iz auskultacijskih podataka 11 519 školske djece dobi 5-17 godina i objavljene za dob, spol i tjelesnu visinu [26]. Dvije novije studije [27,28] daju normativne podatke za oscilometrijsku metodu s Dinamap modelom 8100, čija točnost ima poznata ograničenja. Nedavno su objavljeni podaci dobiveni tijekom engl. *Nord-Trondelag Health Study II* s valjanom oscilometrijskom opremom [29], no ograničeni su na adolescente (dob 13-18 godina). U toj su studiji vrijednosti za 95. centilu prilično visoke, čak i nakon isključenja prekomjerno teških i pretelih pojedinaca. Valjani oscilometrijski podaci također su postali dostupni iz velike kohorte kineske školske djece iz Hong

Konga [30], ali se oni teško mogu primijeniti na europsku populaciju.

Zaključno, zbog velike količine dostupnih podataka, izvješće Radne skupine za krvni tlak u djece (engl. *Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents*) [24] još je uvijek referentna studija. Treba imati na umu da se podaci američke Radne skupine (engl. *US Task Force*) ne odnose na europsku populaciju, te da su vrijednosti AT za sve dobne skupine nekoliko mmHg niži od onih izmjerenih istom auskultacijskom metodom u talijanskoj normativnoj studiji [26], a oko 10 mmHg su niži od oscilometrijskih podataka iz norveške studije [29]. Dodatni problemi u pogledu uporabe oscilometrijskih naprava naspram auskultacijske metode raspravljaju se u dijelu naslovljenom "Ordinacijski i klinički arterijski tlak".

Definicija i klasifikacija AT identična je onoj iznesenoj u "Četvrtom izvješću o dijagnozi, evaluaciji i liječenju visokog arterijskog tlaka u djece i adolescenata" [24]. Prema tim kriterijima normalni AT u djece definiran je kao SAT i DAT manji od 90. centile za dob, spol i tjelesnu visinu, dok je hipertenzija definirana kao SAT i/ili DAT jednak ili veći od 95. centile, mjeren auskultacijskom metodom u barem tri odvojene prigode. Smatra se da djeca s prosječnim SAT ili DAT jednakim ili višim od 90. centile, no manjim od 95. centile imaju visoko-normalni AT. Smatra se da adolescenti s vrijednostima arterijskog tlaka 120/80 mmHg ili višim (iako manjim od 90. centile za dob, spol i visinu), također imaju visoko-normalni AT (Tablica 1). Tablice 2 i 3 prikazuju centile AT za dječake i djevojčice dobi 1-18 godina, poput onih iz Četvrtog izvješća [24].

Četvrto izvješće daje kriterije i za stupnjevanje težine hipertenzije u djece i adolescenata, što se potom može koristiti za kliničku procjenu i daljnje postupke. Stupanj 1 hipertenzije je definiran vrijednostima AT od 95. do 99. centile uvećane za 5 mmHg. Stupanj 2 hipertenzije označava svaki AT iznad 99. centile uvećan za 5 mmHg. Djeca i adolescenti s drugim stupnjem hipertenzije trebaju biti evaluirani i liječeni brže i/ili intenzivnije od onih s nižim stupnjem.

**Tablica 1. Definicija i klasifikacija hipertenzije u djece i adolescenata**

Kategorija	Centila sistoličkog i/ili dijastoličkog arterijskog tlaka
Normalan	< 90.
Visoko-normalan	≥ 90. do < 95. ≥ 120/80 i u slučaju da je ispod 90. centile u adolescenata
Stupanj 1 hipertenzije	od 95. do 99. centila plus 5 mmHg
Stupanj 2 hipertenzije	> 99. centile plus 5 mmHg

Izmijenjeno prema podjeli *Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents* [24]. Termin prehipertenzije je promijenjen u "visoko-normalan" prema ESH/ESC smjernicama iz 2007. godine [1].

### 3. Dijagnostička procjena

#### 3.1. Mjerenje arterijskog tlaka

Dijagnoza hipertenzije treba biti temeljena na višekratnim mjerenjima AT u ordinaciji, u odvojenim prilikama tijekom određenog razdoblja. Premda ordinacijski AT treba koristiti kao mjerodavni, vrijednosti AT dobivene izvan ordinacije mogu poboljšati procjenu neliječenih i liječenih osoba.

##### 3.1.1. Ordinacijski ili klinički arterijski tlak

Ordinacijsko mjerenje AT je postavilo osnovu za sadašnje znanje o potencijalnom riziku povezanom s hipertenzijom [31] i niz godina je određivalo postupak s pacijentom. Postoje stanovite sporne točke pri mjerenju AT koje se odnose na djecu i na odrasle, a o njima se raspravlja u ESH/ESC Smjernicama [1].

Kod mjerenja AT u djece i adolescenata, treba uzeti u obzir kojom se metodom mjerenje obavlja, auskultacijskom ili oscilometrijskom. Mjerenje temeljeno na Korotkoffjevim tonovima najčešće se koristi za određivanje SAT (K1) i DAT (K4 ili K5). Premda je inicijalno K4 službeno prihvaćen kao mjerilo DAT za djecu mlađu od 13 godina, danas se preporuča K5 [24]. Oscilometrijske naprave, koje izračunavaju AT iz oscilacija tlaka detektiranih orukvicom, uvedene su nedavno. Tom se metodom određuje srednji AT direktno iz točke maksimalne oscilacije. Ni SAT, niti DAT se ne mjere direktno, već se računaju uporabom algoritma temeljenog na navodnoj vezi između oscilacija. Stoga, u slučajevima u kojima su oscilacije kraće od uobičajenih, što je obično u djece, mogućnost za pogrešna mjerenja raste [32]. Ukoliko je primijenjena oscilometrijska metoda, mjerač treba proći postupak vrednovanja preporučen od respektabilnih stručnih društava kao što su engl. *The British Hypertension Society* [33], *The American Association for the Advancement of Medical Instrumentation* [34] ili *The European Society of Hypertension International Protocol* [35]. Nekoliko je oscilometrijskih naprava za mjerenje AT u ordinaciji, kod kuće i za kontinuirano mjerenje uspješno vrednovano uporabom ustanovljenog protokola. Redovito obnavljani podaci o vrednovanju monitora za djecu se mogu naći na [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org). Ovdje treba uzeti u obzir da su dostupne referentne vrijednosti za definiranje stupnjeva AT (poput onih iz Tablica 2 i 3) dobivene auskultacijskom metodom i da su vrijednosti dobivene oscilometrijskom opremom znatno više [29,36,37]. Stoga, ukoliko je hipertenzija otkrivena oscilometrijskim metodama, mora biti potvrđena auskultacijskom metodom. Nedavno isključenje živinih mjerača u Europskoj Uniji nesumnjivo će potaknuti razvoj oscilometrijskih naprava. To ne znači da se auskultacijska metoda ne može nastaviti upotrebljavati s drugim, neživnim manometrima. Svakako bi bilo dobro započeti prikupljanje referentnih podataka za vrijednosti AT uporabom oscilometrijskih naprava.

Tablica 2. Vrijednosti arterijskog tlaka za dječake prema dobi i centilima tjelesne visine

DOB (god.)	AT (c.)	Centile sistoličkog tlaka (mmHg) za visinu							Centile dijastoličkog tlaka (mmHg) za visinu						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	90	105	106	108	110	111	113	113	68	68	69	70	71	72	72
	95	109	110	112	114	115	117	117	72	72	73	74	75	76	76
	99	116	117	119	121	123	124	125	80	80	81	82	83	84	84
7	90	106	107	109	111	113	114	115	70	70	71	72	73	74	74
	95	110	111	113	115	117	118	119	74	74	75	76	77	78	78
	99	117	118	120	122	124	125	126	82	82	83	84	85	86	86
8	90	107	109	110	112	114	115	116	71	72	72	73	74	75	76
	95	111	112	114	116	118	119	120	75	76	77	78	79	79	80
	99	119	120	122	123	125	127	127	83	84	85	86	87	87	88
9	90	109	110	112	114	115	117	118	72	73	74	75	76	76	77
	95	113	114	116	118	119	121	121	76	77	78	79	80	81	81
	99	120	121	123	125	127	128	129	84	85	86	87	88	88	89
10	90	111	112	114	115	117	119	119	73	73	74	75	76	77	78
	95	115	116	117	119	121	122	123	77	78	79	80	81	81	82
	99	122	123	125	127	128	130	130	85	86	86	88	88	89	90
11	90	113	114	115	117	119	120	121	74	74	75	76	77	78	78
	95	117	118	119	121	123	124	125	78	78	79	80	81	82	82
	99	124	125	127	129	130	132	132	86	86	87	88	89	90	90
12	90	115	116	118	120	121	123	123	74	75	75	76	77	78	79
	95	119	120	122	123	125	127	127	78	79	80	81	82	82	83
	99	126	127	129	131	133	134	135	86	87	88	89	90	90	91
13	90	117	118	120	122	124	125	126	75	75	76	77	78	79	79
	95	121	122	124	126	128	129	130	79	79	80	81	82	83	83
	99	128	130	131	133	135	136	137	87	87	88	89	90	91	91
14	90	120	121	123	125	126	128	128	75	76	77	78	79	79	80
	95	124	125	127	128	130	132	132	80	80	81	82	83	84	84
	99	131	132	134	136	138	139	140	87	88	89	90	91	92	92
15	90	122	124	125	127	129	130	131	76	77	78	79	80	80	81
	95	126	127	129	131	133	134	135	81	81	82	83	84	85	85
	99	134	135	136	138	140	142	142	88	89	90	91	92	93	93
16	90	125	126	128	130	131	133	134	78	78	79	80	81	82	82
	95	129	130	132	134	135	137	137	82	83	83	84	85	86	87
	99	136	137	139	141	143	144	145	90	90	91	92	93	94	94
17	90	127	128	130	132	134	135	136	80	80	81	82	83	84	84
	95	131	132	134	136	138	139	140	84	85	86	87	87	88	89
	99	139	140	141	143	145	146	147	92	93	93	94	95	96	97

AT, arterijski tlak. Modificirano prema *Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents* [24].

Specifične preporuke za ordinacijsko mjerenje AT u djece i adolescenata prikazane su u Sažetku 1 [24,38,39].

### 3.1.2. Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka

Kontinuirano mjerenje AT (KMAT; engl. *ABPM*) sve se više prepoznaje kao neophodno za dijagnozu i postupak s hipertenzijom [40,41], i značajno doprinosi našem razumijevanju hipertenzije, raskrinkavajući fenomene AT koji se teško mogu uočiti mjerenjem AT u ordinaciji. Tu su uključeni opadajući i neopadajući (engl. *dipping and*

*nondipping*) obrasci noćnog AT [42], hipertenzija bijelog ogrtača [43] i prikrivena (engl. *masked*) hipertenzija [44].

Klinička uporaba 24-satnog KMAT-a ovisi o uporabi granica normalnog AT kao referentnih vrijednosti. Preliminarne referentne vrijednosti su dobivene u pojedinim europskim populacijama [45,46]. Premda relativno mali broj pojedina ograničava normativnu korisnost podataka, informacije predstavljaju važnu polazišnu točku za budući razvoj jačih normativnih podataka (Tablice 4 i 5).

Tablica 3. Vrijednosti arterijskog tlaka za djevojčice prema dobi i centilima tjelesne visine

DOB (god.)	AT (c.)	Centile sistoličkog tlaka (mmHg) za visinu							Centile dijastoličkog tlaka (mmHg) za visinu						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	114	64	64	65	65	66	67	67
2	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88
11	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

AT, arterijski tlak. Modificirano prema *Task Force on High Blood Pressure in Children and Adolescents* [24].

Preporuke za uporabu 24-satnog KMAT-a su date u Sažetku 2. Zbog manjeg broja djece koja imaju hipertenziju, uporaba KMAT-a u kliničkim istraživanjima može igrati čak važniju ulogu u djece nego u odraslih [47].

### 3.1.3. Mjerenje arterijskog tlaka kod kuće

Što se tiče mjerenja AT kod kuće, podaci su u djece i adolescenata ograničeni. Mjerenje AT djeci kod kuće ima bolju reproducibilnost od mjerenja u ordinaciji i slično je onome kod KMAT-a [48]. Jedna studija predlaže, kao minimum traženog rasporeda, mjerenje AT u kućnim uvje-

tima tijekom 3 dana, s ponovljenim mjerenjima ujutro i navečer, premda se preporuča mjerenje tijekom 6-7 dana [49]. Kod djece su vrijednosti AT izmjerene kod kuće niže od dnevnih vrijednosti KMAT-a, vjerojatno zbog visoke razine tjelesne aktivnosti tijekom dana [50-52]. Izgleda da AT mjeren kod kuće, u usporedbi s prigodno izmjerenim AT malo bolje korelira s dnevnim vrijednostima KMAT-a, premda ne i s njegovim noćnim vrijednostima [53]. Jedna je studija na 778 školske djece i adolescenata pružila inicijalni pristup normalnim vrijednostima AT mjerenog kod kuće (Tablica 6) [51].

**Sažetak 1. Detaljne preporuke za mjerenje arterijskog tlaka djeci i adolescentima u ordinaciji**

- Preporučuje se koristiti auskultacijsku metodu
- Koristiti K1 za sistolički AT i K5 za dijastolički AT
- Ako se koristi oscilometrijska metoda, aparat treba biti atestiran
- Ako je hipertenzija otkrivena oscilometrijskom metodom, treba biti potvrđena auskultacijskom metodom
- Koristiti primjerenu veličinu orukvice prema širini nadlaktice (40% opsega nadlaktice) i dužini nadlaktice (4 x 8 cm, 6 x 12 cm, 9 x 18 cm, 10 x 24 cm, da pokrije 80-100% opsega nadlaktice pojedinca)
- Djeci starijoj od 3 godine, viđenoj u u medicinskom okruženju, treba izmjeriti AT
- 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 povisuju AT, te znaci povišenog intrakranijalnog tlaka

**3.1.4. Hipertenzija bijelog ogrtača (ili izolirana ordinacijska) i prikrivena hipertenzija (ili izolirana hipertenzija izvan ordinacije)**

U odraslih se KMAT i rjeđe mjerenje AT u kućnim uvjetima također koriste za definiranje onih pacijenata čije su vrijednosti AT izmjerene u ordinaciji, ali ne i izvan ordinacije, iznad gornje granice normale (hipertenzija bijelog ogrtača), te obrnuto, unutar su normotenzivnog raspona u ordinaciji, ali ne i izvan nje (prikrivena hipertenzija) [54]. Ta stanja je teže definirati u djece i adolescenata, zbog prethodno navedenih promjenljivih referentnih vrijednosti AT mjenjenog u ordinaciji, osobito kod KMAT-a i AT mjenjenog kod kuće. U odraslih su vrijednosti AT mjenjenog kod kuće i KMAT i njihove granice za definiranje hipertenzije obično niže od onih mjenjenih u ordinaciji. Za razliku od toga, objavljeno je da u djece i adolescenata dnevne vrijednosti

AT dobivene KMAT, a često i mjerenjem kod kuće, nisu niže, već su možda i nešto više od onih izmjenjenih u ordinaciji (usporedi Tablice 2 i 3 s Tablicama 4-6). Uzrok tome može biti značajna razina tjelesne aktivnosti u djece, kao i premalo objavljenih podataka, što za posljedicu može imati nepreciznost raspoloživih referentnih vrijednosti.

Stoga ne iznenađuje što prevalencija hipertenzije bijelog ogrtača u djece i adolescenata, prema objavljenim različitim studijama, ima raspon od 1 do 44% [55-57]. Samo su dvije studije istraživale postojanje prikrivene hipertenzije [56,57], koja je nađena u otprilike 10% slučajeva. U djece je, kao i u odraslih, nađena povezanost hipertenzije bijelog ogrtača [55,56] i prikrivene hipertenzije [57] s većom masom lijeve klijetke (LVM), za razliku od normotenzivnih pojedinaca.

**4. Dijagnostički postupak i procjena**

Da bi se isključili sekundarni uzroci hipertenzije, ukoliko je to indicirano, potrebno je slijediti nekoliko koraka, od probira do potvrde. Predloženi dijagnostički algoritam se može naći na Slici 1.

Kada se potvrdi hipertenzija, procjena oštećenja ciljnih organa treba obuhvatiti: srce, velike krvne žile, bubrege, centralni živčani sustav i po mogućnosti mrežnicu. Ovo je važno zbog toga da bi se ustanovilo subkliničko oštećenje organa kao međustadij u procesu nastajanja vaskularne bolesti. Procjena oštećenja organa je također korisna kao posredni pokazatelj učinkovitosti terapije, odnosno terapijom inducirane zaštite. Sažeci 3-5 sadrže najvažnije aspekte obiteljske i osobne anamneze, pregleda, laboratorijskih i ostalih pretraga koje se preporučuje učiniti u procjeni hipertenzije u djece i adolescenata [58-62].

**4.1. Procjena oštećenja ciljnih organa**

**4.1.1. Srce** Hipertrofija lijeve klijetke (HLK) za sada ostaje najtemeljitije dokumentiran oblik oštećenja ciljnog

**Tablica 4. Vrijednosti kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) za kliničku primjenu**

Dob (god.)	Dječaci						Djevojčice					
	Dan			Noć			Dan			Noć		
	75c	90c	95c	75c	90c	95c	75c	90c	95c	75c	90c	95c
5	116/76	120/79	123/81	99/59	103/62	106/65	114/77	118/80	121/82	100/61	105/66	108/69
6	116/76	121/79	124/81	100/59	105/63	108/66	115/77	120/80	122/82	101/61	106/65	110/68
7	117/76	122/80	125/82	101/60	106/64	110/67	116/77	121/80	123/82	102/60	107/65	111/67
8	117/76	122/80	125/82	102/60	108/64	111/67	117/76	122/80	124/82	103/60	108/64	112/67
9	118/76	123/80	126/82	103/60	109/64	112/67	118/76	122/80	125/82	103/59	109/64	112/67
10	119/76	124/80	127/82	104/60	110/64	113/67	119/76	123/79	126/81	104/59	110/64	113/67
11	121/76	126/80	129/82	105/60	111/64	115/67	120/76	124/79	127/81	105/59	110/63	114/66
12	123/76	128/80	132/82	107/60	113/64	116/67	121/76	125/80	128/82	105/59	110/63	114/66
13	126/76	131/80	135/82	109/60	115/64	119/67	122/77	126/80	129/82	106/59	111/63	114/66
14	129/77	134/80	138/82	112/61	118/64	121/67	123/77	127/80	130/82	106/59	111/63	114/65
15	132/77	137/81	141/83	114/61	120/64	123/66	124/77	128/80	130/82	107/59	111/63	114/65
16	135/78	140/81	144/84	117/61	123/64	126/66	124/77	129/80	131/82	107/59	111/63	114/65

Vrijednosti su u mmHg. Podaci iz [46].

Tablica 5. Vrijednosti kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (sistoličkog/dijastoličkog) za kliničku primjenu

Visina (cm)	Dječaci						Djevojčice					
	Dan			Noć			Dan			Noć		
	75c	90c	95c	75c	90c	95c	75c	90c	95c	75c	90c	95c
120	116/77	122/80	125/82	99/58	103/61	106/63	114/77	118/80	120/82	99/60	103/63	106/65
125	117/76	122/80	125/82	100/58	105/61	108/63	115/77	119/80	121/82	100/60	104/63	107/66
130	117/76	122/80	126/82	101/59	106/62	110/64	116/76	120/80	122/82	101/59	106/63	108/66
135	117/76	123/80	126/82	102/59	108/63	111/65	116/76	120/80	123/82	102/59	107/63	109/66
140	118/76	123/80	126/82	104/60	109/63	113/65	117/76	121/80	124/82	103/59	108/63	110/66
145	119/76	124/79	127/81	105/60	111/64	114/66	118/76	123/80	125/82	103/59	109/63	112/66
150	120/76	125/79	128/81	106/60	112/64	116/66	119/76	124/80	127/82	104/59	110/63	113/66
155	122/76	127/79	130/81	107/60	113/64	117/66	121/76	125/80	128/82	106/59	111/63	114/66
160	124/76	129/79	133/81	108/60	114/64	118/66	122/76	126/80	129/82	106/59	111/63	114/66
165	126/76	132/80	135/82	110/60	116/64	119/66	123/77	127/80	130/82	107/59	112/63	114/66
170	128/77	134/80	138/82	112/61	117/64	121/66	124/77	128/80	131/82	108/61	112/67	115/71
175	130/77	136/81	140/83	113/61	119/64	122/66	125/78	129/81	131/82	109/59	113/63	115/66
180	132/77	138/81	142/83	115/61	120/64	124/66	-	-	-	-	-	-
185	134/78	140/81	144/84	116/61	122/64	125/66	-	-	-	-	-	-

Vrijednosti su u mmHg. Podaci iz [46].

organa uzrokovanog hipertenzijom u djece i adolescenata. HLK je poznata kao nezavisan čimbenik rizika za kardiovaskularne događaje u odraslih i premda takav dokaz nije dostupan iz prospektivnih studija u djece, čini se razboritim dijagnosticirati HLK u djece što ranije, jer bi to moglo olakšati primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Ehokardiografija je dovoljno osjetljiva da ocijeni masu lijeve klijetke (LVM) u djece. LVM se računa pomoću Devereuxove jednadžbe [63] i treba biti standardizirana prema visini ( $m^{2.7}$ ), kako bi se minimizirao učinak mijenjanja veličine tijela tijekom djetinjstva [64]. Ukoliko se HLK definira kao LVM  $g/m^{2.7}$  jednaka ili veća od 95. centile (ista granična vrijednost sukladno kojoj definiramo hipertenziju), radi se o vrijednosti od  $38,6 g/m^{2.7}$  [65]. Granična vrijednost koja se koristi kod odraslih ( $51 g/m^{2.7}$ ) odgovara 97,5. centili. Referentni podaci za djecu su izračunati iz relativno malih skupina, prospektivni podaci nedostaju, a malobrojne postojeće studije su koristile različite kriterije. Slijedom navedenog, ne iznenađuje prevalencija HLK u rasponu od 14 do 42% [66-68].

**Sažetak 2. Preporuke za 24-satno kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT)**

*Tijekom dijagnostičkog postupka*

Potvrda hipertenzije prije početka medikamentozne antihipertenzivne terapije

Šećerna bolest tip 1

Kronična bolest bubrega

Transplantacija bubrega, jetre ili srca

*Tijekom medikamentoznog antihipertenzivnog liječenja*

Evaluacija tvrdokorne hipertenzije

Procjena kontrole AT u djece s oštećenjem ciljnih organa

Simptomi hipotenzije

*Klinička istraživanja*

Druga klinička stanja

Autonomna disfunkcija

Sumnja na tumore koji luče katekolamine

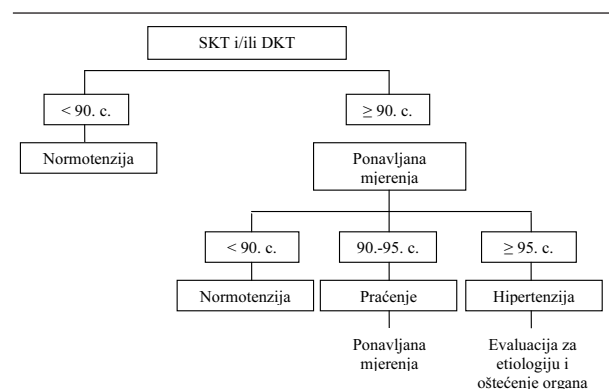
Tablica 6. Vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka mjenog kod kuće za kliničku primjenu (sistolički/dijastolički)

Tjelesna visina (cm)	Dječaci			Djevojčice		
	N	50c	95c <sup>a</sup>	N	50c	95c <sup>a</sup>
120-129	23	105/64	119/76	36	101/64	119/74
130-139	51	118/64	121/77	51	103/64	120/76
140-149	39	110/65	125/77	61	105/65	122/77
150-159	41	112/65	126/78	71	108/66	123/77
160-169	45	115/65	128/78	148	110/66	124/78
170-179	91	117/66	132/78	46	112/66	125/79
180-180	57	121/67	134/79	7	114/67	128/80

Podaci iz [51]. <sup>a</sup>Predloženi hipertenzivni prag za kućno mjerenje.

**4.1.2. Krvne žile** Prve morfološke promjene arterijske stijenke, zadebljanje kompleksa intime-medije, moguće je ustanoviti ultrazvučnim aparatom visoke rezolucije. Istraživači su proučavali vrijednost zadebljanja kompleksa intime-medije (IMT) u djece koja pripadaju visokorizičnoj skupini za razvoj ateroskleroze kasnije u životu. Djeca

Slika 1.



Dijagnostički postupnik za hipertenziju  
c - centilna vrijednost

### Sažetak 3. Anamnestički podaci

#### OBITELJSKA ANAMNEZA

Hipertenzija  
Kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti  
Šećerna bolest  
Dislipidemija  
Debljina  
Nasljedne bolesti bubrega (policistična bolest bubrega)  
Nasljedne endokrinološke bolesti (feokromocitom, aldosteronizam ovisan o glukokortikoidima, multipla endokrina neoplazija tip 2, von Hippel-Lindau)  
Sindromi udruženi s hipertenzijom (neurofibromatoza)

#### OSOBNANAMNEZA

##### Perinatalna anamneza

Porodna masa, gestacijska dob, oligohidramnion, anoksija, kateterizacija umbilikalne arterije

##### Prethodne bolesti

Hipertenzija  
Infekcije mokraćnih putova, bubrežne ili urološke bolesti  
Srčane, endokrine (uključujući šećernu bolest) ili neurološke bolesti

##### Zastoj rasta

*Simptomi koji upućuju na sekundarnu hipertenziju*  
Dizurija, žeđanje/poliurija, nikturija, hematurija  
Edemi, gubitak tjelesne mase, somatsko nenapredovanje  
Palpitacije, znojenje, febrilitet, bljedoća, crvenjenje  
Hladne okrajine, intermitentna klaudikacija  
Virilizacija, primarna amenoreja i muški pseudohermafroditizam

##### *Simptomi koji upućuju na oštećenje ciljnih organa*

Glavobolja, epistaksa, vrtoglavica, oštećenje vida  
Paraliza n. facijalisa, konvulzije, inzult  
Dispneja

##### Podaci o spavanju

Hrkanje, apneja, pospanost tijekom dana

##### Podaci o čibenicima rizika

Tjelesna aktivnost, prehrabene navike  
Pušenje, konzumiranje alkohola

##### Uzimanje lijekova

Antihipertenzivi  
Steroidi, ciklosporin, takrolimus ili drugi  
Triciklički antidepresivi, atipični antipsihotici, relaksansi  
Oralni kontraceptivi, nedopuštena opojna sredstva (ilegalne droge)

##### Trudnoća

s obiteljskom hiperkolesterolemijom imaju veći IMT od svojih zdravih vršnjaka [69]. Prekomjerna tjelesna masa i pretilost su povezane s povećanim IMT u djece s ili bez esencijalne hipertenzije [70,71]. Jourdan i sur. [72] su prikazali normativne vrijednosti za karotidni i femoralni IMT, te za elastičnost velikih krvnih žila u poprečnoj (engl. *cross-sectional*) studiji provedenoj na 247 zdravih adolescenata. Njihovi rezultati ukazuju na to da je 38,8% hipertenzivne djece imalo karotidni IMT za 2 standardne devijacije veći od normalnog [66].

### Sažetak 4. Fizikalni pregled

Tjelesna visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase (ITM)

*Vanjske značajke sindroma/stanja povezanih s hipertenzijom*

Neurofibromatoza, Klippel-Trenaunay-Weber, Feuerstein-Mims, von Hippel-Lindau, multipla endokrina neoplazija, *pseudoxanthoma elasticum*, Turner, Williams, Marfan, Cushing, hipertireoidizam, lupus, vaskulitis, kongenitalna adrenalna hiperplazija

##### *Pregled kardiovaskularnog sustava*

Mjerenje AT i palpacija pulsa na obje ruke i noge  
Šumovi: nad srcem, abdomenom, slabinama, leđima, vratom, glavom

Znakovi hipertrofije lijeve klijetke ili srčane insuficijencije

##### *Abdomen*

Tumorske tvorbe: tumor Wilms, neuroblastom, feokromocitom, autosomno dominantna i recesivna policistična bolest bubrega, multicistična displazija bubrega, opstruktivna uropatija

Hepatosplenomegalija: autosomno recesivna policistična bolest bubrega

##### *Neurološki pregled*

Fundoskopija za hipertenzivne promjene i retinalne hamartome (von Hippel-Lindau)

Prisustvo paralize n. VIII

Druga neurološka oštećenja, uključujući inzult

Povećana arterijska krutost je također navedena kao učestaliya pojava u hipertenzivne djece nego u one normotenzivne [15], no prije sigurnijih zaključaka poželjno je dobiti više podataka za utvrđivanje normalnih vrijednosti u djece kako za arterijsku elastičnost, tako i njezinu suprotnost, arterijsku krutost.

**4.1.3. Bubrežna** Dijagnoza oštećenja bubrega uzrokovanog hipertenzijom temelji se na oštećenoj bubrežnoj funkciji ili na povećanom izlučivanju albumina urinom. Bubrežna insuficijencija se klasificira sukladno glomerularnoj filtraciji (GFR) koja se izračunava pomoću Schwartzove formule, a ona se pak bazira na dobi, tjelesnoj visini i razini kreatinina u serumu, gdje je  $GFR (ml/min/1,73 m^2) = K \times (tjelesna\ visina\ u\ cm / razina\ kreatinina\ u\ serumu\ u\ mg/dl)$ . K je koeficijent ovisan o dobi (nedonoščad 0,33; terminska novorođenčad 0,45; djeca 2-12 godina 0,55; djevojčice 13-18 godina 0,55; dječaci 13-18 godina 0,70). Trajno snižena vrijednost GFR znači bubrežno oštećenje. Premda se privremeni porast serumskog kreatinina (i do 20%) može javiti kada se antihipertenzivna terapija započinje ili intenzivira, većinom kod uporabe ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora (ARB), to ne bi trebalo shvatiti kao znak progresivnog oštećenja bubrega.

U odraslih je porast izlučivanja albumina urinom pokazatelj oštećenja bubrega izazvanog hipertenzijom. Proteinurija

**Sažetak 5. Laboratorijske pretrage**

*Rutinski testovi koji se moraju učiniti u sve hipertenzivne djece*

Kompletna krvna slika

Natrij, kalij, kalcij, ureja, kreatinin u plazmi

Glukoza natašte

Serumski lipidi (ukupni kolesterol, LDL, HDL)

Trigliceridi u serumu natašte

Pregled urina, mikroalbuminurija i proteinurija kvantitativno

Ultrazvuk bubrega

RTG grudnog koša, EKG, i 2-D ehokardiografija

*Preporučeni dodatni testovi probira*

Reninska aktivnost plazme, koncentracija aldosterona u plazmi

Katekolamini i metanefrini u plazmi i u urinu

Scintigrafija s Tc99 dimerkaptosukcinskom kiselinom

Slobodan kortizol u urinu

*Složeni testovi koji se provode po dobivanju rezultata gore navedenog probira*

Color Doppler ultrasonografija

Izotopne studije s kaptoprilom

Određivanje renina u renalnim venama

Renalna angiografija

Skeniranje s I123 metaiodobenzilguanidinom

Kompjutorizirana tomografija/magnetna rezonancija

Određivanje steroida u urinu ili složenije endokrine pretrage

Istraživanja molekularne genetike (prividni suvišak mineralokortikoida, Liddlov sindrom itd.)

*Testovi koji se koriste u posebnim kliničkim stanjima navedeni su u Sažetku 9*

je pokazatelj oštećenja glomerula kod primarnih i sekundarnih glomerulopatija. Može se povećati kao posljedica povišenog AT, pa samim time postaje i pokazatelj potrebe za terapijom hipertenzije. Čak i male količine albumina u urinu koreliraju s progresijom nefropatije i većim kardiovaskularnim rizikom. Povećano lučenje albumina ili proteina urinom ukazuje na poremećaj glomerulske filtracijske barijere. Mikroalbuminurija (20-300 µg/g kreatinina, 2-30 mg/mmol kreatinina, 30-300 mg/dan, 20-200 µg/min) je dokazan pokazatelj tendencije razvoja dijabetičke nefropatije, dok prisutnost proteinurije (> 300 mg/dan) ukazuje na renoparenhimno oštećenje. Osim činjenice da su HLK i mikroalbuminurija u djece s esencijalnom hipertenzijom često udružene, važnost mikroalbuminurije u djece s esencijalnom hipertenzijom tek treba utvrditi [73].

**4.1.4. Mozak** Konvulzije, cerebralni inzult, oštećenje vida i promjene na krvnim žilama retine su komplikacije povezane s teškom hipertenzijom u djece, čak i u dojenčadi. Takve komplikacije danas rijetko nastaju u dojenčadi i djece zbog rane dijagnoze i učinkovitog antihipertenzivnog liječenja. Dijagnostika, osim neurološke i oftalmološke kliničke procjene, uključuje elektroencefalografiju, te u

hitnim slučajevima CT mozga, da bi se isključilo intrakranijalno krvarenje. U rijetkim slučajevima kada je potrebno dijagnosticirati male tihe (asimptomatske) moždane infarcte, mikrokrvarenja ili oštećenja bijele tvari klasično CT snimanje zamijenila je magnetna rezonancija (MRI).

**4.1.5. Fundoskopija** Oštećenje malih arterija (suženje arteriola) može se pojaviti u ranom stadiju hipertenzije. Do sad je provedeno nekoliko studija retinalnih abnormalnosti u djece s hipertenzijom. U studiji u 97 djece i adolescenata s esencijalnom hipertenzijom, Daniels i sur. [74] su direktnom oftalmoskopijom uočili u 51% ispitanika retinalne abnormalnosti. Nedavno je Mitchell sa sur. [75], kvantitativnom analizom digitalne retinalne fotografije pokazao da je čak i u djece dobi 6-8 godina, svako povišenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg povezano sa suženjem retinalnih arteriola za 1,43-2,08 µm. Rutinska primjena fundoskopije bi trebala biti ograničena za procjenu prisutnosti hipertenzivne encefalopatije ili maligne hipertenzije.

**4.2. Genska analiza**

Genska analiza zaslužuje poseban komentar, premda još nije dokazano da ima jasnu ulogu u rutinskoj obradi djece s hipertenzijom. Monogeni uzroci hipertenzije su rijetki, ali trebaju biti prepoznati u dječjoj dobi, kako bi se uspješno liječili i spriječili hipertenzijom uzrokovane bolesti i smrti [76,77].

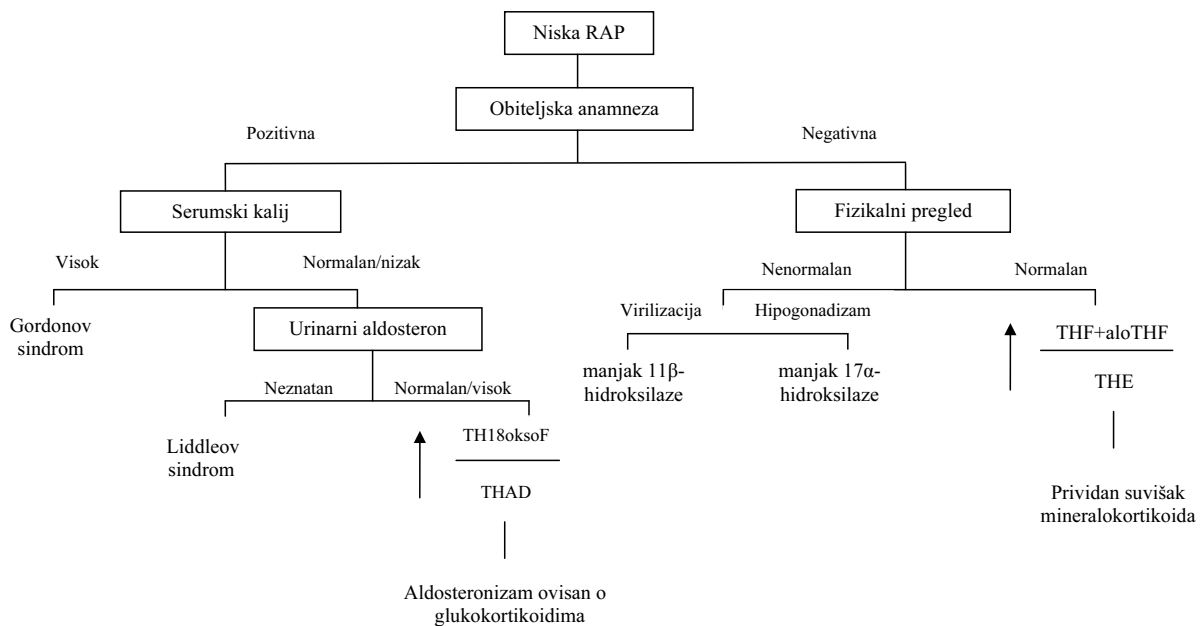
Svi danas poznati monogeni uzroci hipertenzije su karakterizirani poremećenim transportom natrija u bubrezima, zadržavanjem tekućine i niskim reninom. Među njima su poznati: Liddlov sindrom [78], aldosteronizam ovisan o glukokortikoidima [79], prividni suvišak mineralokortikoida [77], Gordonov sindrom [80], sindrom prekomjerne osjetljivosti mineralokortikoidnih receptora [81] i hipertenzivni oblici kongenitalne adrenalne hiperplazije [82]. Na monogeni uzrokovanu hipertenziju posumnjat ćemo u djece koja imaju hipertenziju s niskim reninom, te u obiteljskoj anamnezi tešku hipertenziju s početkom u ranoj dobi, smrt od cerebralnih vaskularnih događaja i srčanu insuficijenciju ili tvrdokornu hipertenziju. Hipokalijemija je uobičajena značajka većine niskoreninskih hipertenzivnih stanja, s izuzetkom Gordonovog sindroma. Na Slici 2 prikazan je racionalan pristup genetskoj obradi djece s hipertenzijom.

**5. Preventivne mjere****5.1. Stanja povezana s hipertenzijom**

Danas je poznato da visoko-normalan AT i hipertenzija u djece većinom nisu sekundarno uvjetovani, tj. da nisu uzrokovani određenim stanjem koje može biti dijagnosticirano i specifično liječeno. Stoga, treba uložiti napore da se razumiju povezana stanja, s ciljem normalizacije vrijednosti AT, odnosno spriječavanja progresije visoko-normalnog AT u mladosti u pravu hipertenziju u odrasloj dobi.



Slika 2.



Dijagnostički postupnik za hipertenziju s niskom reninskom aktivnošću plazme i genetsko testiranje. Omjer urinarnog TH18oksoF/THAD: norm. 0-0,4; aldosteronizam ovisan o glukokortikoidima veće od 1. Omjer urinarnog THF+aloTHF/THE, norm. manje od 1,3, prividan suvišak mineralokortikoida 5-10 puta veći; aloTHF, alotetrahidrokortizol; RAP, reninska aktivnost plazme; TH18oksoF, 18-okso-tetrahidrokortizol; THAD, tetrahydroaldosteron; THE, tetrahydrokortizon; THF, tetrahydrokortizol.

Zadnjih godina ostvaren je značajan napredak u prepoznavanju stanja u djece i adolescenata koja su često udružena s hipertenzijom, ili su joj uzrok. Za razliku od toga, mnogo je manje podataka o rezultatima korektivnih intervencija.

Debljina je vjerojatno najvažnije stanje povezano s povišenim AT u djetinjstvu [83] i objašnjenje za više od polovice rizika za razvoj hipertenzije [84-87]. Poznato je da će deblja djeca vjerojatnije ostati debela, te da je debljina najznačajniji čimbenik rizika za viši AT. Nažalost, od 1970. do 1990. godine, prevalencija debljine u djece i adolescenata SAD-a je porasla s 5 na 11% [88], a sličan trend je zapažen i u britanske djece [89]. Nedavno istraživanje djece školske dobi (6-11 godina) u Milanu, Italija, izvijestilo je o prevalenciji debljine od 17,0 do 38,6%, ovisno o korištenim različitim definicijama. Pokazano je da osim indeksa tjelesne mase (ITM), ulogu igra i opseg trbuha (abdominalna debljina) [91]. U zadnje vrijeme se smatra da su porodna masa i postnatalni rast također značajni u razvoju visokog AT i kardiovaskularnih bolesti u odraslih [92-97]. Konačno, prehranbene navike u ranoj životnoj dobi i osobito veliki unos kuhinjske soli su označeni kao čimbenici koji potiču pojavu viših vrijednosti AT [98,99].

## 5.2. Postupci vezani za način života

Podaci randomiziranih interventivnih studija o mršavljenju i sniženju AT su ograničeni. Studije vezane za način života su u tijeku u brojnim sredinama [100,101], a dok ne budu gotove, preporuke utemeljene na dokazima su ograničene. Međutim, većina ih je očita i logična. Iz literature izgleda da je “40 minuta umjerene do snažne aerobno-bazirane tjelesne aktivnosti 3-5 dana tjedno potrebno za poboljšanje vaskularne funkcije i snižavanje AT u debele djece” [83].

Stoga će svaka intervencija, koja ne samo da smanjuje energetske unos, već i ona koja povećava tjelesnu aktivnost te djece, vjerojatno biti korisna u održavanju nižeg AT. Općenito, takve bi intervencije trebale biti globalna politika u školama i kao “savjet” roditeljima, a ne samo preporuke usmjerene individualno djeci. Grupne aktivnosti su, potpuno novi sustav vrijednosti koji promovira životni stil izvan kuće, na otvorenom, gdje god i kad god je moguće, pa i kao dio školskih nastavnih programa. Redovite energične aktivnosti za dječake i djevojčice smatraju se osnovnim komponentama u pomoći djeci i roditeljima pri (ponovnom) učenju kako održati AT niskim kroz djetinjstvo i adolescenciju. Specifične prehranbene mjere, da ponovimo, su samo djelomično temeljene na dokazima, a smjernice su dostupne [100-102]. One uključuju prijedloge za ograničenje unosa kuhinjske soli i povećanje unosa

**Sažetak 6. Preporuke za životne navike s ciljem snižavanja visokih vrijednosti AT****CILJEVI**

ITM < 85. c.: Održavanje ITM da bi se spriječila preuhranjenost

ITM 85.-95. c.: Održavanje tjelesne mase (mlađa djeca) ili postepan gubitak tjelesne mase u adolescenata, kako bi se smanjio ITM na < 85. c.

ITM > 95. c.: postupan gubitak tjelesne mase (1-2 kg/mjesečno), kako bi se postigle vrijednosti < 85. c.

**OPĆENITE PREPORUKE**

Prakticiranje umjerene do snažne tjelesne aerobne aktivnosti 40 min, 3-5 dana tjedno, uz izbjegavanje više od 2 sata dnevno sjedećih aktivnosti

Izbjegavanje prekomjernog unosa šećera, bezalkoholnih pića, zasićenih masti i kuhinjske soli; preporuka uzimanja voća, povrća i žitarica

Provođenje promjena ponašanja (tjelesne aktivnosti i prehrane) sukladno individualnim i obiteljskim značajkama

Uključivanje roditelja/obitelji kao partnera u procesu promjena ponašanja

Osigurati edukacijsku potporu i pisane materijale

Postavljanje realnih ciljeva

Razvijanje sustava nagrađivanja s ciljem promoviranja zdravlja

Sudjelovanje u natjecateljskim sportovima treba ograničiti samo u slučaju nekontrolirane hipertenzije

2. stupnja

kalija u mlađoj dobi [103-105]. Kako je prethodno navedeno, prehrambena istraživanja su u tijeku [100,101,104]. Preporuke su navedene u Sažetku 6.

Sve je veći broj dokaza o važnosti utjecaja raznih čimbenika u fetalnom i postnatalnom dobu za nastanak kardiovaskularnog rizika. Ovi bi nas podaci trebali upozoriti na potrebu vrlo ranog početka preventivnih mjera, poput odvratanja majki od pušenja i poticanja dojenja tijekom 6-9 mjeseci [106]. Od važnosti također može biti ograničenje kuhinjske soli u prehrani s mliječnom formulom, što je pokazano u nizozemskoj studiji praćenja utjecaja na AT do 15. godine života [98].

**6. Dokazi za primjenu terapije**

Kardiovaskularne posljedice poput infarkta miokarda, cerebrovaskularnog infarkta, bubrežne insuficijencije i zatajenja srca izuzetno su rijetke u djece. Zbog toga i nije moguće provesti randomizirana terapijska istraživanja koja se temelje na događajima. Unatoč tome, klinička iskustva u djece pokazuju da sniženje visokog AT u životno-ugrožavajućim stanjima, poput akutnog zatajenja srca, hipertenzivne encefalopatije i maligne hipertenzije, poboljšava preživljenje i smanjuje posljedice. S obzirom da su ti događaji rijetki, većina zasad dostupnih ograničenih dokaza je temeljena na pokazateljima oštećenja organa, uključujući HLK i povećane

ne mikroalbuminurije kao studijske ciljne točke.

**6.1. Istraživanja temeljena na posrednim ciljevima****6.1.1. Srce**

Pedijatrijska istraživanja o učincima antihipertenzivnog liječenja na oštećenje srca kao ciljnog organa su ograničena na male, nekontrolirane studije heterogenih populacija s primarnom i sekundarnom hipertenzijom. Ipak, neki podaci sugeriraju da učinkovito antihipertenzivno liječenje može poboljšati kardijalnu geometriju u djece. Regresija HLK je objavljena u troje djece s esencijalnom hipertenzijom koja su primala enalapril, u 19 djece s primarnom i sekundarnom hipertenzijom liječene ramiprilom tijekom 6 mjeseci i u 65 djece s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) 2-4 stupnja koja su primala ramipril do 2 godine [107-109]. Sve objavljene studije u djece se odnose na ACE inhibitore, a dostupni su i komparativni podaci s drugim skupinama antihipertenzivnih lijekova.

**6.1.2. Funkcija bubrega i bubrežna bolest**

Podaci u odraslih pokazuju da su, među antihipertenzivnim lijekovima, blokatori renin-angiotenzinskog sustava osobito učinkoviti u smanjivanju proteinurije i progresije KBB (vidi odjeljak pod naslovom "Farmakološka terapija"). Taj je dokaz potaknuo veliku pedijatrijsku interventnu studiju; Ispitivanje učinka stroge kontrole AT i ACE inhibicije na progresiju kroničnog bubrežnog zatajenja u pedijatrijskih bolesnika (ESCAPE), koja je pokazala učinkovito sniženje AT i proteinurije s ACE inhibitorom ramiprilom u 352 djeteta s KBB [110]. Ipak, postaje upitan dugoročni nefroprotektivni koristan učinak ACE inhibitora u djece jer se kod produženog liječenja uočilo postepeno vraćanje proteinurije unatoč trajno dobroj kontroli AT [111].

**6.2. Kada započeti antihipertenzivno liječenje**

Kod djece kao i kod odraslih, odluka o početku antihipertenzivnog liječenja se ne bi trebala temeljiti samo na vrijednostima AT, već bi također trebalo razmotriti postojanje ili odsutnost oštećenja ciljnih organa, drugih rizičnih čimbenika ili bolesti poput debljine, bubrežne bolesti ili dijabetesa. U djece s dokazanom sekundarnom hipertenzijom mora se započeti specifično liječenje podležće bolesti odmah nakon otkrivanja. Antihipertenzivno liječenje u djece s primarnom hipertenzijom prvenstveno bi trebalo biti usmjereno na rizične čimbenike koji povisuju AT (npr. debljina, prekomjerni unos kuhinjske soli, slaba tjelesna aktivnost), na isti način kako je opisano u poglavlju pod naslovom "Preventivne mjere".

Nefarmakološko liječenje treba nastaviti i po započinjanju farmakološkog liječenja, jer može poboljšati sveukupni profil kardiovaskularnog rizika u hipertenzivne djece. Farmakološko liječenje treba započeti kako je navedeno u Sažetku 7. Nažalost, odluka o tome kada započeti farmakološko liječenje ne može biti potkrijepljena istraživačkim

**Sažetak 7. Terapijski postupak kod hipertenzije**

**DOKAZI ZA TERAPIJSKI POSTUPAK**

Smanjenje smrtnosti i posljedica (sekvela) u životno-ugrožavajućim stanjima  
 Smanjenje hipertrofije lijeve klijetke  
 Smanjenje ekskrecije albumina urinom  
 Smanjenje brzine progresije prema završnom stadiju bubrežne bolesti

**KADA ZAPOČETI ANTIHIPERTENZIVNO LIJEČENJE**

Nefarmakološku terapiju treba započeti u sve djece s visoko-normalnim AT ili hipertenzijom  
 Nefarmakološku terapiju treba nastaviti i nakon početka farmakološke terapije  
 Farmakološku terapiju treba započeti kada pacijenti imaju simptomatsku hipertenziju, hipertenzivno oštećenje ciljnih organa, sekundarnu hipertenziju ili šećernu bolest tip 1 ili 2 u vrijeme prezentacije

**KOJE SU CILJNE VRIJEDNOSTI AT**

*Općenito*  
 AT ispod 90. centile, specifične za dob, spol i tjelesnu visinu  
*Kronična bolest bubrega*  
 AT ispod 75. c. u djece bez proteinurije, i ispod 50. c. u slučaju proteinurije

dokazima jer u potpunosti nedostaju. Dakle, preporuke pokazane na Slici 3 su formulirane analogno onome što je poznato u odraslih i temeljene su na mudrosti. Pri donošenju odluke za produženo davanje lijekova u male djece prvenstveno treba uzeti u obzir prednosti i rizike ovakve terapije.

**6.3. Ciljevi liječenja**

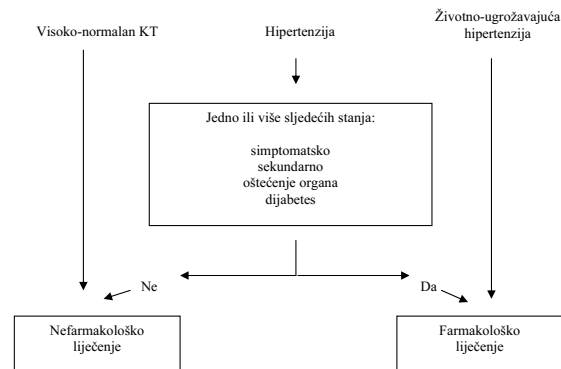
**6.3.1. Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka u opće hipertenzivne populacije**

Preporuke za snižavanje AT ispod 140/90 mmHg za odrasle temeljene su na zadovoljavajućim dokazima [2,3]. U nedostatku prospektivnih dugoročnih istraživanja povezanosti vrijednosti AT u djece i kardiovaskularnog ishoda, pedijatrijske ciljne vrijednosti AT se obično definiraju u odnosu na distribuciju AT u zdravoj populaciji. Kao vrijednost koja definira hipertenziju u djece i adolescenata obično se koristi 95. centila. Iz tog razloga ciljne vrijednosti AT u djece i adolescenata s esencijalnom hipertenzijom su ispod 95. centile za dob, spol i tjelesnu visinu, iako je vjerojatno mudrije i sigurnije postići vrijednosti AT ispod 90. centile.

**6.3.2. Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka u bubrežnih bolesnika i dijabetičara**

Suvremene smjernice preporučuju sniženje AT u odraslih s hipertenzijom koji imaju komorbiditete poput dijabetesa, kardiovaskularne i bubrežne bolesti ispod 130/80 mmHg,

**Slika 3.**



**Kada započeti antihipertenzivno liječenje.**

Jedno ili više stanja navedenih u pravokutniku iziskuje početak antihipertenzivne medikamentozne terapije. Perzistirajuća hipertenzija, unatoč nefarmakološkim mjerama, iziskuje početak antihipertenzivne medikamentozne terapije.

a ciljne vrijednosti AT ispod 120/75 mmHg u odraslih s proteinurijom [1]. Međutim, nedavno je uočeno da preporuke za tako niske ciljne vrijednosti zaslužuju dodatne dokaze [3].

U djece s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB) postoje preliminarni dokazi iz prospektivne randomizirane ESCAPE studije da stroga kontrola AT, s ciljem srednjeg AT tijekom 24 sata ispod 50. centile, dodatkom drugog antihipertenzivnog lijeka ACE inhibitoru, rezultira boljim petogodišnjim bubrežnim preživljenjem, unatoč povratku proteinurije prema vrijednostima prije liječenja [112]. Za preciznije preporuke potrebna je recenzirana publikacija rezultata tog važnog istraživanja. Ipak, neke se dodatne preliminarne informacije iz još nepublicirane analize ESCAPE studije mogu objaviti s dopuštenjem autora. Analiza postignutih vrijednosti AT pokazuje sličan renalni ishod s vrijednostima 24-satnog AT ispod 75. centile, za razliku od značajno smanjenog petogodišnjeg preživljenja bubrega u pacijenata koji premašuju tu graničnu razinu. Lošije renalno preživljenje je povezano s vrijednostima 24-satnog AT iznad 90. centile. Izgleda da je proteinurija važan pokazatelj renoprotektivne efikasnosti intenzivne kontrole AT. Unatoč vremenski odvojenim renoprotektivnim i antiproteinuričnim učincima, poboljšano renalno preživljenje je povezano s nižim ciljnim vrijednostima AT samo u djece sa stalnom blagom bazičnom proteinurijom, dok nije nađena korist od intenzivnog sniženja AT u djece s neproteinuričnom bolesti. Odvojeno od renoprotektivnog učinka, neobjavljeni podaci iz ESCAPE studije sugeriraju da pojačana kontrola AT, koja se postiže dodavanjem ramiprilu drugih antihipertenzivnih lijekova, može biti povezana s regresijom HLK, nađene prethodno u te djece u sklopu početne obrade [113].

Iako se prava dijabetička nefropatija rijetko viđa u djece s dijabetesom, dugoročno gledano u te djece postoji visoki rizik za nastanak hipertenzije i oštećenja bubrega

[114,115]. Suptilne promjene poput blagog povećanja SAT i/ili manje izražene cirkadijalne varijacije AT, mogu se u samom početku bolesti otkriti kontinuiranim mjerenjem AT [115,116], a kada su vrijednosti uobičajeno mjenjenog AT još normalne. Izostanak uobičajenog smanjenja AT noću često prethodi mikroalbuminuriji, najranijem pokazatelju dijabetičke nefropatije [115]. Iako dokazi o učinkovitosti preventivnih antihipertenzivnih i antiproteinuričnih terapijskih mjera u djece s juvenilnim dijabetesom još nedostaju, dokazi utvrđeni u odraslih potkrijepljuju preporuke stroge kontrole u djece s dijabetesom.

### 6.3.3. Ciljne vrijednosti arterijskog tlaka mjenjenog u ordinaciji i kontinuiranim 24-satnim mjerenjem

Kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka (KMAT) smatra se zlatnim standardom za dijagnozu i praćenje hipertenzije, te za otkrivanje hipertenzije bijelog ogrtača i prikrivene hipertenzije. Podaci ESCAPE studije u djece pokazuju varijabilan odgovor AT na antihipertenzivnu terapiju kada je mjenjen s KMAT, u usporedbi s mjerenjem AT u ordinaciji [117]. Stoga se čini mudro preporučiti uporabu KMAT za provjeru postizanja i održavanja ciljnih vrijednosti AT u djece s bubrežnom bolesti. Kako se KMAT ne može primjenjivati često, kao dodatne informacije treba koristiti mjerenje AT kod kuće i u ordinaciji. Vrijednosti AT mjenjenog kod kuće mnogo bolje koreliraju sa srednjom dnevnom vrijednosti AT dobivenom putem KMAT, nego vrijednosti AT izmjenjene u ordinaciji i trebaju se smatrati superiornijom informacijom.

## 7. Terapijske strategije

### 7.1. Promjene životnih navika

O tome je bilo riječi u poglavlju pod naslovom "Preventivne mjere", ali je ovdje potrebno neprestano ponavljati da promjene životnih navika ne bi trebale samo prethoditi, nego i pratiti farmakološko liječenje.

#### 7.2.1. Terapijske ograničenosti

Do nedavno, ni jedan antihipertenzivni lijek nije imao dopuštenje za uporabu u djece i adolescenata. Zalaganja američkih stručnjaka (engl. *Best Pharmaceuticals for Children Act, Pediatric Research Equity Act*) potakla su europske autoritete da shvate kako djeca također imaju pravo na liječenje lijekovima koji su proučavani i odobreni za djecu. Cilj Regulacije medicinskih proizvoda za pedijatrijsku primjenu (EU Propis 1901/2006/EC) [118] je povećati dostupnost lijekova odobrenih za djecu, jednako kao i poboljšati informaciju o uporabi medicinskih proizvoda u pedijatrijskoj populaciji uzrasta 0-18 godina, definiranoj navedenim EU propisom. Osobito kardiovaskularni lijekovi nisu odobreni za primjenu u djece i lista lijekova za pedijatrijske potrebe (engl. *Assessment of pediatric needs - Cardiovascular products, EMEA 436949/2006*) – sadrži sve antihipertenzivne lijekove koje treba proučiti u toj

dobnoj skupini. Farmaceutske kompanije će dobiti poticaj putem 6-mjesečnog produženja tržišne ekskluzivnosti za primjereno izvedene pedijatrijske studije. Nadalje, studije na pedijatrijskoj populaciji s lijekovima koji nisu patentirani će dobiti novu ekskluzivnost u skladu s engl. *Paediatric Use Marketing Authorization* (Čl. 40, EU propis). S tim će postupkom ACE inhibitori, beta-blokatori, blokatori kalcijevih kanala, dihidralazin, prazosin i diuretici biti odobreni za dojenčad, djecu i adolescente.

Zakonske promjene u SAD-u (engl. *Food and Drug Administration Modernization Act, 1997, Best Pharmaceuticals for Children Act, 2002*) [119] dovele su do proučavanja i odobrenja novih antihipertenzivnih lijekova za primjenu u djece i adolescenata. Nedavni propis engl. *Regulation of Medicinal Products for Paediatric Use* (EU Propis 1901/2006/EC) u Europi će voditi k daljnjem odobravanju antihipertenzivnih lijekova za djecu, pa i dojenčad. Noliko je antihipertenzivnih lijekova dostupno na tržištu u tekućem obliku ili u obliku za fleksibilno doziranje i jednostavnu primjenu. Nedavna klinička istraživanja su proširila broj lijekova koji imaju podatke o doziranju u pedijatriji, temeljene na rezultatima provedenih studija. Za nove lijekove i primjenu u mlađim dobnim skupinama bit će više informacija u skoroj budućnosti. Jedna negativna posljedica nove regulacije je da će starijim spojevima s isteklom patentnom zaštitom nedostajati pouzdani pedijatrijski podaci dobiveni iz kontroliranih studija (pronalaženja doza i učinkovitosti). Vjerojatno će, barem djelomično, engl. *Paediatric Use Marketing Authorization (PUMA)* pomoći u rješavanju tog problema. Za sada su postojeće preporuke temeljene na nekoliko industrijski sponzoriranih studija i većinom na seriji slučajeva jednog centra, kolektivnom kliničkom iskustvu, mišljenju stručnjaka i projiciranju iz podataka dobivenih u odraslih.

#### 7.2.2. Monoterapija

Razumno je da u djece liječenje treba započeti s jednim lijekom u niskoj dozi, kako bi se izbjegli nagli padovi AT. Ako se nakon nekoliko tjedana, obično 4-8, ne postigne zadovoljavajuće smanjenje AT, treba započeti povećanje do pune doze lijeka. Kada odgovor AT nije zadovoljavajući ili se javljaju značajni neželjeni učinci, preporuča se promjena terapije, primjenom drugog antihipertenzivnog lijeka različite skupine. Na taj će se način pronaći lijek s najboljim individualnim odgovorom što se tiče učinkovitosti i podnošljivosti. Kako terapijski odgovor na monoterapiju često nije zadovoljavajući, osobito kod umjerene i jake hipertenzije, često je potrebna kombinirana terapija. Kao i u odraslih, izbor antihipertenzivnog lijeka uključuje ACE inhibitore, antagoniste angiotenzinskih receptora (ARB), antagoniste kalcija, beta-blokatore i diuretike. Dostupno je nekoliko placebo-kontroliranih studija, ali gotovo da nema engl. *head-to-head* studije koja direktno uspoređuje učinkovitost i sigurnost različitih antihipertenzivnih lijekova u

djece i adolescenata. Nedavno objavljen pregledni članak [120] s 27 pedijatrijskih studija uspoređuje sniženja AT s ACEI (10,7/8,1 mmHg), ARB (10,5/6,9 mmHg) i antagonistima kalcija (9,3/7,2 mmHg).

### 7.2.3. Beta-adrenergički blokatori

Propranolol je godinama bio uključen u terapijske preporuke za pedijatrijsku hipertenziju, ali je specifično kao antihipertenzivni lijek proučavan u svega nekoliko istraživanja na vrlo malo djece [121,122]. Većina informacija o sigurnosti i učinkovitosti tog lijeka dolazi iz studija nehipertenzivne djece sa srčanim bolestima ili portalnom hipertenzijom [123]. Situacija je slična za atenolol i metoprolol [124]. Jedina studija specifično usmjerena na hipertenziju je nedavno 52-tjedno istraživanje [125] na 140-ero djece (dobi 6-11 godina), prema kojem produljeno-oslobađajući preparat metoprolola u dozi 1,0 i 2,0 mg/kg značajno smanjuje SAT i DAT u usporedbi s placebom. Lijek je imao dobru podnošljivost i samo je 5% učesnika bilo isključeno iz studije zbog neželjenih učinaka.

### 7.2.4. Antagonisti kalcija

Podaci o učinkovitosti i sigurnosti za diltiazem, verapamil, nifedipin, felopidin i isradipin [126] su ograničeni. Međutim, postoji nekoliko studija s amlodipinom [120], koji se široko primjenjuje u liječenju hipertenzije u djece [127]. Amlodipin je smanjio SAT u usporedbi s placebom u velikoj multicentričnoj studiji [128] koja je uključivala 268 djece dobi 6-16 godina. Doze kojima se postigao značajan odgovor su bile od 0,06 do 0,34 mg/kg/dan. Farmakokinetička studija [129] pokazuje da su farmakokinetička svojstva amlodipina za djecu mlađu od 6 godina s niskom tjelesnom masom bila značajno drugačija od onih za starije/veće pojedince. To ukazuje na potrebu za većim dozama (po osnovi mg/kg), kada se s amlodipinom liječi mlađe djetete.

### 7.2.5. Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima

Najstariji ACEI, kaptopril, opsežno je proučavan u djece. Izgleda da su njegova učinkovitost i sigurnost dobro utvrđene, ali lijek ima kratkotrajno djelovanje. S obzirom da se mora primjenjivati 2 ili 3 puta dnevno, zamjenjen je s ACE inhibitorima dužeg djelovanja [130]. Neki od njih su nedavno proučavani u djece [120]. Rezultati placebo-kontrolirane učinkovitosti su dostupni za enalapril [131], fosinopril [132] i lisinopril [133], dok su farmakokinetičke studije provedene za enalapril [134], lisinopril [135] i quinapril [136]. Istraživanja s enalaprilom [131] i lisinoprilom [133] su ustanovila minimalne učinkovite doze od 0,08 mg/kg/dan, ali su se dobro podnosile i doze od 0,6 mg/kg/dan. Ti su lijekovi proučavani u pripravku suspenzije. Studija s fosinoprilom [132] nije uspjela ustanoviti učinak ovisan o dozi na sniženje AT. Autori pretpostavljaju da su vjerojatno sve korištene doze bile previsoke (0,1, 0,3 i 0,6 mg/kg na dan; maksimalna dopuštena doza je bila 40 mg/

dan). Međutim, fosinopril [132] je izazvao veće smanjenje SAT od placeba i dobro se podnosio. Studija je uključivala 52-tjedni otvoreni nastavak koji je pružao više informacija o sigurnosti i podnošljivosti lijeka od drugih istraživanja. Ramipril je bio proučavan većinom u djece s kroničnom bolesti bubrega. U dozi od 6 mg/m<sup>2</sup> dnevno, pouzdano snižava 24-satnu srednju vrijednost AT, posebno u djece s jačom hipertenzijom ili proteinurične djece [110]. Ramipril u dozi nižoj od 2,5 mg/m<sup>2</sup> dnevno također snižava AT i proteinuriju u djece s primarnom hipertenzijom i bubrežnom hipertenzijom s kroničnim zatajenjem bubrega [137].

### 7.2.6. Blokatori angiotenzinskih receptora

U posljednje je vrijeme sve više podataka o učincima ARB u djece s hipertenzijom [120]. Kratkotrajno liječenje s losartanom u djece s procijenjenom GFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rezultiralo je značajnim, ovisno o dozi sniženjima DAT [138]. Učinkovita početna doza je bila 0,75 mg/kg/dan, ali su se dobro podnosile i doze do 1,44 mg/kg/dan. Mala farmakokinetička studija za irbesartan je pokazala da su doze od 75-150 mg/dan bile učinkovite u djece s hipertenzijom [139]. Drugo malo istraživanje [140] u hipertenzivne djece s proteinurijom je pokazalo da irbesartan u dozama od 3,8-5,9 mg/kg/dan značajno snižava AT i proteinuriju. Podaci za kandesartan dolaze iz male studije provedene na 17 djece dobi 1-6 godina. Kandesartan [141] je primjenjivan jednom dnevno u dozi od 0,16-0,47 mg/kg tjelesne mase. Došlo je do značajnog sniženja AT i proteinurije, a učinak na AT je bio sličan u pojedinaca s ili bez proteinurije. Nedavno je valsartan učinkovito snizio SAT i DAT u usporedbi s placebom u djece dobi 1-5 godina [142].

### 7.2.7. Drugi antihipertenzivni lijekovi

Nema pedijatrijskih studija provedenih za diuretike, s izuzetkom vrlo male, stare studije na klortalidonu [122], direktne vazodilatatore, preparate s centralnim djelovanjem ili antagoniste alfa-1 receptora, unatoč tome što imaju dugu povijest kliničke primjene u farmakološkom liječenju hipertenzije u djece [143]. Objavljena su pedijatrijska iskustva s hidroklorotiazidom i klortalidonom. Klortalidon ima dulji poluživot i daje se svakih 24 ili 48 sati. Vrlo visoke doze tiazida ne snižavaju značajno AT, a mogu biti povezane s povećanom incidencijom i ozbiljnošću neželjenih učinaka.

Stoga, izbor lijeka kojim ćemo započeti snižavati AT ovisi o preklapanju patofizioloških aspekata i kliničkog iskustva. Kako većina djece i adolescenata koja zahtijeva terapiju antihipertenzivnim lijekovima ima određeni stupanj bolesti bubrega, najviše upotrebljavani lijekovi su preparati koji inhibiraju renin-angiotenzinski sustav, većinom ACE inhibitori ili, u slučaju nepodnošljivosti istih, ARB. Diuretici Henleove petlje, poput furosemida, su neophodni u djece s uznapređovalom kroničnom bubrežnom insuficijencijom ili sa zatajenjem srca. Preporučene doze za antihipertenzivne lijekove u djece su prikazane u Tablici 7,

Tablica 7. Preporučene početne doze za izabrane antihipertenzivne lijekove za liječenje hipertenzije u djece i adolescenata

Antihipertenzivna skupina	Lijek	Doza	Interval
Diuretici	Amilorid	0,4-0,6 mg/kg/dan	1x dnevno
	Klortalidon	0,3 mg/kg/dan	1x dnevno
	Furosemid	0,5-2,0 mg/kg/dozi	1-2x dnevno
	Hidroklorotiazid	0,5-1,0 mg/kg/dan	1x dnevno
	Spironolakton	1,0 mg/kg/dan	1-2x dnevno
Beta-adrenergički blokatori	Atenolol	0,5-1,0 mg/kg/dan	1-2x dnevno
	Metoprolol	0,5-1,0 mg/kg/dan	1x dnevno (ER)
	Propranolol	1,0 mg/kg/dan	2-3x dnevno
Blokatori kalcijevih kanala	Amlodipin	0,06-0,3 mg/kg/dan	1x dnevno
	Felodipin <sup>a</sup>	2,5 mg/dan	1x dnevno
	Nifedipin	0,25-0,5 mg/kg/dan	1-2x dnevno (ER)
Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima	Kaptopril	0,3-0,5 mg/kg/dozi	2-3x dnevno
	Enalapril	0,08-0,6 mg/kg/dan	1x dnevno
	Fosinopril	0,1-0,6 mg/kg/dan	1x dnevno
	Lisinopril	0,08-0,6 mg/kg/dan	1x dnevno
	Ramipril <sup>a</sup>	2,5-6 mg/dan	1x dnevno
Blokatori angiotenzinskih receptora	Kandesartan	0,16-0,5 mg/kg/dan	1x dnevno
	Irbesartan <sup>a</sup>	75-150 mg/dan	1x dnevno
	Losartan	0,75-1,44 mg/kg/dan	1x dnevno
	Valsartan	2 mg/kg/dan	1x dnevno

ER, produljeno oslobađanje. Maksimalna preporučena doza za odrasle ne bi nikada trebala biti premašena.

<sup>a</sup>Ne postoji doza prema tjelesnoj masi.

a specifične preporuke i kontraindikacije su prikazane u Tablici 8.

### 7.2.8. Kombinirana terapija

U djece s bubrežnom bolesti, monoterapija često nije dovoljna da bi se postigla zadovoljavajuća kontrola AT. Zbog toga je potrebno rano primijeniti kombiniranu terapiju. Rano primijenjena kombinacija antihipertenzivnih lijekova je učinkovitija i ima manje neželjenih učinaka u usporedbi s monoterapijom u visokoj dozi. Antihipertenzivni lijekovi različitih skupina imaju komplementarne učinke, što dovodi do većeg sniženja AT, uz manje neželjenih učinaka. Najbolji izbor među kombinacijama antihipertenzivnih lijekova je preporučen u smjernicama ESH/ESC iz 2007. godine [2]. Fiksne kombinacije dvaju lijekova se rijetko primjenjuju u djece, s obzirom da se prednost daje individualnim potrebama, ali one, da bi se poboljšala suradljivost, mogu imati mjesto u liječenju adolescenata [144].

## 8. Terapijski pristup u posebnim stanjima

### 8.1. Pridružene bolesti

U nekoliko je stanja potreban specifičan terapijski pristup hipertenziji, ne samo zbog neophodnosti postizanja nižih ciljnih vrijednosti od uobičajeno preporučenih, već također zbog prisustva karakterističnih mehanizama koje pojedini antihipertenzivni lijekovi mogu poboljšati. Među najčešćima su kronična bubrežna bolest, šećerna bolest i metabolički sindrom, srčana insuficijencija, te apneja u snu.

#### 8.1.1. Kronična bubrežna bolest (KBB)

U odjeljku naslovljenom "Ciljevi liječenja" sažeti su najnoviji preliminarni dokazi iz ESCAPE studije, koji upućuju da hipertenzija u djece s KBB, osobito ako je udružena s proteinurijom, zahtijeva intenzivnije liječenje, sa svrhom smanjenja proteinurije i spriječavanja progresivnog oštećenja bubrežne funkcije. Premda se i tu primjenjuju nefarmakološke mjere, farmakološko liječenje ostaje glavna stavka antihipertenzivnog postupka za sve stupnjeve KBB. Različite skupine antihipertenzivnih lijekova su usporedive s obzirom na njihovu učinkovitost u snižavanju AT u djece s KBB [120,145], ali većina dostupnih kliničkih dokaza potječe od lijekova koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav [110,120,146]. Oni imaju snažno anti-proteinurično djelovanje u djece s nefropatijom i pokazuju povoljan sigurnosni profil. Nadalje, za sada jedina studija koja je uspoređivala djelovanje ARB, irbesartana i antagonista kalcija, amlodipina, u djece s proteinuričnom, nedi-jabetičnom KBB, pokazala je značajno smanjenje proteinurije samo kod primjene ARB, usprkos sličnim učincima na AT u oba randomizirana postupka [140].

Zbog toga se, za sada, čini razumnim preporučiti preparate koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav kao prvi izbor u proteinuričnih, kao i neproteinuričnih pacijenata s KBB.

U tri četvrtine hipertenzivne djece s KBB 2-4 stupnja, kontrola AT se može postići s antihipertenzivnom monoterapijom, ali barem 50% djece zahtijeva više od jednog lijeka da bi se postigao dovoljno nizak ciljni AT. Ukoliko je potrebna višestruka farmakološka terapija, najprikladniji izbor su diuretici i blokatori kalcijevih kanala. Postoje naznake da kombinacija ARB s ACEI ima dodatni antipro-

**Tablica 8. Klinička stanja kod kojih postoje preporuke ili kontraindikacije za pojedine skupine antihipertenzivnih lijekova**

Antihipertenzivna skupina	Preporuke	Kontraindikacije
Diuretici koji štede kalij	Hiperaldosteronizam	Kronično bubrežno zatajenje
Diuretici Henleove petlje	Kronično bubrežno zatajenje Srčana insuficijencija	
Beta-adrenergički blokatori	Koarktacija aorte Srčana insuficijencija	Bronhalna astma
Blokatori kalcijevih kanala	Posttransplantacija	Srčana insuficijencija
Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima	Kronična bubrežna bolest Šećerna bolest Srčana insuficijencija	Obostrana stenoza renalnih arterija Stenoza renalne arterije kod solitarnog bubrega Hiperkalemija Trudnoća Žene u reproduktivnoj dobi bi trebale koristiti pouzdanu kontracepciju
Blokatori angiotenzinskih receptora	Kronična bubrežna bolest Šećerna bolest Srčana insuficijencija	Obostrana stenoza renalnih arterija Stenoza renalne arterije kod solitarnog bubrega Hiperkalemija Trudnoća Žene u reproduktivnoj dobi bi trebale koristiti pouzdanu kontracepciju
Intravenski vazodilatatori	Životno-ugrožavajuća stanja	

teinurični i renoprotektivni učinak [147]. S tim u vezi je u djece, također provedena vrlo mala kratkoročna studija [148]. Međutim, nedavno objavljeni negativni rezultati ONTARGET studije [149] s visokorizičnim odraslim pacijentima za kombinaciju blokatora renin-angiotenzinskog sustava pozivaju na oprez kod primjene takve kombinacije u svakoj dobi. Jasno je da je potrebno više dokaza.

### 8.1.2. Dijabetička nefropatija

Dijabetička nefropatija, iako rijetka u ovoj dobnoj skupini, zahtijeva pristup sličan drugima KBB. Prema nalazima u odraslih, izgleda primjereno smatrati stadij mikroalbuminurije znakom za početak snižavanja AT, kako bi se smanjio rizik od progresije u proteinični stadij. U ovom slučaju, kontrola AT noću može igrati ključnu ulogu. KMAT je koristan za postizanje ciljnih vrijednosti AT. Ukoliko je cirkadijalna varijabilnost AT trajno smanjena, može se razmotriti primjena ACEI i ARB i kada nema hipertenzije ili mikroalbuminurije [115].

### 8.1.3. Šećerna bolest i metabolički sindrom

U dijabetesu tipa 2 ili inzulinskoj rezistenciji, podležećim mehanizmima metaboličkog sindroma [150], liječenje visokog AT treba temeljiti na promjenama životnih navika, dijeti i tjelesnoj aktivnosti, što dovodi do smanjenja tjelesne mase i poboljšava protok krvi kroz mišićnu masu. Ako se odlučimo za primjenu lijekova, prednost trebaju imati oni koji mogu dovesti do smanjenja inzulinske rezistencije i posljedično tome do promjena u lipidnom profilu, kao i u razini glukoze. Zbog toga su lijekovi izbora, ako za njih ne postoje kontraindikacije, ACEI, ARB i kalcijevski antagonisti. Diuretici i beta-blokatori su manje poželjni. Ako je potrebna kombinacija lijekova, mogu se primijeniti male doze diuretika, ali je bolje izbjeći kombinaciju tiazidskih diuretika i beta-blokatora [151].

### 8.1.4. Srčano zatajenje

Hipertenzija je glavni rizični čimbenik za razvoj srčanog zatajenja. Kao i u odraslih, liječenje srčane insuficijencije u djece uključuje diuretike, beta-blokatore i lijekove koji blokiraju renin-angiotenzinski sustav [152]. U djece nema provedenih istraživanja ishoda, ali dokazi iz mnogobrojnih studija u odraslih sa srčanom insuficijencijom upućuju da ACEI (ili alternativno ARB) zajedno s beta-blokatorima mogu ne samo smanjiti simptome, već i povećati preživljenje u djece sa zatajenjem srca [153]. Diuretici (Henleove petlje ili antagonisti aldosterona) indicirani su u djece sa srčanom insuficijencijom i volumnim opterećenjem. Diuretici se ne bi trebali davati sami, nego u kombinaciji s lijekovima koji blokiraju renin-angiotenzinski i srčani simpatički sustav, i svi se oni trebaju davati uz postepeno povećavanje doze. U slučaju akutnog zatajenja srca uslijed hipertenzivne emergencije, preporučuje se intravenozna primjena diuretika Henleove petlje i vazodilatatornih lijekova.

### 8.1.5. Sindrom opstruktivne apneje u snu (engl. Obstructive sleep apnea syndrome)

Sindrom opstruktivne apneje u snu je često udružen s hipertenzijom, osobito u djece s prekomjernom tjelesnom masom. Zadnjih nekoliko godina i u djece se naglašava mogućnost povezanosti poremećaja disanja za vrijeme sna/opstruktivne apneje u snu i kardiovaskularnih bolesti. Dokazi o povezanosti umjerenih do jakih poremećaja disanja za vrijeme sna u djetinjstvu i povećanog rizika za hipertenziju su kontroverzni. Meta-analiza studija koje su istraživale povezanost između visokog apnea/hipopnea indeksa i hipertenzije u djece, pronašla je povećani rizik od hipertenzije [engl. *odds ratio* (OR) 2,93; 95% *confidence interval* (CI) = 1,18-7,29] [154], dok jedna novija studija nije pronašla statistički značajnu povezanost (engl. *random-effect odds ratio* 1,87; 95% CI = 0,73-4,80) [155].

Utjecaj prekomjerne tjelesne mase i debljine na hipertenziju i na poremećaje disanja u snu može dodatno komplicirati stanje. Za sada se čini razumnim usmjeriti liječenje prema smanjenju prekomjerne tjelesne mase. U ekstremnim slučajevima s jakom opstruktivnom apnejom u snu može se ukazati potreba za primjenom opreme za disanje s pozitivnim tlakom ili za kirurškim zahvatom [156].

## 8.2. Hipertenzivne emergencije

Hipertenzivna kriza (emergencija i urgencija) po život je opasno stanje povezano s jakom hipertenzijom. Hipertenzivna emergencija se definira kao jaka hipertenzija komplicirana s akutnom disfunkcijom ciljnih organa (pretežito neurološkom, bubrežnom ili srčanom). Hipertenzivna urgencija se definira kao jaka hipertenzija bez disfunkcije ciljnih organa. Djecu s hipertenzivnim emergencijama treba liječiti u jedinicama intenzivnog liječenja, kako bi se osiguralo praćenje i potpora vitalnim organima.

Terapijski pristup mora biti usmjeren prema trenutnom sniženju AT, kako bi se smanjilo hipertenzivno oštećenje ciljnih organa. Pri tome se mora voditi računa da sniženje AT ne bude prebrzo, kako ne bi došlo do hipoperfuzije vitalnih organa (većinom cerebralne hipoperfuzije s neurološkim sekvelama). Potom, za vrijeme inicijalnog liječenja treba pomno nadzirati stanje neurološkog i kardiovaskularnog sustava. Ne postoje eksperimentalni dokazi na temelju kojih bi se preporučila optimalna brzina sniženja AT u hipertenzivnim emergencijama. Iz kliničkog iskustva je poznato da AT ne bi trebalo snižavati više od 25-30% tijekom prvih 6-8 sati, a potom slijedi daljnje postepeno snižavanje sljedećih 24-48 sati [157,158]. Strogo se mora izbjegavati brža normalizacija jake hipertenzije jer može izazvati više štete nego sama jaka hipertenzija. U hipertenzivnim

emergencijama djecu uvijek treba liječiti s intravenoznim lijekovima. S obzirom na komplikacije, sigurnija je kontinuirana infuzija lijeka od primjene bolusa (neočekivana hipotenzija s hipoperfuzijom vitalnih organa). U djece s hipertenzivnim emergencijama najčešće se upotrebljavaju natrijev nitroprusid i labetalol. Hipertenzivne urgencije se mogu liječiti peroralno primijenjenim lijekovima. Tablica 9 prikazuje lijekove i doze koji se upotrebljavaju u djece s hipertenzivnom krizom.

## 8.3. Rezistentna hipertenzija

Rezistentna hipertenzija je definirana kao hipertenzija kod koje, usprkos primjeni nefarmakoloških terapijskih mjera i najmanje tri antihipertenzivna lijeka, uključivši i diuretik, u primjerenim dozama, nije došlo do smanjenja SAT i DAT na ciljne vrijednosti. Rezistentna hipertenzija u djece i adolescenata, potvrđena KMAT i s isključenim stanjima navedenim u Sažetku 8, gotovo redovito upućuje na prisutnost sekundarne hipertenzije. Prema tome, treba poduzeti promišljenu obradu, kako je navedeno u poglavlju pod naslovom "Probir na sekundarne oblike hipertenzije".

## 9. Liječenje pridruženih rizičnih čimbenika

### 9.1. Antilipemici

Nove smjernice Američke pedijatrijske akademije (AAP) preporučuju određivanje lipoproteina počevši od 2. godine u djece s prekomjernom tjelesnom masom, hipertenzijom ili šećernom bolesti, te u djece kod koje članovi obitelji imaju dislipidemiju ili ranu bolest koronarnih arterija [159]. Ako su vrijednosti lipida unutar referentnih za dob i spol, iste treba ponoviti za 3-5 godina. U djece kod koje su vrijednosti iznad normalnih, početno liječenje treba usmjeriti na preporuku djeteta sa smanjenom količinom

Tablica 9. Antihipertenzivni lijekovi za hipertenzivne emergencije i urgencije

Lijek	Vrsta	Primjena	Doza	Učinak	Napomena
Natrijev nitroprusid	Direktni vazodilatator	iv. infuzija	0,5-8 µg/kg/min	Unutar sekundi	Toksičnost tiocianata
Labetalol	Alfa i beta blokator	iv. infuzija	0,25-3 mg/kg/sat	5-10 minuta	Inaktivira se svjetlom Kontraindiciran kod astme, zatajenja srca Može uzrokovati bradikardiju
Nicardipin	Antagonist kalcija	iv. infuzija	1-3 µg/kg/min	Unutar minuta	Refleksna tahikardija
Klonidin	Centralni alfa-agonist	iv. bolus	2-6 µg/kg/po dozi	10 minuta	Suhoća ustiju, sedacija, reaktivna hipertenzija
Esmolol	Beta-blokator	iv. infuzija	100-500 µg/kg/min	Unutar sekundi	Kontraindiciran kod astme Može uzrokovati bradikardiju
Enalapril	ACE inhibitor	iv. bolus	0,05-0,1 mg/kg/po dozi	15 minuta	Kontraindiciran kod sumnje na obostranu stenozu renalnih arterija
Furosemid	Diuretik H. petlje	iv. bolus	0,5-5 kg/kg/po dozi	Unutar minuta	Hipokalijemija
Nifedipin	Antagonist kalcija	oralna	0,25 mg/kg/po dozi	20-30 minuta	Nepredviđene hipotenzije i refleksne tahikardije
Kaptopril	ACE inhibitor	oralna	0,1-0,2 mg/kg/po dozi	10-20 minuta	Kontraindiciran kod sumnje na obostranu stenozu renalnih arterija
Minoksidil	Direktni vazodilatator	oralna	0,1-0,2 mg/kg/po dozi	5-10 minuta	Zadržavanje tekućine

ACE, inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima



**Sažetak 8. Uzroci rezistentne hipertenzije**

Sekundarna hipertenzija  
 Nepridržavanje preporučene terapije  
 Porast tjelesne mase  
 Daljnje uzimanje lijekova koji povišuju AT  
 Jaki sindrom opstruktivne apneje  
 Perzistiranje volumnog opterećenja:  
 Neprimjerena diuretska terapija  
 Progresivno bubrežno zatajenje  
 Prekomjerni unos kuhinjske soli

kolesterola (< 200 mg/dan) i zasićenih masti (< 7% kalorija), uz dodatak biljnih sterola i prehranbenih vlakana (dob djeteta + 5 g/dan do 20 g u dobi 15 godina) [160]. Povećana tjelesna aktivnost može biti korisna za promjene HDL-kolesterola i triglicerida. Prema preporukama AAP, primjenu statina treba razmotriti u djece dobi 8 godina i starije, u sljedećim slučajevima: LDL-C ostaje 190 mg/dl (4,94 mmol/l) ili viši; LDL-C ostaje 160 mg/dl (4,16 mmol/l) ili viši, uz postojanje u obitelji rane bolesti koronarnih arterija ili drugih rizičnih čimbenika poput debljine, hipertenzije i pušenja; LDL-C ostaje 130 mg/dl (3,38 mmol/l) ili viši u djece sa šećernom bolesti. Engl. *Food and Drug Administration (FDA)* i *European Medicines Agency (EMA)* odobrile su uporabu pravastatina u djece s obiteljskom hiperkolesterolemijom koja su dobi 8 godina i starija. Međutim, potrebno je napomenuti da su preporuke AAP kontroverzne: nisu temeljene na dokazima i dugoročni učinci statina na djecu nisu poznati. Upotreba ezetimiba je odobrena u SAD (ali nije u Europi) samo za onu rijetku djecu s obiteljskom homozigotnom hiperkolesterolemijom ili sa sitosterolemijom. Razbijači žučnih kiselina se pri dugotrajnom uzimanju teško podnose. U adolescenata s vrijednostima triglicerida 500 mg/dl ili većim, koji imaju povećan rizik za razvoj pankreatitisa, mogu se primijeniti fibrati [159,160].

**9.2. Kontrola glikemije**

Rastuća prevalencija šećerne bolesti tipa 2 u djece koincidira s porastom učestalosti debljine u djece. Većina debele djece ima inzulinsku rezistenciju (60%), 5% ima poremećenu toleranciju glukoze (IGT), 1% poremećenu glukozu natašte, a 0,2% šećernu bolest tipa 2 [161]. Smanjenje prekomjerne tjelesne mase i IGT može pomoći u spriječavanju ili odgodi razvoja šećerne bolesti tipa 2 u visokorizičnih mladih osoba. Promjene životnih navika (promjene prehrane uz najmanje 60 minuta tjelesne aktivnosti na dan), uporabom tehnika kojima će se motivirati djeca i obitelji [162], dovode do smanjenja razine inzulina i vraćanja IGT na normalu. Metformin je jedini oralni lijek koji je primjereno ispitan u djece i odobren od strane FDA i nekih europskih agencija za primjenu u djece starije od 10 godina s dijabetesom tipa 2. U djece s patološkom debljinom i inzulinskom rezistencijom, metformin je pokazao da ima povoljne učinke na sastav tijela, inzulin i glukozu

pri gladovanju [163]. U tijeku je kliničko istraživanje koje proučava je li agresivno farmakološko smanjivanje inzulinske rezistencije u početnom stadiju dijabetesa tipa 2 u adolescenata bolje od promjena načina života [164].

**10. Probir za sekundarne oblike hipertenzije**

Uobičajeno je da se sekundarnom hipertenzijom u djece i adolescenata smatra ustrajna hipertenzija kod koje se može naći specifičan uzrok, koji se često može korigirati s ciljanom intervencijom. Najčešći uzroci hipertenzije mogu se mijenjati tijekom djetinjstva. Esencijalna hipertenzija se rijetko viđa u dojenčadi i male djece, ali njezina prevalencija značajno raste u adolescenciji [4]. Dobro općenito pravilo je, da je vjerojatnost otkrivanja sekundarnog uzroka hipertenzije obrnuto povezana s dobi djeteta i direktno povezana sa stupnjem povišenja AT [165]. Zbog toga procjena djece s hipertenzijom, posebno male djece i one s jakom hipertenzijom, treba biti sveobuhvatna i usmjerena na otkrivanje poznatih uzroka bolesti.

Distribucija uzroka jasno varira s dobi. Renalni parenhimski poremećaji [166] s renovaskularnom bolesti i koarktacijom aorte čine 70% [167] do 90% [168] svih slučajeva. Ove brojke variraju u zavisnosti ne samo prema dobi, nego i prema referentnom centru i referentnoj pristranosti. U određenom broju slučajeva, hipertenzija je povezana s uzimanjem lijekova s mogućim hipertenzivnim učinkom. Ostali se uzroci ustrajne hipertenzije, tumori, poremećaji centralnog živčanog i endokrinog sustava, premda rijetki, moraju razmotriti nakon isključenja češćih uzroka. Uzrok sekundarne hipertenzije može biti mutacija pojedinog gena koja dovodi do velikih promjena u AT [169].

Hipertenziju može imati do 2% sve terminske ili prijevremeno rođene dojenčadi u neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja. Premda za tu dobnu skupinu definicija hipertenzije nije u potpunosti standardizirana, objavljeni su korisni podaci [170], koji se mogu koristiti kako bi se olakšalo postavljanje dijagnoze. Kao i u starije djece, uzroci hipertenzije u novorođenčadi su brojni, a dvije najveće kategorije čine bubrežne (vaskularne i parenhimske) bolesti. Određene, tromboembolijska zbivanja koja zahvaćaju aortu i/ili renalne arterije, a posljedica su kateterizacije umbilikalne arterije, vjerojatno čine većinu uzroka hipertenzije viđene u tipičnim neonatalnim jedinicama intenzivnog liječenja [171]. Obično će u većini slučajeva pažljivo uzeta anamneza i fizikalni pregled razjasniti uzrok i time smanjiti potrebu za opširnim laboratorijskim ili radiološkim pretragama.

U djece mlade od 6 godina hipertenzija je najčešće posljedica renoparenhimskih bolesti poput glomerulonefritisa, ožiljenja bubrega, policistične bolesti bubrega, stenoze renalnih arterija, te renalne displazije. Kardiovaskularni poremećaji poput koarktacije aorte su manje česti uzroci hipertenzije u ovoj dobnoj skupini. Pri kraju prvog deset-

**Sažetak 9. Dijagnostički postupak kod sekundarnih uzroka hipertenzije**

Kronična bolest bubrega	Proteini, eritrociti i eritocitni cilindri u urinu Kreatinin i kalij u serumu UZV abdomena Statička scintigrafija s [ <sup>99</sup> Tc <sup>m</sup> ]dimerkaptosukcinskom kiselinom
Renovaskularna hipertenzija	Reninska aktivnost plazme UZV abdomena Doppler sonografija Renalna scintigrafija MRI angiografija Angiografija
Feokromocitom i paragangliom	Katekolamini ili metanefrini u 24-satnom urinu i plazmi MRI I123 metaiodobenzilguanidin
Primarni aldosteronizam	Reninska aktivnost plazme Aldosteron u plazmi
Cushingov sindrom	Kortizol i ACTH u plazmi Slobodan kortizol u 24-satnom urinu
Koarktacija aorte	RTG grudnog koša Ehokardiografija MRI angiografija Aortografija
Nasljedna Uzrokovana lijekovima	DNA testiranje Likoricija, oralni kontraceptivi, glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi, simpatikomimetici, eritropoetin, ciklosporin, takrolimus, kokain, metabolički steroidi
Hipertiroidizam	TSH, FT3, FT4
Kongenitalna adrenalna hiperplazija	Deoksikortikosteron i kortikosteron plazme, 18-hidroksikortikosteron, 18-hidroksideoksikortikosteron, 11-deoksikortizol

ljeća i tijekom drugog desetljeća života, najčešći uzrok trajne hipertenzije je esencijalna (primarna) hipertenzija, posebice u djece s blagom asptomatskom bolesti [172].

Kada se susretnemo s djetetom koje ima kroničnu hipertenziju nepoznatog podrijetla, prilikom dijagnostičke procjene treba uzeti u obzir visinu AT, dob, spol, kliničke nalaze i obiteljsku anamnezu. Pažljivi odabir potrebnih testova često skraćuje dijagnostički postupak (Sažetak 9), no detaljni opis odabira izvan je okvira ovih smjernica [173,174].

### 11. Dugotrajno praćenje

Ovisno o podležućem uzroku hipertenzije, poduzimaju se istražni postupci poput: praćenja elektrolita i kreatinina u serumu, periodičnog mjerenja GFR, renalne i renovaskularne slikovne dijagnostike putem ultrazvuka i izotopnih (radionuklidnih) studija, moguće ponavljane angiografije [digitalne subtrakcijske angiografije (DSA), CO<sub>2</sub> angiografije (CO<sub>2</sub>), MR angiografije (MRA) ili CT angiografije (CTA)]. Kod feokromocitoma ili paraganglioma može biti indicirano ponavljano mjerenje katekolamina ili radioizotopna pretraga s I123 MIBG. Nakon postignute dugotrajne zadovoljavajuće kontrole AT, moguće je pažljivo snižavanje terapije, a u pojedinih bolesnika i ukidanje iste. U veći-

ne je djece, međutim, potrebno doživotno praćenje. Takav postupak može uvelike olakšati mjerenje AT kod kuće. Djeci s renalnom hipertenzijom je neophodno redovito kontrolirati AT pomoću KMAT-a u 6-12-mjesečnim intervalima, kako bi se isključila izolirana noćna hipertenzija.

### 12. Buduća istraživanja

U ovim je smjericama na nekoliko mjesta ukazano na nedostatak pouzdanih dokaza proizašlih iz istraživanja za preporuke za dijagnozu i postupak kod hipertenzije u djece. Područja koja zahtijevaju hitno stjecanje znanja su navedena u Sažetku 10. Obaveza da se pronađu odgovori na istaknuta pitanja treba voditi usklađene akcije u Europi tijekom sljedećih nekoliko godina.

### 13. Provedba smjernica

Ove bi smjernice trebale biti uspješno primjenjivane sa svrhom da ograniče, i čak smanje, breme hipertenzije u djece i adolescenata, i njezine komplikacije. Za to su potrebne usklađene akcije na raznim razinama: stručnih društava i međunarodnih ekspertnih odbora, liječnika opće prakse, pedijatara, medicinskih sestara i drugih zdravstvenih djelatnika, škola, roditelja i političara. Usmjerenje djelovanje je jedino sredstvo za premošćenje jaza između preporuka stručnjaka i nedijagnosticiranja hipertenzije u

### **Sažetak 10. Buduća istraživanja**

- Razvoj točnih neživinih sfigmomanometara za auskultacijsko mjerenje AT i točnih naprava za oscilometrijsko mjerenje AT, te pažljiva usporedba vrijednosti dobivenih s ove dvije metode u dojenčadi, djece i adolescenata
- Dobivanje snažnih referentnih vrijednosti za AT mjeren kod kuće, u ordinaciji i KMAT-om, temeljenih na europskoj pedijatrijskoj populaciji
- Povećanje znanja o mjerodavnosti vrijednosti AT mjerenog izvan ordinacije
- Pribavljanje podataka o ranom oštećenju ciljnih organa, kako bi se precizno procijenio rizik, te uporaba navedenih podataka u svrhu postavljanja posrednih ciljeva tijekom liječenja
- Provođenje velikih, dugoročnih randomiziranih terapijskih studija uporabom početka oštećenja ciljnih organa (kao što su početak mikroalbuminurije i/ili hipertrofije lijeve klijetke), kako bi se dobili podaci o pravovremenom početku antihipertenzivne medikamentozne terapije i željenim ciljnim vrijednostima AT
- Provođenje kontroliranih studija s antihipertenzivnim lijekovima u svrhu poboljšanja znanja o specifičnim dobrobitima i nedostacima preparata koji snižavaju AT, te utvrđivanja primjerenih doza

djece i adolescenata, neotkrivanja oštećenja ciljnih organa i slabe kontrole AT. Uloga stručnih društava, osobito ESH, je ključna, ne samo za širenje smjernica diljem europskih zemalja, nego i za postizanje njihovog prihvaćanja od strane nacionalnih društava za hipertenziju.

Paralelno s tim, potrebne su usklađene javne akcije, kako bi se, s jedne strane, poboljšalo otkrivanje i liječenje visokog AT među djecom i adolescentima, a s druge strane,

promicalo zdrav načina života, tj. zdravu prehranu, niski unos kuhinjske soli, nepušenje, izbjegavanje alkohola i pojačanu tjelesnu aktivnost, kao preventivne i kurativne mjere. Samo će agresivna inicijativa javne politike navesti zdravstvene djelatnike, osiguravatelje i druge financijere da povećaju ulaganja u istraživanja i dugoročna liječenja visokog AT u djece i adolescenata. Uistinu, sveobuhvatni preventivni program u svakoj europskoj zemlji, koji uključuje sve gore navedene čimbenike, kao i obitelji i nastavnike u školama, preduvjet je za promicanje uvođenja postupka u praksu i unaprijeđenja zdravlja djece i adolescenata.

Odbor koji je napisao ove smjernice svjestan je činjenice da njihovo objavljivanje ne podrazumijeva i njihovu primjenu. Ipak, ove smjernice predstavljaju konsenzus među specijalistima uključenima u otkrivanje i liječenje visokog AT u djece i adolescenata. Ukoliko se promptly započnu ovdje preporučena istraživanja, vjerojatno će se ove smjernice mijenjati u nadolazećim godinama, zavisno o novim dokazima. Iako za pojedine aspekte za djecu nema dostupnih znanstvenih dokaza prozišlih iz istraživanja, preporuke ovog dokumenta sumiraju značajnu količinu znanstvenih podataka i kliničkog iskustva i predstavljaju najbolju kliničku mudrost na kojoj liječnici, medicinske sestre i obitelji trebaju temeljiti svoje odluke. Dodatno, stoga što one skreću pozornost na problem hipertenzije u djece i adolescenata, i njezin doprinos aktualnoj epidemiji kardiovaskularnih bolesti, ove bi smjernice trebale poticati kreatora javnog mijenja na razvoj globalnog napora s ciljem poboljšanja otkrivanja i liječenja visokog AT u djece i adolescenata.

## Literatura

- 1 Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension: European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053.
- 2 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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). *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
- 3 Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; 27:923-934.
- 4 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
- 5 National Center of Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey: blood pressure levels of persons 6-74 years, US, 1971-74. *Vital Health Stat* 11. 1977; 203:37-44.
- 6 National Heart, Lung, and Blood Institute. Report of the Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1977; 59:797-820.
- 7 National Heart, Lung, and Blood Institute. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children 1987. *Pediatrics* 1987; 79:1-25.
- 8 Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995; 8:657-665.
- 9 Lauer RM, Mahoney LT, Clarke WR. Tracking of blood pressure during childhood: the Muscatine Study. *Clin Exp Hypertens A* 1986; 8:515-537.
- 10 Vos LE, Oren A, Bots ML, Gorissen WH, Grobbee DE, Uiterwaal CS. Does a routinely measured blood pressure in young adolescence accurately predict hypertension and total cardiovascular risk in young adulthood? *J Hypertens* 2003; 21:2027-2034.
- 11 Sun SS, Grave GD, Siervogel RM, Pickoff AA, Arslanian SS, Daniels SR. Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. *Pediatrics* 2007; 119:237-246.
- 12 Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol* 1992; 136:633-645.
- 13 Mahoney LT, Clarke WR, Burns TL, Lauer RM. Childhood predictors of high blood pressure. *Am J Hypertens* 1991; 4:608S-610S.
- 14 Lurbe E. Hypertension and target organ damage in children and adolescents. *J Hypertens* 2007; 25:1998-2000.
- 15 Sinha MD, Reid CJ. Evaluation of blood pressure in children. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:577-584.
- 16 Daniels SR, Loggie JM, Khoury P, Kimball TR. Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:1907-1911.
- 17 Brady TM, Fivush B, Flynn JT, Parekh R. Ability of blood pressure to predict left ventricular hypertrophy in children with primary hypertension. *J Pediatr* 2008; 152:73e1-78e1.
- 18 Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher CC. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima media thickness. A matched controlled study. *Hypertension* 2006; 48:40-44.
- 19 Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104:2815-2819.
- 20 Juonala M, Jarvisalo MJ, Maki-Torkko N, Kahonen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005; 112:1486-1493.
- 21 Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, Stehouwer CD. Current and adolescent body fatness and fat distribution: relationships with carotid intima-media thickness and large artery stiffness at the age of 36 years. *J Hypertens* 2004; 22:145-155.
- 22 Stabouli S, Kotsis V, Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring and target organ damage in pediatrics. *J Hypertens* 2007; 25:1979-1986.
- 23 Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, Gimenez M, Romero JC. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1990; 15:257-261.
- 24 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. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics* 2004; 114:555-576.
- 25 de Man SA, Andre JL, Bachmann HJ, Grobbee DE, Ibsen KK, Laaser U, et al. Blood pressure in childhood: pooled findings of six European studies. *J Hypertens* 1991; 9:109-114.
- 26 Menghetti E, Viridis R, Strambi M, Patriarca V, Riccioni MA, Fossali E, et al. Blood pressure in childhood and adolescence: the Italian normal standards. Study Group on Hypertension of the Italian Society of Pediatrics. *J Hypertens* 1999; 17:1363-1372.
- 27 Park MK, Menard SM, Schoolfield J. Oscillometric blood pressure standards for children. *Pediatr Cardiol* 2005; 26:601-607.
- 28 Jackson LV, Thalange NK, Cole TJ. Blood pressure centiles for Great Britain. *Arch Dis Child* 2007; 92:298-303.
- 29 Munkhaugen J, Lydersen S, Wideroe TE, Hallan S. Blood pressure reference values in adolescents: methodological aspects and suggestions for Northern Europe tables based on the North Trondelag Health Study II. *J Hypertens* 2008; 26:1912-1918.
- 30 Sung RY, Choi KC, So HK, Nelson EA, Li AM, Kwok CW, et al. Oscillometrically measured blood pressure in Hong Kong Chinese children and associations with anthropometric parameters. *J Hypertens* 2008; 26:678-684.
- 31 MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1: Prolonged differences in blood pressure - prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-774.
- 32 Lurbe E, Cremades B, Rodriguez C, Torro I, Alvarez V, Redon J. Factors related to quality of ambulatory blood pressure monitoring in a pediatric population. *Am J Hypertens* 1999; 12:929-933.
- 33 O'Brien E, O'Malley K. Evaluation of blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens Suppl* 1990; 8:S133-S139.
- 34 Association for the Advancement of Medical Instrumentation. American National Standard. Electronic or automated sphygmomanometers ANSI/AAMI SP10-1992. Arlington, VA, USA: AAMI; 1993.
- 35 O'Brien E, Pickering T, Asmar R, Myers M, Parati G, Staessen J, et al, on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. International protocol for validation of blood pressure measu-

- ring devices in adults. *Blood Press Monit* 2002; 7:3-17.
- 36 Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressure. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:50-53.
- 37 Podoll A, Grenier M, Croix B, Feig DI. Inaccuracy in pediatric outpatient blood pressure measurement. *Pediatrics* 2007; 119:e538-e543.
- 38 Gillman MW, Cook NR. Blood pressure measurement in childhood. *Epidemiological studies. Circulation* 1995; 92:1049-1057.
- 39 Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I: Sphygmomanometry - factors common to all techniques. *BMJ* 2001; 322:981-985.
- 40 O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. *J Hypertens Suppl* 2003; 21:S11-S18.
- 41 Urbina E, Alpert B, Flynn J, Hayman L, Harshfield GA, Jacobson M, et al, American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee. Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: recommendations for standard assessment: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the council on cardiovascular disease in the young and the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 52:433-451.
- 42 O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and nondippers. *Lancet* 1988; 2:397.
- 43 Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white-coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-228.
- 44 Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; 40:795-796.
- 45 Lurbe E, Redon J, Liao Y, Tacons J, Cooper RS, Alvarez V. Ambulatory blood pressure monitoring in normotensive children. *J Hypertens* 1994; 12:1417-1423.
- 46 Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20:1995-2007.
- 47 Zanchetti A, Mancia G, Black HR, Oparil S, Waeber B, Schmieder RE, et al. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:673-679.
- 48 Stergiou G, Alamara C, Salgami E, Vaindirilis I, Dacou-Voutetakis C, Mountokalakis T. Reproducibility of home and ambulatory blood pressure in children and adolescents. *Blood Press Monit* 2005; 10:143-147.
- 49 Stergiou GS, Christodoulakis G, Giovas P, Lourida P, Alamara C, Roussias LG. Home blood pressure monitoring in children: how many measurements are needed? *Am J Hypertens* 2008; 21:633-638.
- 50 Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al, on behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1505-1526.
- 51 Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC, Panagiotakos DB. Home blood pressure normalcy in children and adolescents: the Arsakeion School study. *J Hypertens* 2007; 25:1375-1379.
- 52 Stergiou G, Nasothimiou E, Giovas P, Kapoyiannis A, Vazeou A. Diagnosis of hypertension in children and adolescents based on home versus ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1556-1562.
- 53 Wuhl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F, Escape Trial Group. Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatr Res* 2004; 55:492-497.
- 54 Lurbe E, Parati G. Out-of-office blood pressure measurement in children and adolescents. *J Hypertens* 2008; 26:1536-1539.
- 55 Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, Portman R. Evaluation of white-coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:855-860.
- 56 Stabouli S, Kotsis V, Toumanidis S, Papamichael C, Constantopoulos A, Zakopoulos N. White-coat and masked hypertension in children: association with target-organ damage. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:1151-1155.
- 57 Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45:493-498.
- 58 Dillon MJ. Investigation and management of hypertension in children. A personal perspective. *Pediatr Nephrol* 1987; 1:59-68.
- 59 Swinford RD, Portman RJ. Diagnostic evaluation of pediatric hypertension. In: Portman RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR, editors. *Pediatric hypertension*. Totowa: Humana Press; 2004. pp. 405-420.
- 60 Brewer ED. Evaluation of hypertension in childhood diseases. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. *Pediatric nephrology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. pp. 1179-1197.
- 61 Dillon MJ. The diagnosis of renovascular disease. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:366-372.
- 62 Rees L, Webb NJA, Brogan PA, editors. *Paediatric nephrology*. Oxford: Oxford University Press; 2007.
- 63 Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450-458.
- 64 de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren M, 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. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1056-1062.
- 65 Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1995; 76:699-701.
- 66 Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszekowska J, Wierzbicka A, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:811-819.
- 67 Hanevold C, Waller J, Daniels S, Portman R, Sorof J, International Pediatric Hypertension Association. The effects of obesity, gender, and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics* 2004; 113:328-333.
- 68 McNiece KL, Gurpa-Malhotra M, Samuels J, Bell C, Garcia K, Poffenbarger T, et al, National High Blood Pressure Education Program Working Group. Left ventricular hypertrophy in hypertensive adolescents. Analysis of risk by 2004 National High Blood Pressure Education Program Working Group staging criteria. *Hypertension* 2007; 50:392-395.
- 69 Virkola K, Pesonen E, Akerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr* 1997; 86:1203-1207.
- 70 Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese

- Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005; 164:337-344.
- 71 Sorof JM, Alexandrov AV, Garami Z, Turner JL, Grafe RE, Lai D, Portman RJ. Carotid ultrasonography for detection of vascular abnormalities in hypertensive children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:1020-1024.
- 72 Jourdan C, Wuhl E, Litwin M, Fahr K, Trelewicz J, Jobs K, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens* 2005; 23:1707-1715.
- 73 Assadi F. Relation of left ventricular hypertrophy to microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. *Pediatr Cardiol* 2008; 29:580-584.
- 74 Daniels SR, Lipman MJ, Burke MJ, Loggie JM. The prevalence of retinal vascular abnormalities in children and adolescents with essential hypertension. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:205-208.
- 75 Mitchell P, Cheung N, de Haseth K, Taylor B, Rochtchina E, Wang JJ, et al. Blood pressure and retinal arteriolar narrowing in children. *Hypertension* 2007; 49:1156-1162.
- 76 Williams SS. Advances in genetic hypertension. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:192-198.
- 77 Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272:676-680.
- 78 Baker EH, Dong YB, Sagnella GA, Rothwell M, Onipinla AK, Markandu ND, et al. Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998; 351:1388-1392.
- 79 Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4341-4344.
- 80 Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001; 293:1107-1112.
- 81 Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Morits M, Spitzer A, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 289:119-123.
- 82 Zhao LQ, Han S, Tian HM. Progress in molecular-genetic studies on congenital adrenal hyperplasia due to 11[beta]-hydroxylase deficiency. *World J Pediatr* 2008; 4:85-90.
- 83 Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:139-149.
- 84 Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham offspring study. *Prev Med* 1987; 16:235-251.
- 85 Berenson GS. Obesity: a critical issue in preventive cardiology - the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol* 2005; 8:234-241.
- 86 Graf C, Rost SV, Koch B, Heinen S, Falkowski G, Dordel S, et al. Data from the StEP TWO programme showing the effect on blood pressure and different parameters for obesity in overweight and obese primary school children. *Cardiol Young* 2005; 15:291-298.
- 87 Lurbe E. Childhood blood pressure: a window to adult hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:2001-2003.
- 88 Ogden CL, Troiano RP, Briefel RR, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Johnson CL. Prevalence of overweight among preschool children in the United States, 1971 through 1994. *Pediatrics* 1997; 99:E1.
- 89 Hughes JM, Li L, Chinn S, Rona RJ. Trends in growth in England and Scotland, 1972 to 1994. *Arch Dis Child* 1997; 76:182-189.
- 90 Genovesi S, Giussani M, Pieruzzi F, Vigorita F, Arcovio C, Cavuto S, et al. Results of blood pressure screening in a population of school-aged children in the province of Milan: role of overweight. *J Hypertens* 2005; 23:493-497.
- 91 Genovesi S, Antolini L, Giussani M, Pieruzzi F, Galbiati S, Valsecchi MG, et al. Usefulness of waist circumference for the identification of childhood hypertension. *J Hypertens* 2008; 26:1563-1570.
- 92 Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298:564-567.
- 93 Law CM, de Swiet M, Osmonde C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993; 306:24-27.
- 94 Whincup PH, Bredow M, Payne F, Sadler S, Golding J. Size at birth and blood pressure at 3 years of age. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC). *Am J Epidemiol* 1999; 149:730-739.
- 95 Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318:427-431.
- 96 Bansal N, Ayoola OO, Gemmell I, Vyas A, Koudsi A, Oldroyd J, et al. Effects of early growth on blood pressure of British European and South Asian origin infants at one year of age: The Manchester Children's Growth and Vascular Health Study. *J Hypertens* 2008; 26:412-418.
- 97 Van Houtten VA, Steegers EA, Witteman JC, Moll HA, Hofman A, Jaddoe VW. Fetal and postnatal growth and blood pressure at the age of 2 years. The Generation Study. *J Hypertens* 2009; 27:1152-1157.
- 98 Geleijnse JM, Grobbee DE. High salt intake early in life: does it increase the risk of hypertension? *J Hypertens* 2002; 20:2121-2124.
- 99 Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005; 115:1367-1377.
- 100 Salminen M, Vahlberg T, Kivela SL. Effects of family-oriented risk-based prevention on serum cholesterol and blood pressure values of children and adolescents. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23:34-41.
- 101 Addison CC, Jenkins BW, White MS, Young L. Implementation of a cardiovascular disease prevention program among school-aged children: a pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 2006; 3:274-277.
- 102 Hayman LL, Meininger JC, Daniels SR, McCrindle BW, Helden L, Ross J, et al. American Heart Association Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth, on Cardiovascular Nursing, on Epidemiology and Prevention and on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Primary prevention of cardiovascular disease in nursing practice: focus on children and youth - a scientific statement from the American Heart Association Committee. *Circulation* 2007; 116:344-357.
- 103 Cutler JA, Roccella EJ. Salt reduction for preventing hypertension and cardiovascular disease: a population approach should include children. *Hypertension* 2006; 48:818-819.
- 104 Mu JJ, Liu ZQ, Liu WM, Liang YM, Yang DY, Zhu DJ, Wang ZX. Reduction of blood pressure with calcium and potassium supplementation in children with salt sensitivity: a 2-year double-blinded placebo-controlled trial. *J Hum Hypertens* 2005; 19:479-483.
- 105 UK Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Report on 'Salt and Health'. London: Her Majesty's Stationery Office; 2003. [http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn\\_salt\\_final.pdf](http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_salt_final.pdf).
- 106 Ong KK, Preece MA, Emmett PM, Ahmed ML, Dunger DB, ALSPAC Study Team. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast feeding: longitudinal birth cohort study and analysis.

- Pediatr Res 2002; 52:863-867.
- 107 Ramaswamy P, Lytrivi ID, Paul C, Golden M, Kupferman JC. Regression of left ventricular hypertrophy in children with antihypertensive therapy. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:141-143.
- 108 Seeman T, Gilik J, Vondrak K, Simkova E, Flogelova H, Hladikova M, Janda J. Regression of left-ventricular hypertrophy in children and adolescents with hypertension during ramipril monotherapy. *Am J Hypertens* 2007; 20:990-996.
- 109 Matteucci MC, Picca S, Chinali M, Mastrostefano A, De Simone G, Mehls O, et al, and the ESCAPE Study Group. Regression of left ventricular hypertrophy and normalization of myocardial contractility by ACE inhibition in children with CKD. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1459 [abstract].
- 110 Wuhl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE Trial Group. Anti-hypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 66:768-776.
- 111 Wuhl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE trial group. Long-term dissociation of antiproteinuric and antihypertensive efficacy of ACE inhibition in children with chronic renal failure. *COD.OC 16. Pediatr Nephrol* 2006; 21:1505 [abstract].
- 112 Wuhl E, Mehls O, Schaefer F, ESCAPE Trial Group. Nephroprotection by intensified blood pressure control: final results of the ESCAPE trial. *J Hypertens* 2008; 26(Suppl 1):S37 [abstract].
- 113 Chinali M, de Simone G, Matteucci MC, Picca S, Mastrotrefano A, Anarat A, et al, ESCAPE Trial Group. Reduced systolic myocardial function in children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:593-598.
- 114 Raile K, Galler A, Hofer S, Herbst A, Dunstheimer D, Busch P, Holl RW. Diabetic nephropathy in 27,805 children, adolescents and adults with type 1 diabetes. Effect of diabetes duration, A1C, hypertension, dyslipidemia, diabetes onset, and sex. *Diabetes Care* 2007; 30:2523-2528.
- 115 Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797-805.
- 116 Ettinger LM, Freeman K, DiMartino-Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and abnormal ambulatory blood pressure in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147:67-73.
- 117 Gimpel CH, Wuhl E, Arbeiter K, Drozd D, Trivelli A, Charbit M, et al. Superior consistency of ambulatory blood pressure monitoring in children: Implications for clinical trials. *J Hypertens* 2009; 27:1568-1574.
- 118 Regulation (EC) No. 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No. 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union* 27/12/2006.
- 119 Food and Drug Administration Modernization Act, 1997. *Best Pharmaceuticals for Children Act*; 2002.
- 120 Simonetti G, Rizzi M, Donadini R, Bianchetti MG. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. *J Hypertens* 2007; 25:2370-2376.
- 121 Griswold WR, McNeal R, Mendoza SA, Sellers BB, Higgins S. Propranolol as an antihypertensive agent in children. *Arch Dis Child* 1978; 53:594-596.
- 122 Bachmann H. Propranolol versus chlorthalidone: a prospective therapeutic trial in children with chronic hypertension. *Helv Paediatr Acta* 1984; 39:55-61.
- 123 Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, Vehaskari VM. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:820-827.
- 124 Falkner B, Lowenthal DT, Affrime MB. The pharmacodynamic effectiveness of metoprolol in adolescent hypertension. *Pediatr Pharmacol (New York)* 1982; 2:49-55.
- 125 Batisky DL, Sorof JM, Sugg J, Llewellyn M, Kliibaner M, Haider JW, et al, Toprol-XL Pediatric Hypertension Investigators. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience. *J Pediatr* 2007; 150:134-139.
- 126 Flynn JT, Warnik SJ. Isradipine treatment of hypertension in children: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:748-753.
- 127 Flynn JT, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 15:302-316.
- 128 Flynn JT, Newburger JW, Daniels SR, Sanders SP, Portman RJ, Hogg RJ. A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. *J Pediatr* 2004; 145:353-359.
- 129 Flynn JT, Nahata MC, Mahan JD Jr, Portman RJ, PATH-2 Investigators. Population pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:905-916.
- 130 Flynn JT. Pediatric use of antihypertensive medications: much more to learn. *Curr Ther Res* 2001; 62:314-328.
- 131 Wells T, Frame V, Soffer B, Shaw W, Zhang Z, Herrera P, et al, Enalapril Pediatric Hypertension Study Group. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:870-880.
- 132 Li JS, Berezny K, Kilaru R, Hazan L, Portman R, Hogg R, et al. Is the extrapolated adult dose of fosinopril safe and effective in treating hypertensive children? *Hypertension* 2004; 44:289-293.
- 133 Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16:795-800.
- 134 Wells T, Rippley R, Hogg R, Sakarcian A, Blowey D, Walson P, et al. The pharmacokinetics of enalapril in children and infants with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:1064-1074.
- 135 Hogg RJ, Delucchi A, Sakihara G, Wells TG, Tenney F, Batisky DL, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:695-701.
- 136 Blumer JL, Daniels SR, Dreyer WJ, Batisky D, Walson PD, Roman D, Ouellet D. Pharmacokinetics of quinapril in children: assessment during substitution for chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:128-132.
- 137 Seeman T, Dusek J, Vondrak K, Flogelova, Geier P, Janda J. Ramipril in the treatment of hypertension and proteinuria in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens* 2004; 17:415-420.
- 138 Shahinfar S, Cano F, Soffer BA, Ahmed T, Santoro EP, Zhang Z, et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens* 2005; 18:183-190.
- 139 Sakarcian A, Tenney F, Wilson JT, Stewart JJ, Adcock KG, Wells TG, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:742-749.
- 140 Gartenmann AC, Fossali E, von Vigier RO, Simonetti GD, Schmidtko J, Edefonti A, Bianchetti MG. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int* 2003; 64:1450-1454.
- 141 Simonetti GD, von Vigier RO, Konrad M, Rizzi M, Fossali E, Bianchetti MG. Candesartan cilexetil in children with hypertension or proteinuria: preliminary data. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:1480-1482.
- 142 Flynn JT, Meyers KE, Neto JP, de Paula Meneses R, Zurawska A, Bagga A, et al, Pediatric Valsartan Study Group.

- Efficacy and safety of the angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 to 5 years. *Hypertension* 2008; 52:222-228.
- 143 Sinaiko AR. Treatment of hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:603-609.
- 144 Sorof JM, Cargo P, Graepel J, Humphrey D, King E, Rolf C, Cunningham RJ. [latin sharp s]-Blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:345-350.
- 145 Von Vigier RO, Franscini LM, Bianda ND, Pfister R, Casaulta-Aebischer C, Bianchetti MG. Antihypertensive efficacy of amlodipine in children with chronic kidney diseases. *J Hum Hypertens* 2001; 15:387-391.
- 146 Ellis D, Vats A, Moritz ML, Reitz S, Grosso MJ, Janosky JE. Long-term antiproteinuric and renoprotective efficacy and safety of losartan in children with proteinuria. *J Pediatr* 2003; 143:89-97.
- 147 MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:8-20.
- 148 Lubrano R, Soscia F, Elli M, Ventriglia F, Raggi C, Travasso E, et al. Renal and cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus angiotensin II receptor antagonist therapy in children with proteinuria. *Pediatrics* 2006; 118:e833-e838.
- 149 The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547-1559.
- 150 Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369:2059-2061.
- 151 Redon J, Cifkova R, Laurent S, Nilsson P, Narkiewicz K, Erdine S, Mancia G, Scientific Council of the European Society of Hypertension. The metabolic syndrome in hypertension: European Society of Hypertension Position Statement. *J Hypertens* 2008; 26:1891-1900.
- 152 Momma K. ACE inhibitors in pediatric patients with heart failure. *Paediatr Drugs* 2006; 8:55-69.
- 153 Moffett BS, Chang AC. Future pharmacologic agents for treatment of heart failure in children. *Pediatr Cardiol* 2006; 27:533-551.
- 154 Ng DK, Chan C, Chow AS, Chow P, Kwok K. Childhood sleep-disordered breathing and its implications for cardiac and vascular diseases. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:640-646.
- 155 Zintzaras E, Kaditis AG. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:172-178.
- 156 Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:274-282.
- 157 Adelman RD, Coppo R, Dillon MJ. The emergency management of severe hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:422-427.
- 158 Patel HP, Mitsnefes M. Advances in the pathogenesis and management of hypertensive crisis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17:210-214.
- 159 Daniels SR, Greer FR, Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122:198-208.
- 160 Lichtenstein AH, Appel IJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, Franklin B, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American heart association nutrition committee. *Circulation* 2006; 114:82-96.
- 161 Invitti C, Gilardini L, Pontiggia B, Morabito F, Mazzilli G, Viberti G. Period prevalence of abnormal glucose tolerance and cardiovascular risk factors among obese children attending an obesity centre in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16:256-262.
- 162 Spear BA, Barlow SE, Ervin C, Ludwig DS, Saelens BE, Schettina KE, Taveras EM. Recommendations for treatment of child and adolescent overweight and obesity. *Pediatrics* 2007; 120:S254-S288.
- 163 Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA, Garnett SP, Tepsa M, Yap F, et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2074-2080.
- 164 The TODAY Study Group, Zeitler P, Epstein L, Grey M, Hirst K, Kaufman F, Tamborlane W, Wilfley D. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8:74-87.
- 165 Vogt BA. Hypertension in children and adolescents: definition, pathophysiology, risk factors and long-term sequelae. *Curr Ther Res* 2001; 62:283-297.
- 166 Goonasekera CD, Dillon MJ. Measurement and interpretation of blood pressure. *Arch Dis Child* 2000; 82:261-265.
- 167 Arar MY, Hogg RJ, Arant BS, Seikaly MG. Etiology of sustained hypertension in children in the Southwestern United States. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:186-189.
- 168 Lieberman E. Hypertension in childhood and adolescence. In: Kaplan N, editor. *Clinical hypertension*. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1990. pp. 407-433.
- 169 Yiu VW, Dluhy RP, Lifton RP, Guay-Woodford LM. Low-peripheral plasma renin activity as a critical marker in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 1997; 11:343-346.
- 170 Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. *J Perinatol* 1995; 15:470-479.
- 171 Flynn J. Neonatal hypertension: diagnosis and management. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:332-341.
- 172 Kay JD, Sinaiko AR, Daniels SR. Pediatric hypertension. *Am Heart J* 2001; 142:422-432.
- 173 Dillon MJ. Secondary forms of hypertension in children. In: Portman RJ, Sorof JM, Ingelfinger JR, editors. *Pediatric hypertension*. Totowa: Humana Press; 2004. pp. 159-179.
- 174 Lurbe E, Redon J. Secondary hypertension in children and adolescents. In: Mansoor GA, editor. *Secondary hypertension*. Totowa: Humana Press; 2004. pp. 279-306.



