

## Oportunități terapeutice în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii

\*N. Matraguna, O. Erohina, O. Gurduza, S. Cojocari, L. Bichir-Thoreac, L. Tanase

Department of Pediatric Cardiology, Institute of Cardiology, 20/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: naleamatragun@rambler.ru. Manuscript received September 17, 2012; revised December 15, 2012

### Therapeutic opportunities in the treatment of arterial hypertension in children

Arterial hypertension is a major health problem in developed and developing countries, affecting approximately one billion people in the world and its evolution affects primarily younger people, by that representing a major public health problem due to its major complications. In the treatment of arterial hypertension in children, it is very important the non-medical treatment, knowing the fact that among other risk factors, obesity plays a huge role and also life style changes, which are the first choice for treatment. The possibilities to treat arterial hypertension in children are limited, despite the large numbers of drugs for the adult population and continuous progress in this direction. This article is a summary of literature sources, referring to non-medical and pharmacological treatment, evaluate the most important classes of drugs accepted and used in the treatment of arterial hypertension in children, allowing us to focus on the recently introduced drugs to treat arterial hypertension in children and teenagers.

**Key words:** arterial hypertension, treatment, children, non-medical treatment.

### Терапевтические возможности лечения артериальной гипертензии у детей

Артериальная гипертензия является одной из основных проблем здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. Поражает, примерно, один миллиард людей во всём мире, имеет на сегодняшний день тенденцию к уменьшению возрастной категории и представляет собой серьёзную проблему общественного здравоохранения в связи с её серьёзными осложнениями и возрастающей заболеваемостью. Исходя из того, что эссенциальная артериальная гипертензия является результатом ожирения, а также множества факторов риска, в лечении артериальной гипертензии у детей особое значение уделяется немедикаментозным методам, которые преследуют изменение стиля жизни, как метод первого выбора. Несмотря на то, что существует огромное множество антигипертензивных препаратов и существенный прогресс в контроле артериальной гипертензии у взрослого населения, возможности назначения лечения для детей ограничены. Данная статья представляет собой литературный обзор немедикаментозного и медикаментозного лечения артериальной гипертензии, что позволяет оценить наиболее важные классы современных медицинских препаратов, разрешённых для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лечение, дети, немедикаментозное лечение.

### Introducere

Hipertensiunea arterială (HTA) rămâne în continuare una dintre cele mai importante probleme, cu care se confruntă serviciile sănătății publice din toată lumea, datorită ratelor exuberante de morbiditate în populația de ansamblu, inclusiv în contingentul tânăr al populației [3, 8]. La nivel internațional, datorită diferențelor în ceea ce privește factorii genetici și de mediu, incidența variază de la țară la țară și de la regiune la regiune, diferite studii raportând o incidență a HTA între 1-5% la copii și până la 10% la adolescenți. Incidența în creștere a hipertensiunii arteriale este condiționată în mare parte de ponderea obezității, care în ultimul timp atinge pragul pandemiei la nivel mondial [1, 11]. Prevalența hipertensiunii arteriale la copii este de 1,8% până la 4,2% în Europa și de la 4,5% până la 13,8% în SUA. Totodată, prevalența la copiii obezi atinge rata de 11-30%. Obezitatea și hipertensiunea arterială sunt afecțiuni întâlnite la copii și adolescenți, cu creșterea frecvenței lor în ultimele decenii. Numeroase studii au arătat că obezitatea este asociată cu valori crescute ale tensiunii arteriale (TA) atât la adulți cât și la copii [18]. Datele publicate în 2011 asupra rezultatelor studiului efectuat de Zang și Wang în Shandog, China, pe un număr de 8568 de elevi cu vârste cuprinse între 7-18 ani, au arătat că valorile TA au crescut progresiv odată cu vârsta. Prevalența HTA (valori peste percentile 95 pentru vârstă și sex) a fost de 24,07% pentru băieți și 22,36% pentru fete, cu o prevalență a supraponderalității și obezității în cele două grupuri de 14,31% și 10,64% pentru băieți și 8,75% și

5,70% pentru fete. În studiul realizat de colaboratorii din Clinica de pediatrie „Alfred Rusescu”, București, care a inclus 4866 de copii cu vârste cuprinse între 3-17 ani, supraponderalitatea și obezitatea au fost prezente în proporție de 10,07%, respectiv 6,39% față de 17,03%, respectiv 21,22% în grupul persoanelor cu HTA [6, 11].

Hipertensiunea arterială primară nu este o entitate de sine stătătoare, mai multe mecanisme patogene fiind implicate. În condiții experimentale, copiii normotensivi ai părinților hipertensivi pot prezenta răspunsuri fiziologice anormale similare cu cele ale părinților. Când sunt supuși stresului sau sarcinilor competitive, copiii adulților hipertensivi, ca și grup, răspund cu o creștere a ratei cardiace și a tensiunii arteriale mai mare, comparativ cu copiii părinților normotensivi. În mod similar, unii copii ai părinților hipertensivi pot excreta niveluri urinare mai crescute de metaboliți ai catecolaminelor sau pot răspunde la încărcarea cu sodiu, luând în greutate mai mult și prezentând presiuni sanguine mai mari, comparativ cu copiii fără un istoric familial de hipertensiune arterială. Numeroși investigatori au raportat existența unei corelații între TA a părinților și cea a copiilor, fiind raportată agregarea familială a HTA [13, 18].

Hipertensiunea arterială la copii poate fi un semn al unei patologii premergătoare sau poate fi primară. De asemenea, hipertensiunea arterială la copii poate fi asociată cu afectarea țintă de organ, fiind recunoscută și ca factor de risc pentru HTA și patologia cardiovasculară a adultului. Semnele și

simptomele HTA pot fi foarte subtile și nespecifice cum ar fi: cefalee, somn neliniștit, iritabilitate, anorexie și pierderea performanței școlare, în timp ce simptomele severe includ encefalopatie și convulsii. Însă de cele mai multe ori, copiii diagnosticați cu valori majorate de tensiune arterială sunt asimptomatici, fiind diagnosticați întâmplător în timpul controlului profilactic sau adresării la medic cu alte patologii [4, 9].

Complicațiile hipertensiunii arteriale duc la moarte prematură sau la dezvoltarea invalidității. Riscul de a dezvolta complicații cardiovasculare este cu atât mai mare, cu cât HTA se asociază și cu alți factori de risc cardiovascular, cum ar fi cei nutriționali și de mediu [10].

Hipertensiunea la copii rămâne de multe ori nediagnosticată, nu doar din cauza faptului că simptomele sunt puse pe seama altor afecțiuni, dar și din cauza că valorile tensiunii arteriale se modifică în funcție de vârstă. Studii epidemiologice au stabilit tabelele normative pentru tensiunea arterială la copii, bazate pe vârstă, sex și înălțime [3, 9].

În general, tensiunea arterială este considerată normală atunci, când valorile sistolice și diastolice sunt mai joase de percentila 90, corespunzătoare vârstei, greutateii și sexului copilului. Există o categorie specială a hipertensiunii arteriale numită prehipertensiune, fiind reprezentată de valori ale TA situate între percentilele 90 și 95, corespunzătoare vârstei, sexului, înălțimii sau peste 120/80 mm Hg la adolescent. Acești copii au nevoie de control permanent al tensiunii arteriale. Această clasificare a Comitetelor Naționale și Internaționale de Prevenție, Detecție și Tratament al Hipertensiunii Arteriale a fost creată pentru a alinia categoriile de copii cu cele de adulți. Hipertensiunea arterială de gradul I este diagnosticată dacă un copil are TA mai mare decât percentila 95, dar mai mică sau egală cu percentila 99 plus 5 mmHg (corelată cu vârsta, sexul și înălțimea copilului). Un copil este diagnosticat ca având hipertensiune arterială de gradul II dacă TA este mai mare decât percentila 99 plus 5 mmHg [2, 4, 9].

Realizarea unui diagnostic de hipertensiune la un copil sau adolescent, identifică un individ cu risc crescut pentru boala cardiovasculară cu debut, care necesită un tratament specific. Principalul obiectiv al tratamentului la pacientul hipertensiv este de a atinge reducerea maximă a riscului total pe termen lung, privind mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară. Aceasta presupune înlăturarea tuturor factorilor de risc reversibili identificați, inclusiv fumatul, dislipidemia, obezitatea și diabetul [2, 3, 11].

Opțiunile de tratament pentru copiii și adolescenții cu hipertensiune arterială sunt similare cu cele pentru adulți. Ca și la adulți, în tratamentul antihipertensiv trebuie să se țină cont nu numai de nivelul tensiunii arteriale, dar și de prezența factorilor de risc, deoarece tratamentul HTA la copii se bazează pe depistarea și înlăturarea factorilor de risc cu determinism hipertensiv. Scopul tratamentului hipertensiunii arteriale la copii este normalizarea tensiunii arteriale, care ar trebui să fie percentila 90 pentru vârstă, sex și talie, îmbunătățirea

calității vieții pacientului, prevenirea sau regresia schimbărilor în organele țintă, reducerea riscului complicațiilor și mortalității [1, 2].

Obiectivele tratamentului HTA la copii:

- ◆ La copiii cu cifre de tensiune arterială la limitele majore ale normei, nu se efectuează tratament medicamentos, se recomandă tratament non-farmacologic și observație clinică.
- ◆ La copilul sau adolescentul hipertensiv cu risc scăzut, se inițiază un tratament medicamentos doar atunci, când tratamentul nemedicamentos timp de 6-12 luni s-a încheiat cu un eșec.
- ◆ La copilul sau adolescentul cu HTA gr. I cu risc înalt sau HTA gr. II, tratamentul indicat este atât medicamentos cât și nemedicamentos.
- ◆ Înainte de indicarea tratamentului medicamentos, este obligatorie efectuarea monitorizării ambulatorii a tensiunii arteriale (MATA). Dacă MATA a relevat faptul că TA sistolică în timpul zilei sau pe parcursul nopții este > 50%, atunci este indispensabil tratamentul medicamentos. Alegerea tratamentului medicamentos se face individual, conform vârstei, comorbidităților: obezitate, diabet zaharat, hipertrofia ventriculară stângă, funcția renală ș. a. Tratamentul se începe cu un singur medicament pentru a reduce posibilele efecte adverse, cu doză minimală, care se va mări treptat. Dacă există un efect suficient antihipertensiv cu tolerabilitate bună, este recomandabil să se mărească doza de medicamente.
- ◆ La absența efectului antihipertensiv și tolerabilității bune se permite trecerea la alt medicament din altă clasă. Este recomandată prescrierea medicamentelor cu durată lungă de acțiune.
- ◆ Un eșec al monoterapiei poate duce la decizia de a indica mai multe combinații de medicamente, de preferință în doze mici.
- ◆ Evaluarea eficienței tratamentului antihipertensiv se efectuează după 8-12 săptămâni de la începerea tratamentului.
- ◆ Durata optimală a tratamentului medicamentos este determinată individual, în fiecare caz. Durata minimă a tratamentului medicamentos – 3 luni, de preferință – 6-12 luni.

În Statele Unite ale Americii a fost elaborat un program de educare națională a copiilor cu hipertensiune arterială care prevede: 1. scăderea în greutate; 2. exerciții fizice regulate; 3. modificarea dietei; 4. evitarea fumatului; 5. evitarea alcoolului. Deoarece copiii au o sănătate mai bună, rezerve fizice bune și obiceiuri dăunătoare mai puține decât la adulți, un efort considerabil este consacrat modificărilor stilului de viață al copiilor [10, 15]. Scăderea în greutate este cel mai important factor, care duce la reducerea tensiunii arteriale și previne rezistența la terapia medicamentoasă în viitor. Lipsa de antrenament fizic este un predictor puternic de mortalitate cardiovasculară, independent de tensiunea arterială și de alți factori de risc. Pentru a-și menține o stare bună de sănătate

(copiii > 5 ani și adolescenți), ar trebui timp de cel puțin 30 de minute pe zi, să practice o activitate moderată dinamic (aerobic) și mai mult de 30 de minute – de 3–4 zile pe săptămână. Exercițiile aerobice regulate (plimbări în aer curat cu durată de 20-30 min.) reduc tensiunea arterială sistolică cu 10 mm Hg. Exemple de activitate fizică moderată: mers rapid (3 km în 30 de min.), ciclism (8 km în 30 de min.), dansuri la un ritm rapid (durată 30 de min.), baschet (15-20 min.), volei (timp de 45 min.). Nu este recomandat efort fizic mare cu componentă statică (haltere, windsurfing, body-building, arm-restling). Exercițiile fizice regulate sunt eficiente pentru controlul greutății și, de asemenea, ajută la îmbunătățirea stării generale de sănătate a sistemului cardiovascular. Din cercetări, s-a constatat că 40 de minute de activitate fizică moderată, de 3-5 ori pe săptămână, îmbunătățește sistemul cardiac și reduce TA la copiii obezi [4, 16].

Dietoterapia în tratamentul HTA la copii este o componentă necesară a tratamentului complex și are ca scop normalizarea tensiunii arteriale prin scăderea excitabilității sistemului nervos central, pentru a îmbunătăți starea funcțională a rinichilor și suprarenalelor și, astfel, normalizarea balanței hidrosaline și a tonusului vascular. Principalele abordări pentru constituirea aportului alimentar constau în asigurarea necesităților fiziologice ale copiilor cu substanțe nutritive esențiale și de energie: proteine, grăsimi și carbohidrați, în funcție de vârstă. O compoziție optimă este dieta bogată în grăsimi, cu restricție de grăsimi saturate, cu conținut de grăsimi vegetale de cel puțin 30% din conținutul total de grăsimi în dietă, raportul optim de  $\omega$ -3 și  $\omega$ -6 a acizilor grași nesaturați. Restricția de sodiu poate avea un efect antihipertensiv mai mare, dacă este combinată cu alte indicații dietetice și poate permite reducerea dozelor și a numărului de medicamente antihipertensive, folosite pentru controlul tensiunii arteriale. Modificarea dietei cu restricție de sare (< 5,0 g/zi), cu aportul crescut de potasiu și modelele de regim, bazate pe dieta DASH (o dietă bogată în fructe, legume și produse sărace în grăsimi cu un conținut redus de colesterol, precum și grăsimi saturate și totale) prin consumul crescut de fructe și legume proaspete, încurajează obiceiurile alimentare sănătoase, care oferă posibilitatea de a prelungi durata de viață [11, 13].

Până nu demult, nici un medicament antihipertensiv nu a fost licențiat pentru utilizarea la copii sau adolescenți. Efortul OMS a stimulat autoritățile europene să conștientizeze faptul că copiii au și ei dreptul de a fi tratați cu medicamente autorizate. În prezent, în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii și adolescenți se folosesc cinci grupuri majore de medicamente antihipertensive: 1) inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; 2) antagoniștii receptorilor de angiotensină; 3)  $\beta$ -blocante; 4) antagoniști de calciu; 5) diuretice [9].

Este rezonabil, ca tratamentul la copii să fie început cu un singur medicament administrat la o doză mică, astfel, să se poată evita căderea rapidă a TA. Rezultatul tratamentului trebuie să fie așteptat după câteva săptămâni, de obicei 4-8. Atunci când cifrele TA nu se micșorează, ar trebui să fie mărită doza și, când nivelurile TA nu răspund adecvat sau

apar reacții adverse, este recomandată schimbarea medicamentului antihipertensiv. Această procedură permite ca pacientul să găsească cel mai bun răspuns al organismului la medicament, în parametrii unei toleranțe adecvate. De obicei însă, rezultatul în monoterapie nu este suficient, așa încât se recomandă terapia combinată. Un compendiu recent al 27 de studii pediatrice au comparat reducerea TA cu IEC (10,7/8,1 mm Hg), ARA (10,5/6,9 mm Hg) și antagoniștii de calciu (9,3/7,2 mm Hg) [1, 9].

Cele mai multe date de farmacocinetică a medicamentelor antihipertensive au provenit de la studiile pentru adulți. Cu realizarea de Food and Drug Administration a actului de modernizare în 1997, a existat un progres în domeniul studiilor farmaceutice de evaluare la copii. Acest lucru a fost întărit de compania "Celor mai bune medicamente pentru copii", actul 2002, urmat de Actul capitalului propriu de cercetare în pediatrie, 2003, cu toate cerințele pentru includerea medicamentelor în tratamentul copiilor [9].

#### Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I prezintă un grup de medicamente de primă linie folosite în tratamentul hipertensiunii arteriale. Primii inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (IECA) au fost izolați din veninul de șarpe de către Ferreira (1970) și Ondetti (1971). În 1977, colectivele conduse de Cushman și Ondetti, au reușit să sintetizeze primul IECA activ pe cale orală captoprilul. De atunci și până în prezent, au fost sintetizate cel puțin 16 blocante ale enzimei de conversie. IECA constituie un grup de antihipertensive, care își datorează efectul, în esență, prin blocarea transformării angiotensinei I în angiotensina II (activă), ca urmare a inhibării enzimei care catalizează această reacție biochimică. Angiotensina II produce vasoconstricție arterială și activarea sistemului renin-angiotensină, producând reabsorbție de sare și apă la nivelul tubilor distali, mediate de aldosteron. Angiotensina II stimulează, de asemenea, sistemul nervos simpatic și are un efect inotrop direct asupra cordului. Bradikina produce vasodilatație prin efecte mediate de prostaglandine asupra celulelor endoteliale. IEC previn conversia angiotensinei I în angiotensină II, ceea ce reduce vasoconstricția arterială și retenția de sare și de apă, facilitată prin stimularea eliberării de aldosteron de către angiotensina II și cu degradarea redusă a bradikininei [3, 5].

Scăderea tensiunii, realizată de IECA, se datorează: 1) inhibării conversiei angiotensinei I circulante în angiotensină II; 2) producerii vasodilatației renale și creșterii natriurezei; 3) reducerii secreției de aldosteron; 4) inactivării moderate a bradikininelor; 5) inhibării formării locale în țesuturi și miocard a angiotensinei II; 6) creșterea sensibilității la inulină [3].

#### Captopril

Este rapid absorbit, dar biodisponibilitatea sa este redusă odată cu aportul alimentar. Atinge un maxim al concentrației după o oră și are un timp de înjumătățire scurt. Se absoarbe bine *per os*. Trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de masă. Poate fi administrat pentru început într-o doză

scăzută, care apoi poate fi crescută în funcție de necesitățile și toleranța pacientului [3].

#### **Enalapril**

Ajută la controlul TA și a proteinuriei. Scade rata fluxului pulmonar/sistemic în cadrul cateterismului și crește fluxul sanguin sistemic la pacienții cu rezistență pulmonară scăzută. Are efecte clinice favorabile când este administrat pentru perioade îndelungate. Ajută la prevenția pierderii potasiului în tubii distali. Conservează potasiul în organism, așa încât este necesară o mai mică suplimentare a acestui element *per os* [5].

#### **Lizinopril**

Este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și renovasculare. Poate fi utilizat singur sau în asociație cu alți agenți antihipertensivi [5].

#### **Fozinopril**

Inhibitor competitiv al enzimei de conversie a angiotensinei. Previne conversia angiotensinei I în angiotensină II, un vasoconstrictor puternic, ceea ce duce la creșterea nivelurilor de renină plasmatică și o reducere a secreției de aldosteron. Reduce presiunea intraglomerulară și filtrarea glomerulară a proteinelor, prin scăderea constricției arteriolelor eferente [7]. Datele de siguranță și eficacitate sunt disponibile pentru cea mai mare parte din IEC. Captoprilul a fost intens studiat la copii. Eficacitatea sa este confirmată, însă medicamentul are o durată scurtă de acțiune. Deoarece trebuie administrat de 2-3 ori pe zi, a fost înlocuit cu IECA de durată mai lungă [3, 14].

Unii dintre aceștia au fost recent studiați pe copii. Eficacitatea rezultatelor placebo a fost constatată pentru enalapril, lizinopril, fozinopril, în timp ce studiile farmacocinetice au fost efectuate pe enalapril, lizinopril și qinapril. Trialurile pentru enalapril și lizinopril au stabilit minimum eficacitate la doza de 0,08 mg/kg pe zi, însă doze de 0,6 mg/kg au fost bine tolerate. Aceste medicamente au fost studiate în formă de suspensie. Fosinoprilul este recomandat numai pentru copiii cu greutatea  $\geq 50$  kg [7]. Ramipril a fost studiat la copiii cu boală renală cronică și la cei cu hipertensiune arterială esențială, doza a fost redusă de la 2,5 mg/m<sup>2</sup> până la 6 mg/m<sup>2</sup> zilnic. La doza de 6 mg/m<sup>2</sup> zilnic, a fost corijată TA la copiii cu grad sever de HTA, la boli cronice renale cu proteinuria masivă. Enalapril și lisinopril produc scăderea tensiunii arteriale dependente de doză. Doza minimă de eficacitate a fost de la 0,08 mg / kg/zi până la 0,6 mg/kg corp/zi și au fost bine tolerate.

Cele mai frecvente efecte secundare, asociate cu IECA, includ hipotensiune arterială, tuse, hiperpotasemie și creatinina crescută. Monitorizarea electroliților serici și a creatininei este recomandată odată cu inițierea tratamentului. Alte reacții adverse includ edem angioneurotic, cefalee, anemie, tahicardie, vertij, dispnee, erupții cutanate și leucopenie [1, 19]. Un studiu a constatat că copiii între 2-16 ani, cărora li s-a administrat enalapril sau captopril, au dezvoltat hipersegmentația neutrofilică. Un studiu retrospectiv pe lizinopril nu a găsit nici un efect advers asupra creșterii specifice vârstei, în comparație cu alte preparate ale acestui grup [3, 11, 16].

#### **Antagoniștii receptorilor de angiotensină (ARA)**

Mai multe studii au demonstrat eficacitatea ARA în tratamentul hipertensiunii arteriale la copii. Într-o analiză sistematică irbesartan, candesartan, lozartan reduc TAS și TAd cu 10,5 mm Hg și, respectiv, 6,9 mm Hg. Ele scad proteinuria cu peste 50%. Lozartan reduce TAd într-un mod dependent de doză, astfel doza de 0,75 mg/kg/zi până la 1,44 mg/kg corp/zi a fost bine tolerată. Un studiu mic realizat pe irbesartan a indicat faptul că doze mici, cum ar fi cea de 75-150 mg/zi, au fost eficiente în tratamentul hipertensiunii arteriale, dar un studiu ulterior la copiii cu vârsta cuprinsă între 6-16 ani, nu a reușit să prezinte efect antihipertensiv semnificativ [3, 15].

Un studiu de evaluare a eficacității și siguranței Olmesartanului în HTA la copii (AESOP), a inclus două grupuri de copii cu vârsta de 6-16 ani, supravegheate timp de 3 săptămâni, și care administrau doze mici (2,5-5 mg) și doze mari (20-40 mg) de Olmesartan pe zi. Ambele grupuri au demonstrat reduceri semnificative statistice ale TAS și TAd, dar mult mai semnificative în grupul care a administrat doze mari [3]. Valsartanul a demonstrat eficacitatea în reducerea tensiunii arteriale la copiii cu vârsta de 1-5 ani. În timpul acestui studiu efectuat în patru faze, timp de 52 de săptămâni, copiii au fost divizați în 3 grupuri dependente de doze mici, medii sau doze mari de valsartan. Valsartanul a redus în mod semnificativ TAS și TAd în toate grupurile de dozare, indiferent de rasă sau de greutate. În timpul fazei de început, participanții au administrat valsartan în monoterapie sau în asociere cu hidroclorotiazida. Până la sfârșitul perioadei, mai mult de 75% au atins o TAS mai puțin de 95 percentile [12]. Telmisartanul la doze de 1-2 mg/kg a produs reduceri semnificative ale TAS la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 până la < 18 ani [20].

În general, ARA sunt bine tolerate. Reacțiile adverse raportate includ tuse, rinită, infecții urinare și gastrointestinale, cefalee, amețeli, oboseală, anemie și hiperpotasemie. Alte reacții adverse raportate includ erupție cutanată și prurit, hipertrigliceridemie, edem, leucopenie și trombocitopenie [16].

#### **Antagoniștii de calciu**

Aceștia inhibă influxul de calciu extracelular în membrana celulară a musculaturii netede, prin blocarea canalelor de calciu. Acest lucru duce la reducerea contractilității și a tonusului musculaturii netede a arteriolelor, într-un mod dependent de doză. Dihidropiridinele sunt larg utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la copii, datorită selectivității relative a acestora asupra musculaturii netede a arteriolelor. Acest grup include amlodipina, isradipina și nifedipina. Cele non-dihidropiridine, o altă clasă a antagoniștilor de calciu, includ verapamil și diltiazem, au o mai mare afinitate pentru celulele cardiace, reducând astfel contractilitatea și conducerea de la nodul sinusal la nodul atrioventricular cu creșterea ratei de filtrare glomerulară și a fluxului sanguin renal. Non-dihidropiridinele sunt rar folosite pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la copii și adolescenți din cauza efectelor lor asupra funcției cardiace [20].

Mai multe studii au cercetat eficacitatea amlodipinei în

tratamentul hipertensiunii arteriale la copii. Într-un studiu, doze de 0,06-0,34 mg/kg/zi au redus în mod eficient TAs la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani [9]. Într-un alt studiu prospectiv, eficacitatea amlodipinei a fost studiată la 21 de copii cu doze administrate în funcție de greutate: 5 mg/kg/zi pentru copii > 70 kg; 2,5 mg/kg pentru copiii cu greutatea de 50-70 kg și 0,05 mg/kg pentru copiii < 50 kg. Administrarea s-a efectuat o dată pe zi, astfel 16 copii cu hipertensiune arterială primară au ajuns la TA cu percentila < 95 pentru vârstă, greutate și gen [20].

Durata lungă de acțiune a nifedipinei ar putea fi o opțiune de tratament la copiii mai mari. Nicardipina este similară cu nifedipina, cu excepția că nu afectează funcția cardiacă. De obicei, nicardipina și isradipina sunt administrate în perfuzie intravenoasă din cauza timpului scurt de înjumătățire. Ele pot fi utilizate în criza hipertensivă. O doză medie de nicardipină de  $1,8 \pm 1,0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  realizează scăderea TAs cu 16% și TAd în 23% și o creștere de 7% a frecvenței cardiace la  $2,7 \pm 2,1$  ore după administrare [17].

Isradipina a fost administrată pe cale orală la 12 copii, pe o perioadă de trei ani. Dozele inițiale au fost 0,1 mg/kg pentru toți copiii și au crescut la fiecare 3-6 doze până la reducerea TAs și TAd cu două deviații standard pentru vârsta lor. Administrarea s-a efectuat la fiecare 6 sau 8 ore. TAs a fost redusă cu 20% și TAd cu 28% de la parametrii inițiali, la doze de  $0,6 \pm 0,3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{zi}$  [24]. Cele mai frecvente efecte secundare adverse ale antagoniștilor de calciu includ edem periferic, amețeli, înroșirea feței, greață, cefalee și hipotensiune arterială ortostatică. Alte evenimente adverse raportate includ hiperplazia gingivală, dureri în piept, greață, vome și tahicardie reflexă determinată de nifedipină. Efecte adverse se întâlnesc mai frecvent la folosirea dozelor mari de medicamente [17].

### **β-blocante (BB)**

Acestea reprezintă un grup de preparate antihipertensive, care reduc efectul catecolaminelor endogene asupra beta-receptorilor. Există trei tipuri de beta-receptori: β1, β2, β3. β1-receptorii se găsesc, în principal, în inimă și rinichi, β2-receptorii sunt situați în mai multe zone, în special în plămâni, musculatura netedă vasculară și mușchii scheletici, iar β3-receptorii sunt situați în țesutul adipos. În general, β-blocantele blochează competitiv β1 și β2-receptorii, în dependență de selectivitatea medicamentelor. Aceste medicamente au mai multe caracteristici, inclusiv cardioselectivitate, activitate asupra α-receptorilor, proprietăți hidrofile și lipofile și activitate intrinsecă simpatomimetică. Evaluarea acestor proprietăți poate fi utilă în selectarea adecvată a β-blocantelor pentru utilizarea individuală [4, 8]. Există studii limitate de evaluare a β-blocantelor la copii. În plus, variabilitatea de proprietăți farmacologice ale medicamentelor din acest grup și caracteristicile fiecărui medicament, influențează selecția de medicamente. Există câteva studii de evaluare a propranololului ca agent antihipertensiv la copii. Acesta a fost folosit pentru tratamentul hipertensiunii arteriale de durată, studiile fiind efectuate la copii normotensivi cu boli

cardiace sau în hipertensiune portală cu doze de 1-6 mg/kg/zi. Atenololul, metoprololul, bisoprololul sunt antagoniști beta adrenergici cardioselectivi. Atenololul este un antagonist selectiv β1-adrenergic, care poate fi administrat o dată pe zi, cu dozele recomandate de 1-2 mg/kg/zi [20].

Metoprolol succinat a fost studiat în două etape, timp de 4 săptămâni de tratament și o perioadă de întreținere timp de 52 de săptămâni, la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 16 ani. Metoprololul este un preparat cardioselectiv, dar nu are activitate intrinsecă simpatomimetică. Cea mai mare reducere a TAs s-a realizat la o doză de 1 mg/kg și pentru TAd la 2 mg/kg, comparativ cu placebo. Rezultatele au fost observate, independent de vârstă, rasă sau gen. Mai mulți copii supraponderali au avut un răspuns bine tolerat. Bisoprolol fumarat a fost studiat în asociere cu hidroclorotiazida (HCT) la copii cu vârsta de 6-17 ani. Grupul, care a administrat β1-blocant în combinație cu diureticul tiazid, a realizat o reducere de 6,8% a TAs și TAd de 8,5%. Efectele secundare, care pot fi atribuite propranololului, includ bradicardie, hipoglicemie, anorexie, exacerbări de astm și tulburări de conducere. Printre efectele secundare ale metoprololului și bisoprololului ar fi cefaleea, oboseala, infecții ale tractului respirator superior, tuse, diaree. Labetalol poate produce hipotensiune arterială ortostatică și sincopă, din cauza reducerii rezistenței vasculare periferice [1, 6].

### **Diuretice tiazide**

Acestea inhibă reabsorbția sodiului în tubii distali, crescând excreția de sodiu a ionilor de hidrogen și potasiu. Diureticele tiazidice sunt eficiente în tratarea hipertensiunii arteriale de etiologie variată. Efectul lor primar este de a diminua reabsorbția sodiului. Ele par, de asemenea, să reducă sensibilitatea vaselor sangvine la substanțele vasopresoare circulante. La toți pacienții, tratați cu diuretice, trebuie monitorizate nivelurile serice ale electroliților. Medicamentele din această clasă includ hidroclorotiazida și clortalidona.

### **Hidroclorotiazida**

Inhibă reabsorbția sodiului în tubii distali, cauzând o excreție crescută de sodiu și apă, precum și de ioni de potasiu și hidrogen. Doze pediatrice: 1-2 mg/zi *per os*, în 2-3 prize.

### **Clortalidona**

Inhibă reabsorbția sodiului în tubii distali, cauzând o excreție crescută de sodiu și apă precum și de ioni de potasiu și hidrogen. Doze pediatrice la copiii cu greutatea sub 10 kg, 5 mg/kg o dată la 2 zile; la copiii mai mari – până la 5 ani: ½ comprimat, peste 5 ani: ½-1 comprimat o dată la 2 zile. Există un studiu mic, care examinează utilizarea de diuretice în hipertensiunea arterială esențială la copii. Într-un studiu de 12 copii cu vârsta cuprinsă între 3 și 15 ani, care implică clortalidona, au avut loc scăderi semnificative ale TAs și TAd. Hidroclorotiazida în doze mari (50-100 mg), comparativ cu clortalidona îmbunătățește TA în rândul adolescenților. Ele se utilizează în combinație cu alte medicamente deoarece în monoterapie nu au reușit să atingă nivelul dorit al TA. Ele sunt recomandate, în special, pentru adolescenți, în combinație medicamentoasă [10, 11]. Frecvente reacții adverse ale

diureticelor se referă la efectele acestora asupra echilibrului electrolitic și al electroliților serici. Hipopotasemie, hipotensiune arterială, anorexie, greață și vomă, pancreatită, și niveluri ridicate de acid uric au fost raportate, precum și efecte ototoxice [2, 5].

Tabelul 1

## Medicamente utilizate în tratamentul HTA la copii

Clasa	Medicamentul	Doza
<b>Diuretice</b>	Amilorid	0,4-0,6 mg/kg/zi
<b>Furosemid</b>		0,5-2 mg/kg
<b>Hidroclortiazidă</b>		0,5-1 mg/kg/zi
<b>Spironolactonă</b>		1 mg/kg/zi
<b>Beta-blocante</b>	Atenolol	0,5-1 mg/kg/zi
<b>Metoprolol</b>		0,5-1 mg/kg/zi
<b>Propranolol</b>		1 mg/kg/zi
<b>Amlodipină</b>		0,06-0,3 mg/kg/zi
<b>Felodipină</b>		2,5 mg/kg/zi
<b>Nifedipină</b>		0,25-0,5 mg/kg/zi
<b>Blocanții canalelor de calciu</b>	Amlodipină	0,06-0,3 mg/kg/zi
	Felodipină	2,5 mg/kg/zi
	Nifedipină	0,25-0,5 mg/kg/zi
<b>Inhibitorii enzimei de conversie a Angiotensinei</b>	Captopril	0,3-0,5 mg/kg/per doza
	Enalapril	0,08-0,6 mg/kg/zi
	Fosinopril	0,1-0,6 mg/kg/zi
<b>Lisinopril</b>		0,08-0,6 mg/zi
<b>Ramipril</b>		2,5-6 mg/kg/zi
<b>Blocanții receptorilor angiotensinici</b>	Candesartan	0,16-0,5 mg/kg/zi
	Irbesartan	75-150 mg/zi
	Lozartan	0,75-1,44 mg/kg/zi
<b>Valsartan</b>		2 mg/kg/zi

În pofida faptului, că majoritatea medicamentelor antihipertensive administrate la populația adultă se utilizează la copii, date certe privind siguranța, eficacitatea și efectele adverse ale celor mai mulți agenți antihipertensivi, nu sunt accesibile pentru populația pediatrică, acestea fiind extrapolate din studiile clinice pentru adulți sau sunt limitate la opinia experților, astfel acest subiect rămâne deschis cercetătorilor.

## References

- Lurbeab Empar, Cifkovic Renata, Cruickshank Kennedy J, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. 2009.
- Feld L, Corey H. Hypertension in childhood. *Pediatr Rev.* 2007;28:283-98.
- Flynn JT, Meyers KE, Neto JP, 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.
- Garin E, Araya C. Treatment of systemic hypertension in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:600-4.
- Hogg RJ, Delucchi A, Sakihara G, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2007;22:695-701.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217-223.
- Li J, Berezny K, Kilaru R, et al. Is the extrapolated adult dose of fosinopril safe and effective in treating hypertensive children. *Hypertension.* 2004;44:289-93.
- Lurbe E. Hypertension and target organ damage in children and adolescents. *J Hypertens.* 2007;25:1998-2000.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank J, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Hypertens.* 2009;27:1719-42.
- Lowey D. Antihypertensive Agents: Mechanisms of action, safety profiles, and current uses in children. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2001;62:298-313.
- Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases.* Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007;571-57.
- Meyers K, Behar B. Valsartan use in pediatric hypertension. *Future Cardiol.* 2011;7(2):151-9.
- Pastucha D, Talafa V, Jana Malincikova, et al. Obesity, hypertension and insulin resistance in childhood – a pilot study, biomed pap med fac univ palacky olomouc czech repub. *Journal of human hypertension.* 2010;154(1):77-82, 652-658.
- Raes A, Malfait F, Van Aken S, et al. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children. *Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007;8(1):3-12.
- Seikaly M, Bahlawan-Seikaly S. Strategies of treatment of pediatric hypertension. *J Med Liban.* 2010;58(3):161-6.
- Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, et al. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:820-827.
- Strauser L, Groshong T, Tobias J. Initial experience with isradipine for the treatment of hypertension in children. *South Med J.* 2000;93(3):287-93.
- Thompson DR, Obarzanek E, Franko DL, et al. Childhood overweight and cardiovascular disease risk factors: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study. *J Pediatrics.* 2007;150(1):18-25.
- Tocci G, Volpe M. Olmesartan medoxomil for the treatment of hypertension in children and adolescents. *Vascular Health and Risk Management.* 2011;7:177-81.
- 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.