

# HIPERTENZIJA U DJEČIJOJ DOBI S POSEBNIM OSVRTOM NA DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE MOGUĆNOSTI

## Hypertension in Childhood – Review of Diagnosis and Management

*Zora Zakanj*

Klinika za pedijatriju, Klinička bolnica »Sestre milosrdnice«,  
Zagreb, Republika Hrvatska

*Revijalni članak*  
*Sažetak*

Hipertenzija se u dječijoj dobi javlja rjeđe nego u odrasloj populaciji. Dijagnostičke mjere su usmjerene utvrđivanju stvarne vrijednosti krvnog tlaka, identifikaciji sekundarnih uzroka hipertenzije i evaluaciji mogućih kardiovaskularnih rizika. Terapijske intervencije uključuju promjenu životnog stila i upotrebu medikamenata: diuretika, inhibitora enzima konverzije angiotenzina, blokatora angiotenzinskih receptora, beta blokatora i blokatora kalcijevih kanala. Cilj terapije je smanjiti sistolički i dijastolički krvni tlak na vrijednosti ispod 90. centile za dob, spol i visinu djeteta. Održavanjem krvnog tlaka na normalnim vrijednostima smanjuje se dugoročni kardiovaskularni morbiditet i mortalitet.

**Ključne riječi:** Hipertenzija ▪ Dijete ▪ Dijagnostika ▪ Terapija

*Review article*  
*Summary*

Hypertension in childhood is far less common than in the adult population. Diagnostic procedures are aimed at establishing blood pressure levels, identifying secondary causes of hypertension and evaluating the possibilities cardiovascular risk factors. Therapeutic intervention includes both lifestyle management and the use of medications: diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta-blockers, and calcium channel blockers. The goal of the therapy is to reduce blood pressures to levels lower than the 90th percentile for both systolic and diastolic blood pressures for children of similar age, gender and height. By reducing blood pressure to the normal range, long-term cardiovascular morbidity and mortality may be reduced.

**Key words:** Hypertension ▪ Child ▪ Diagnostic ▪ Therapy

## DEFINICIJA I PODJELA

Hipertenzija je bolest povišenog krvnog tlaka (grčki: hyper-preko, više, nad; teino-napinjati, težiti prema gore, širiti se). Učestalost hipertenzije raste s dobi djeteta, pa je u djetinjstvu izuzetno rijetka, u adolescenata je prevalencija 1%, u dobnoj skupini od 18 do 24 godine 10%, a u dobnoj skupini od 25 do 34 godina 15% (1). Općenito uzevši, na pojavu hipertenzije utječu dvije osnovne skupine rizičnih čimbenika. Čimbenici koji se ne mogu kontrolirati (tzv. zadani rizični čimbenici) su dob, spol, rasa i naslijeđe, a među onima koje je moguće kontrolirati (tzv. promjenjivi rizični čimbenici) kao najvažniji navode nezdravi stilovi života (neadekvatna prehrana, debljina, pušenje, izloženost stresu, upotreba lijekova, neprepoznate bolesti).

S obzirom na rasu, hipertenzija se češće javlja u djece crne rase i obično je težeg oblika (2). Vrlo niska porodna težina djeteta također je povezana s češćom pojavom hipertenzije u odrasloj dobi (3). Debljina, kao globalna epidemija i u dječijoj dobi, povećava rizik za nastanak hipertenzije (4). Ateroskleroza, kao rizični čimbenik u nastanku hipertenzije, može početi već u dječijoj dobi, a moguće ju je prevenirati pravilnom prehranom na način primjeren djetetu (5).

Za rano otkrivanje hipertenzije preporuča se jednom godišnje kontrolirati tlak u djece tijekom sistematskih pregleda, jer je hipertenzija u ranom djetinjstvu većinom sekundarna, odnosno

poznatog uzroka i može se uspješnije liječiti. U adolescenciji i odrasloj dobi, arterijska hipertenzija je u 90% slučajeva nepoznatog uzroka, odnosno esencijalna, gdje je potrebno usvajanje zdravih životnih navika i terapija lijekovima (6).

Na esencijalnu arterijsku hipertenziju, koja je najčešći oblik povišenog krvnog tlaka, danas se ne smije gledati jedino kao na bolest povišenog tlaka, već se o njoj govori kao o sindromu čiji nastanak i tijek određuju brojni genetski i vanjski čimbenici, pa se kaže da je esencijalna hipertenzija primjer multifaktorski nasljedne bolesti, iako starija istraživanja postavljaju hipotezu da se esencijalna hipertenzija nasljeđuje autosomno dominantno (7). Obje tvrdnje imaju svoje uporište s obzirom da je uloga gena u prijenosu karakteristika krvnog tlaka na potomstvo mnogo složenija, a obrazac naslijeđa ne mora biti uvijek jednak. Fenomen agregacije normalnog ili povišenog krvnog tlaka u pojedinoj obitelji sugerira na genetičku komponentu, ali se isto tako može objasniti i čimbenicima okoline koji su jednaki za sve članove iste obitelji (prekomjerni unos soli, prekomjerni unos hrane).

U hipertenziji se isprepliću razni metabolički poremećaji (dislipidemije, inzulinska rezistencija i intolerancija glukoze, centralna debljina, promjene simpatičkog živčanog sustava, promjene renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, poremećaji endotela, poremećaji koagulacije), koji ako su udruženi s određenim strukturnim promjenama

dovode do ubrzane ateroskleroze i disfunkcija ciljnih organa. Stoga se neki autori zalažu da se o ovom entitetu govori kao o hipertenzivno-aterosklerotskom sindromu (8).

Do sada nisu definirane granice kojima se označava povišen krvni tlak u djetinjstvu, već se kao referentne uzimaju centilne vrijednosti krvnog tlaka prema dobi, spolu i visini djeteta, dobivene na osnovu epidemioloških studija i velikog broja mjerenja u određenoj populaciji.

Prema Rosneru i suradnicima (9) u odnosu na vrijednosti centila za dob i spol razlikujemo: normalan krvni tlak - vrijednosti ispod 90. centile, graničan krvni tlak ili tzv. predhipertenzija – vrijednosti između 90-95. centile, značajno povišen krvni tlak – vrijednosti iznad 95. centile i teški oblik hipertenzije – vrijednosti iznad 99. centila. Takve normative je potvrdilo i istraživanje u sklopu nacionalnog edukacijskog programa o visokom tlaku (National High Blood Pressure Education Program), provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama 1996. godine na uzorku od približno 60.000 djece (10).

Za praksu je važna činjenica da se dijagnoza hipertenzije ne zasniva samo na jednom mjerenju, već na osnovu ponavljanih i višestrukih mjerenja u razmaku od nekoliko dana, prilagođenim i ispravnim priborom za mjerenje, te usporedbom s centilima za dob, spol i visinu djeteta. Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije iz 1999. godine, klasifikacija arterijske

hipertenzije može biti prema: visini tlaka, kliničkom stanju, oštećenju ciljnih organa i uzroku (11).

Kada se govori o visini arterijskog tlaka, uzimaju se u obzir apsolutne vrijednosti tlaka. Međutim, opaženo je da se kardiovaskularni rizik između dvije osobe razlikuje ovisno o apsolutnoj razlici sistoličkog i dijastoličkog tlaka, a neovisno o visini. Osim toga je i uvođenje izolirane sistoličke hipertenzije kao zasebnog entiteta, potvrdilo važnost sistoličkog tlaka kao nezavisnog čimbenika kardiovaskularnog rizika. Ukoliko sistolički i dijastolički tlak ne ulaze u istu kategoriju, treba se ravnati prema onoj komponenti koja ulazi u višu kategoriju (12). U analizi dobivenih vrijednosti valja voditi računa da je arterijski tlak promjenjiva varijabla, ovisna o dnevnom ritmu, godišnjem dobu, hormonskom statusu, psihičkom stanju, budnosti i drugim vanjskim utjecajima (13).

Klasifikacija hipertenzije prema kliničkom stanju navodi blagu, umjerenu, tešku i malignu hipertenziju, te izdvaja posebne entitete: izolirana sistolička hipertenzija i hipertenzivna kriza.

**Blaga i umjerena** hipertenzija su najčešće asimptomatske, slučajno se otkrivaju, a liječenje je u domeni liječnika opće medicine.

**Teška hipertenzija** je osim povišenih vrijednosti arterijskog tlaka povezana i s oštećenjima ciljnih organa.

**Maligna hipertenzija** nastaje najčešće uslijed loše kontrole esencijalne ili renalne hipertenzije i feokromocitoma,

manifestira se s vrlo teškim oštećenjima ciljnih organa i zahtijeva hitno bolničko liječenje. Ovaj oblik hipertenzije ima i patološko-anatomski supstrat, karakteriziran rasprostranjenim nekrozama arteriola i hiperplazijom intime interlobularnih arterija bubrega, na što se nadovezuje oštećena perfuzija bubrega i drugih organa.

**Hipertenzivna kriza** je obilježena naglim pogoršanjem općeg stanja djeteta i velikim gradijentom tlaka u razmjerno kratkom razdoblju, a zahtijeva skrb u jedinici intenzivnog liječenja (14).

Prema oštećenju ciljnih organa, arterijska hipertenzija se dijeli u 3 stadija. U prvom stadiju nema znakova oštećenja srca, bubrega ili mozga, a nalaz očne pozadine je uredan. U drugom stadiju postoji barem jedan od navedenih znakova oštećenja: hipertrofija lijeve klijetke (RTG, EKG, ECHO srca), proteinurija i blaga azotemija ( $<176 \mu\text{mol/l}$ ), generalizirano i žarišno sužene renalne arterije, te ultrazvučno ili radiološki dokazana prisutnost aterosklerotskih plakova. Treći stadij je karakteriziran simptomima i znakovima koji potječu od oštećenja srca, mozga, očne pozadine, bubrega ili krvožilnog sustava (15). Simptomi na srcu su: angina pectoris, infarkt miokarda, zatajenje srca. Kao posljedica oštećenja mozga može se javiti apopleksija, tranzitorne ishemijske atake i hipertenzivna encefalopatija. Na očnoj pozadini javljaju se krvarenja i eksudati koji mogu biti praćeni edemom papile. U dokazivanju oštećenja bubrega

važna je vrijednost serumskog kreatinina ( $>176 \mu\text{mol/l}$ ), oligurija, anurija, edemi, proteinurija. Najčešći znakovi oštećenja krvožilnog sustava su: disecirajuća aneurizma i periferna okluzivna bolest arterija.

## ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

Krvni tlak u organizmu održava se i regulira složenim međudjelovanjem živčanog, kardiovaskularnog, bubrežnog i endokrinog sustava. S obzirom na uzrok, hipertenzija se klasificira na one sa poznatim (sekundarna hipertenzija) i nepoznatim uzrokom (primarna ili esencijalna).

Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije u dječijoj dobi su (16, 17):

1. renalni (akutna tubularna nekroza, anafilaktoidna purpura, pijelonefritis, glomerulonefritis, hidronefroza, displastičan bubreg, multicistični bubreg, refluksna nefropatija, opstrukcija uretera, tumori i traume bubrega, posttransplantacijsko oštećenje bubrega, postradijacijska oštećenja, sistemski lupus, hipervolemija, opstruktivna uropatija povezana s Crohnovom bolešću),
2. vaskularni (koarktacija aorte, lezija renalne arterije, tromboza nakon kateterizacije umbilikalne arterije, tromboza renalne arterije, vaskulitis, arteriovenozni šant, Williamsov sindrom, Moyamoya bolest),
3. endokrini (hipertiroidizam, hiperparatiroidizam, kongenitalna adrenalna hiperplazija, Cushingov sindrom, pri-

marni aldosteronizam, feokromocitom, dijabetička nefropatija, Liddleov sindrom, Gordonov sindrom),

4. neurološki (encefalitis, poliomijelitis, Guillain-Barreov sindrom, porfirija, intrakranijalne mase, hemoragija, trauma, kvadriplegija) i

5. toksični (lijekovi-kontraceptivi, simpatomimetici, amfetamini, fenciklidin, kortikosteroidi, ciklosporin; trovanja-olovo, živa, kadmij, klonidin, propranolol, vitamin D).

Esencijalna hipertenzija predstavlja poremećaj u kojem brojni organski sustavi u sprezi s vanjskim faktorima igraju ulogu u nastanku i održavanju povišenog arterijskog tlaka, a određuju dinamiku progresije bolesti.

**Bubreg** ima važnu ulogu u etiopatogenezi esencijalne hipertenzije, jer je u mehanizmu bubrežne regulacije krvnog tlaka najbolje izražen genski naslijeđen poremećaj koji rezultira smanjenim izlučivanjem natrija. Greška u prijenosu natrija kroz stanične membrane prisutna je i u stanicama glatke muskulature krvnih žila. Prijašnje spoznaje pretpostavljaju da je retencija soli i vode u organizmu patogenetski faktor u nastanku esencijalne hipertenzije, ali za tu pretpostavku nije nađen jasan dokaz, jer je bubrežna funkcija u fazi etablirane hipertenzije također poremećena uslijed vazokonstrikcije. Novije se spoznaje sve više usmjeravaju prema promjenama na krvnim žilama, posebice endotelu, kao hormonski vrlo bogatom organu. Hormonske promjene na endotelu krvnih žila dovode do

vazospazma, tromboze i ateroskleroze. Poremećaji endotela podržavaju arterijsku hipertenziju i odgovorni su za progresiju bolesti (18).

Arterijska hipertenzija je poremećaj koji je trajno prisutan, ali može mijenjati svoj karakter. U ranoj fazi esencijalne hipertenzije, kada zbog greške u izlučivanju natrija i vode dolazi do porasta količine vode i soli u krvnim žilama, povećava se minutni volumen srca. Međutim, povišeni minutni volumen srca neće sam po sebi dovesti do trajnog porasta arterijskog tlaka, već do hipertenzije dolazi tek ako je povišen i periferni vaskularni otpor, do kojeg dolazi zbog aktivacije kontraregulacijskih mehanizama. Prema tome, može se reći da je arterijski tlak određen je umnoškom minutnog srčanog volumena i ukupnog perifernog otpora. U drugoj fazi arterijske hipertenzije minutni volumen se normalizira, a periferni otpor ostaje povišen. U kasnoj fazi minutni volumen je smanjen na oko 25%, a periferni otpor značajno povišen (oko 30%). Mehanizam nastanka i održavanja arterijske hipertenzije važan je u razumijevanju terapijskog pristupa hipertenziji (19, 20).

Na kratkotrajne i dugotrajne promjene krvnog tlaka u bitnoj mjeri utječe **živčana ili neuralna regulacija krvnog tlaka**, preko baroreceptora u stjenkama aorte i karotidnih arterija, te kemoreceptora koji reagiraju na promjene kemijskog sastava krvi. Podražaji iz baroreceptora i kemoreceptora se pretvaraju u električne impulse koji se provodnim živčanim

nitima odašilju u autonomni živčani sustav u leđnoj moždini. Pobuđivanjem simpatičkog živčanog sustava oslobađa se noradrenalin koji se veže za  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergičke receptore u krvnim žilama, srcu, bubrezima i plućima pri čemu nastaju određene reakcije na razini organskih sustava. Parasimpatički živčani sustav ima suprotan učinak od simpatičkog. Putem neurotransmitera acetilkolina usporava frekvenciju srca, smanjuje snagu srčanih kontrakcija i snižava krvni tlak (21).

**Hormonska regulacija krvnog tlaka** odvija se putem više hormona koji međusobno mogu imati suprotan učinak. Učinak različitih hormona na krvni tlak ostvaruje se preko njihovog djelovanja na tonus stijenke krvne žile i regulaciju volumena krvi.

Renin-angiotenzin-aldosteronski sustav važan je hormonski sustav u regulaciji krvnog tlaka i održavanju homeostaze vode i elektrolita. Renin je enzim koji se stvara, pohranjuje i izlučuje iz jukstaklomerulnih stanica bubrega kao odgovor na smanjeni protok krvi kroz bubreg, smanjen volumen cirkulirajuće krvi, gubitka natrija iz organizma i smanjenje razine cirkulirajućeg angiotenzina II. Renin potiče stvaranje angiotenzina I preko angiotenzinogena koji se stvara u jetri. Pod utjecajem enzima na pretvorbu angiotenzina I (ACE) koji se sintetizira u žilnom epitelu pluća, bubrega i drugih organa, angiotenzin I prelazi u hormon angiotenzin II. Angiotenzin II je snažan arterijski

vazokonstriktor, aktivira simpatikus, stimulira sekreciju vazopresina i lučenje aldosterona (22).

Aldosteron smanjuje bubrežno izlučivanje natrija, pospješujući reapsorpciju natrija u bubrežnim kanalicima, te utječe na distalni dio sabirnog tubula nefrona povećavajući reapsorpciju natrija i vode te izlučivanje kalija.

Vazopresin ili antidiuretički hormon (ADH) dovodi do vazokonstrikcije, a oslobađa se kod sniženja krvnog tlaka, tijekom krvarenja, dehidracije i sl. Važan je za održavanje volumena krvi i općenito homeostaze vode u organizmu.

**Prostaglandini** su tvari slične hormonima, ali se u pravilu luče i djeluju lokalno. Prostaglandin E<sub>2</sub> nastaje u bubrezima i ima važnu ulogu u održavanju krvnog tlaka. Učinak prostaglandina suprotan je učinku ANG II, a djelovanje mu se očituje u dilataciji perifernih krvnih žila, povećanom izlučivanju natrija i vode te smanjenom učinku angiotenzina II na oslobađanje ADH (23).

Usklađenost neurohormonskih mehanizama s kardiovaskularnim sustavom nužna je za normalnu funkciju srca i krvnih žila. Stanja koja dovode do trajne ili poremećene neurohormonske aktivacije uz prevaguiranog renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i simpatikusa, pokreću u kardiovaskularnom sustavu niz složenih molekularnih reakcija koje dovode do degenerativnih promjena u strukturama srca i stjenkama krvnih žila. Ovaj se proces naziva remodeliranjem i njegovo je razumijevanje ključno za

odabir optimalnog liječenja u bolesnika u kojih postoje prepoznatljivi znaci remodeliranja (npr. degeneracija stijenki srca i proširenje srčanih šupljina) (24).

Kada se govori o proširenju srčanih šupljina, posebno je važna hipertrofija lijeve klijetke kao znak oštećenja ciljnog organa u djeteta s hipertenzijom. Prevalencija hipertrofije lijeve klijetke u djece s hipertenzijom se kreće od 30 do 70% i u korelaciji je s vrijednostima sistoličkog krvnog tlaka. Sistolički krvni tlak značajno povećava indeks mase lijeve klijetke (masa lijeve klijetke u odnosu na visinu) (25). Stoga je prevencija hipertrofije lijeve klijetke prioritet u praćenju bolesnika s hipertenzijom.

### KLINIČKE MANIFESTACIJE

Simptomi vezani uz hipertenziju ovise o stupnju bolesti. U djece s graničnom ili blagom hipertenzijom u mirovanju je prisutna tahikardija, povećana je ejekcijska frakcija lijeve klijetke, povećana potrošnja kisika i protok krvi kroz tkiva (26). Osim o stupnju bolesti, simptomi hipertenzije su ovisni i o dobi djeteta. Dojenčad i mala djeca s hipertenzijom su jako razdražljiva, često se bude tijekom noći radi porasta tlaka, mogu povraćati i slabije napreduju. Starija djeca se brzo umaraju, gube volju za igru i školu, razdražljiva su, mogu imati glavobolje, omaglice, zujanje u ušima, smetnje vida ili epistakse, a

nerijetko i paralizu n. facialis (27). Ako se hipertenzija ne liječi dolazi do značajnijeg zastoja u rastu, poliurije i polidipsije, s posebno opasnim nastupom hipertenzivne krize.

Hipertenzivna kriza podrazumijeva visoke vrijednosti krvnog tlaka udružene sa znacima oštećenja vaskularnog sustava bubrega, srca i mozga, a manifestira se jakom glavoboljom, poremećajima vida koji mogu progredirati do sljepoće, nemirom, bolovima u prsima, dispnejom, boli u trbuhu, mučninom i povraćanjem. Može se javiti i hipertenzivna encefalopatija koja se klinički očituje konvulzijama, neurološkim ispadima, parezom facijalisa, kortikalnom sljepoćom i progresivnim poremećajem svijesti. Kardiološki znakovi hipertenzivne krize su kardiomegalija, dekompenzacija srca, zatajenje lijeve klijetke i plućni edem (28).

### DIJAGNOSTIKA

Ciljevi dijagnostičkih mjera su: izmjeriti visinu krvnog tlaka, identificirati sekundarne uzroke hipertenzije te evaluirati rizik za ostala kardiovaskularna zbivanja. U dijagnostici hipertenzije važno je slijediti određeni redoslijed kao najbolji način što brže i uspješnije postaviti dijagnozu: uzimanje anamnestičkih podataka, klinički pregled, laboratorijski nalazi, posebni dijagnostički testovi koji su prilagođeni svakom pacijentu, ovisno o nalazima prethodne obrade.

## 1. Anamnestički podaci kod hipertenzije dječije dobi

Prvi korak u uspješnoj dijagnostici hipertenzija je pažljivo uzimanje anamneze, što je u djece osobito važno s obzirom na sklonost pojavljivanja unutar obitelji. Pri uzimanju anamneze valja se usredotočiti na neka važna pitanja koja

imaju određeno značenje i koja će voditi liječnika prema mogućim uzrocima hipertenzije, što prikazuje Tablica 1 (29).

## 2. Klinički pregled djeteta s hipertenzijom

U kliničkom pregledu djeteta s hipertenzijom, potrebno je obratiti pažnju

**Tablica 1** Anamnestički podaci kod hipertenzije dječije dobi

**Table 1** Medical history in hypertension in childhood

ANAMNESTIČKI PODACI KOD HIPERTENZIJE	
PODATAK	VAŽNOST
Obiteljska anamneza o hipertenziji, preklampsiji, toksemiji, bubrežnim bolestima i tumorima	Važno je u esencijalnoj hipertenziji, nasljednim bubrežnim bolestima, nekim endokrinim bolestima (npr. familijarni feokromocitom s multiplom endokrinom adenopatijom)
Obiteljska anamneza o ranim komplikacijama hipertenzije ili ateroskleroze	Ukazuje na tijek hipertenzije i/ili pojavu komplikacija i rizičnih čimbenika
Anamneza novorođenačke dobi djeteta	Vrlo niska porodna težina povezana je s većom učestalosti hipertenzije Upotreba umbilikalnog katetera ukazuje na potrebu evaluacije bubrežne vaskularizacije i bubrega
Glavobolja, vrtoglavica, epistaksa, teškoće vida	Predstavlja čestu, ali nespecifičnu simptomatologiju
Bolovi u trbuhu, dizurične smetnje, enureza	Može uputiti na neprepoznatu bubrežnu bolest
Bol zglobova, edemi lica ili periferije	Može upućivati na bolesti mekog tkiva i/ili neke oblike nefritisa
Gubitak težine, nenapredovanje, znojenje, crvenilo lica, febrilitet, palpitacije	Ukoliko su simptomi kombinirani, mogu upućivati na feokromocitom
Grčevi mišića, mišićna slabost, konstipacija	Može uputiti na hipokalemiju i hiperaldosteronizam
Nastup menarhe, spolni razvoj	Može upućivati na deficit hidroksilaze
Dugotrajna medikamentozna terapija (kontraceptivi)	Hipertenzija inducirana lijekovima

na opće, kardiovaskularne, neurološke simptome i pregled abdomena. Pojedina klinička zapažanja i njihova važnost, prikazani su u Tablici 2 (29).

### 3. Mjerenje krvnog tlaka

Metoda mjerenja krvnog tlaka *živinim manometrom* je do današnjih dana

**Tablica 2** *Klinička zapažanja u djeteta s hipertenzijom*

**Table 2** *Clinical observations in a child with hypertension*

KLINIČKA ZAPAŽANJA I VAŽNOST	
ZAPAŽANJA	VAŽNOST
<b>Opći simptomi</b>	
Blijede sluznice, edemi lica ili pretibijalni edemi	Bubrežna bolest
Naglo crvenilo lica ili naglo bljedilo, pojačano znojenje	Feokromocitom ili hiperdinamička esencijalna hipertenzija
Hiperpigmentacije, kožne promjene	Neurofibromatoza
Hirzutizam, podbuhlo lice, debljina, strije	Cushingov sindrom
Nabor na vratu, nizak izrast kose, nizak rast	Turnerov sindrom
Karakterističan izraz lica, nizak rast, nenapredovanje, retardacija	Williamsov sindrom
Povećana štitnjača	Hiper- ili hipotireoza
<b>Kardiovaskularni simptomi</b>	
Odsutnost femoralnog pulsa	Koarktacija aorte
Veličina srca, frekvencija, ritam, šumovi, teškoće disanja, hepatomegalija	Šum - koarktacija, tahikardija ili aritmija Feokromocitom, veliko srce - prolongirana ili teška hipertenzija
Strujanje iznad velikih krvnih žila	Arteritis ili arteriopatija
<b>Abdominalni simptomi</b>	
Strujanje na leđima ili u epigastriju	Izolirana renovaskularna bolest ili povezana s nekim sindromima (Williamsov sindrom, Recklinghausenov sindrom)
Unilateralne ili bilateralne mase	Wlimsov tumor, neuroblastom, feokromocitom, policistični bubrezi
<b>Neurološki simptomi</b>	
Hipertenzivne promjene na očnoj pozadini	Kronična hipertenzija
Bellova paraliza	Kronična hipertenzija
Neurološki deficit (npr. Hemipareza)	Kronična ili teška akutna hipertenzija s neurološkim komplikacijama

najbolji i najjednostavniji način procjene vrijednosti krvnog tlaka (30). Izmjerenjena vrijednost krvnog tlaka ovisna je o psihičkom stanju djeteta, položaju ruke, veličini manžete i subjektivnim zapažanjima osobe koja mjeri tlak, odnosno pravilnom slušanju Korotkovljevih tonova (31). Prilikom prvog mjerenja, tlak bi trebalo izmjeriti na obje ruke u stojećem i sjedećem položaju, te barem na jednoj nozi. U djece je posebno važno da manžeta bude toliko široka da prekrije najmanje dvije trećine nadlaktice (32). Budući da u fazi dijastole mišićna crpka miruje tlak je u arterijama niži, pa su i vrijednosti dijastoličkog tlaka niže od sistoličkog (33).

Najčešće greške prilikom mjerenja krvnog tlaka su neodgovarajuća manžeta, poteškoće u slušanju Korotkovljevih tonova, nemir djeteta, napuhavanje manžete na manje od 20 mmHg stuba iznad palpatornog sistoličkog tlaka, ispuštanje zraka iz manžete brže od 5 mmHg/s i ponavljanje mjerenja bez prethodnog potpunog istiskivanja zraka iz manžete (34).

Kod **ultrazvučne dopler tehnike** na arteriju se postavlja ultrazvučna sonda koja prati pokret krvi u arteriji i konvertira ga u zvučni signal.

Ako nije dostupna nijedna od navedenih metoda, srednji arterijski tlak u dojenčadi može se izmjeriti **flush metodom** tako da se manžeta tlakomjera stavi iznad ručnog ili skočnog zgloba, a šaka ili stopalo komprimiraju elastičnim zavojem. Manžeta se napuše iznad 200 mmHg, nakon čega se uklanja kompresija i polako ispušta zrak iz manžete do točke kada se

anemizirano područje ne reperfundira, što označava sredinu između sistoličkog i dijastoličkog tlaka.

#### 4. Osnovne laboratorijske pretrage u djeteta s hipertenzijom

U obradi hipertenzije potrebno je učiniti **rutinske** laboratorijske pretrage: kompletna krvna slika, biokemijski pregled urina, urinokultura, razina glukoze u krvi, urea, kreatinin, elektroliti, acidobazni status. U cilju traganja za sideropeničnom anemijom potrebno je odrediti razinu serumskog željeza, UIBC, TIBC, feritin i retikulocite. Među hormonalnim pretragama određuje se razina hormona štitnjače, koncentracija vanil-mandelične kiseline i kateholamina u urinu, aktivnost renina i koncentracija serumskog aldosterona. Nezaobilazne laboratorijske pretrage u obradi hipertenzije su EKG, Rtg srca i pluća te ehokardiografski nalaz srca. Prema preporukama za obradu hipertenzije iz 1987. godine, u **početne** pretrage hipertenzije, ubrajaju se i UZV abdomena, pregled očne pozadine i <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-DMSA scintigrafija bubrega (35). Prema navedenim preporukama, u obradi hipertenzije koriste se i **selekcionirane** pretrage kao što su ekskrecijska urografija, mikcijska cistouretrografija, renalna angiografija ili digitalna subtrakcijska angiografija, određuje se selektivni renin iz renalnih vena, radi kompjuterizirana tomografija i biopsija bubrega. Danas raspoložemo i s preciznim metodama koje mogu skratiti dijagnostički postupak

i dati kvalitetan i sveobuhvatan uvid u kretanje bolesnikova arterijskog tlaka. To se posebno odnosi na kontinuirano automatsko **24-satno mjerenje arterijskog tlaka** (ambulatory blood pressure monitoring), posebno korisno u razlučivanju tranzitornih od trajnih povećanja krvnog tlaka (36).

## LIJEČENJE

Cilj terapijskih postupaka je smanjiti i održavati vrijednosti i sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka ispod 90. centile za dob, spol i visinu djeteta. Terapijski pristup hipertenziji je vrlo složen, a sastoji se od: općih mjera, medikamentoznog liječenja, kirurškog pristupa kod posebnih indikacija, specifičnog liječenja nekih oblika hipertenzije. Činjenice oko provođenja terapije nisu toliko sporne kod jasno povišenih vrijednosti tlaka, a mimoilaženja su posebno izražena pri blažim stupnjevima povišenog tlaka (37).

### 1. Opće mjere u liječenju hipertenzije

Ova grupa mjera prije svega se odnosi na blaže oblike hipertenzije, ali bi se trebala provoditi i kao sastavni dio liječenja svih oblika hipertenzije, bez obzira na simptome i vrijednosti krvnog tlaka, jer liječenje hipertenzije zadire i u promjenu načina života i usvajanje zdravih stilova života. Dijetetsko-higijenski režim odnosi se na ograničavanje unosa

solu u prehrani na 100 mEq na dan, što odgovara količini natrija do najviše 2300 mg (38). Savjetuje se redovita i zdrava prehrana i briga o održavanju primjerene tjelesne težine. Prehrana s niskim udjelom zasićenih masti i kolesterola, te s puno ostataka, kombinirana sa svakodnevnom blažom tjelesnom aktivnošću, dovodi do značajnijeg smanjenja vrijednosti serumskih lipida i kolesterola, a smanjen je indeks tjelesne mase i pojava debljine (39). Smanjenje tjelesne mase već za 5% pokazuje značajan pad i normalizaciju vrijednosti krvnog tlaka (40).

U djece s hipertenzijom tjelesna aktivnost je poželjna, izuzev natjecateljskih sportova. Američka Akademija za pedijatriju preporuča kod djece sportaša, posebno atletičara koji ne mogu prekinuti natjecateljske sportove da ih mogu nastaviti i dalje ako se povišene vrijednosti krvnog tlaka kreću unutar 95-98. centile, s redovitim kontrolama najmanje svaka dva mjeseca. Kod sportaša s težim oblicima hipertenzije treba prekinuti natjecanja i provoditi svakodnevne statičke vježbe i adekvatne treninge sve dok se tlak ne normalizira i isključi mogućnost oštećenja ciljnih organa (41). U djece koja se ne bave sportom korisne su svakodnevne aerobne vježbe i šetnja. U adolescenata treba ograničiti unos kave, alkohola i duhana (42).

### 2. Medikamentozno liječenje hipertenzije

Izbor lijeka i načina liječenja hipertenzije ovisi o brojnim čimbenicima,

kao što su pretpostavljeni mehanizam nastanka hipertenzije, popratne bolesti, očekivane nuspojave i interakcije, režim uzimanja lijekova i mogućnost suradnje s djetetom (43). Svjetska zdravstvena organizacija i Međunarodno društvo za hipertenziju (WHO/ISH) prema revidiranim preporukama iz 2001. godine, u liječenju hipertenzije preporučaju šest skupina lijekova: diuretici, blokatori beta adrenergičkih receptora, inhibitori enzima konverzije angiotenzina (*angiotensin-converting enzyme*; ACE inhibitori), blokatori kalcijevih kanala, blokatori angiotenzinskih receptora i blokatori alfa adrenergičkih receptora (44).

Osnovno je pravilo da se u liječenju arterijske hipertenzije u djece, liječenje uvijek počinje beta-blokatorom, neovisno o stupnju hipertenzije. Teži stupnjevi hipertenzije liječe se primjenom dvaju, najčešće tri antihipertenziva (beta-blokator, ACE inhibitor i diuretik). Blokatori alfa-adrenergičkih receptora se koriste samo u najtežim oblicima hipertenzije (45).

## Diuretici

Diuretici su u raznim terapijskim protokolima lijek prvog izbora radi dobre podnošljivosti, niske cijene i brzog djelovanja, a snižavaju krvni tlak za 10 do 15 mmHg. U kombinaciji s nekim drugim antihipertenzivom povećavaju njegovu efikasnost, smanjujući intravaskularni volumen. S obzirom da diuretici mogu dovesti do dehidracije i hipokaliemije, trebaju se s posebnim oprezom primje-

njaviti u adolescenata koji se intenzivno bave sportom, jer oni tijekom treninga dodatno gube vodu i natrij (46).

U liječenju blage hipertenzije koriste se tiazidski diuretici, u pedijatriji najčešće **hidroklortiazid** (Hygroton) u dozi od 1 do 2 mg/kg dnevno u 1-2 doze. Kod poremećene bubrežne funkcije ili u težim oblicima hipertenzije, koristi se diuretik Henleove petlje **furosemid** (Lasix), u dozi od 1 do 5 mg/kg dnevno, podijeljeno u 2-4 doze. Najvažnija nuspojava diuretika je hipokaliemija koja može dovesti do srčane aritmije, ali je gubitak kalija obično manji i javlja se većinom u početku liječenja. Stoga, ako je potrebno, uz navedene diuretike može se upotrijebiti i neki diuretik koji čuva kalij, iz skupine **spironolaktone** (Aldactone) u dozi od 1 do 3.5 mg/kg na dan, podijeljeno u 2-3 doze.

## Inhibitori enzima konverzije angiotenzina-ACE inhibitori

Djelovanje ove skupine lijekova zasniva se na inhibiranju konverzije angiotenzina i u aktivni angiotenzin II, a utječe i na metabolizam bradikininu (47). Akutna primjena ACE inhibitora je najdjelotvornija u djece s povišenim reninom, a pri dugotrajnoj primjeni se gubi ovisnost o reninu i ACE inhibitori postaju djelotvorni i u svih ostalih oblika hipertenzije. Najčešće primjenjivan je **enalapril** (Enap, Olivin) u dozi od 0.1 do 0.5 mg/kg podijeljeno u 1-2 doze dnevno. Koristi se i **kaptopril** (Captopril) u dozi od 2.5 do 6 mg/kg u 2-3 dnevne doze. Nuspo-

jave vezane uz primjenu ACE inhibitora su angioedem, proteinurija i neutropenija, a najčešća nuspojava je suhi kašalj radi nakupljanja bradikinina i prostaglandina u plućima. Iako ACE inhibitori nisu izravno teratogeni, uzrokuju kasnije oštećenje fetusa radi *fetalne hipotenzije*, što u fetusa dovodi do oligohidramniona, pulmonalne displazije, renalne tubularne displazije i postpartalne anurije. Stoga u adolescencija treba biti oprezan s davanjem ACE inhibitora (48).

### Blokatori angiotenzinskih receptora

Angiotenzinski (AT1) receptori smješteni su u krvnim žilama, miokardu, bubrezima, zoni glomerulozi nadbubrežne žlijezde i u mozgu. U pedijatriji se najčešće koristi **losartan** u dnevnoj dozi od 25 mg i **irbesatan** u dnevnoj dozi od 75 mg. Aktivni metaboliti ovih lijekova imaju vrlo velik afinitet za AT1 receptore i dulje poluvrijeme eliminacije, pa se doziraju jednom dnevno. Zbog onemogućavanja fiziološke uloge angiotenzina II, ovi lijekovi uzrokuju hipotenziju, hiperkalemiju i smanjenje bubrežne funkcije. Za razliku od ACE inhibitora, ovi lijekovi ne dovode do porasta kinina, pa nema takvih nuspojava (kašalj, angioedem, urtikarija) (49).

### Blokatori adrenergičkih receptora

Lijekovi ove skupine vrlo su snažni antihipertenzivi čiji učinak nastaje zbog

onemogućavanja funkcije perifernog simpatikusa, pa se može reći da uzrokuju reverzibilnu farmakološku simpatotomiju. Dije se na blokatore  **$\alpha$ -adrenergičkih** receptora i blokatore  **$\beta$ -adrenergičkih** receptora. U djece se najčešće primjenjuje **prazosin** (Vasoflex) u dozi 0.02-0.40 mg/kg u 3-4 dnevne doze, često u kombinaciji s diureticima. Posebno treba biti pažljiv kod uvođenja terapije radi moguće tahikardije i hipotenzije (tzv. fenomen prve doze), pa se preporuča da pacijent prvi dan liječenja leži. Osim toga, prazosin može dovesti i do prisutnosti antinuklearnih faktora u serumu (50). Najbolje istražen i u djece najčešće primjenjivan je **propranolol** (Inderal) koji se daje u dozi od 1 do 5 mg/kg u 2-3 doze.

Beta blokatori se ne smiju davati u bolesnika s bronhalnom astmom jer se povećava bronhokonstriktorsko djelovanje acetilkolina i histamina. Oprezno ih valja davati u bolesnika sa šećernom bolešću, jer utječu na koncentraciju inzulina u plazmi (51).

### Blokatori kalcijevih kanala

Ovi se lijekovi vežu na kalcijске kanale u staničnoj membrani i onemogućuju ulazak kalcija u stanicu. Glavni predstavnici su verapamil, diltiazem i nifedipin. Osnovno djelovanje **verapamila** (Isoptin, Verapamil) zasniva se na blokiranju ulaska kalcija u stanice SA i AV čvora, pa se najčešće koristi kao antiaritmik, a djeluje i kao koronarni vazodilator.

tator i antihipertenziv (52). Učinak **nifedipina** (Nifedipin, Cordipin) je primarno vazodilatacijski, posebno na arteriole. Dobro se resorbira i sublingvalno, s učinkom koji se očituje već nakon 5 minuta, ali u hipertenzivnim krizama valja biti oprezan sa sublingvalnom primjenom, jer u 10-20% pacijenata može doći do neželjenih nuspojava radi nagle vazodilatacije (hipotenzija, tahikardija, pretibijalni edemi, retencija tekućine). Nifedipin se u sublingvalnoj dozi daje 0.3-0.5 mg/kg, a za dugotrajniju terapiju preferiraju se peroralni pripravci 1-2 mg/kg, podijeljeno u 3-4 doze (53).

### **Novije terapijske perspektive u liječenju hipertenzije**

Protokoli medikamentoznog liječenja hipertenzije vrlo su različiti i za odraslu populaciju u kojoj je hipertenzija mnogo češći problem nego u dječijoj populaciji. Stoga se za pedijatrijsku rutinsku upotrebu teško mogu preporučiti jedinstvene smjernice u liječenju hipertenzije i prije svega valja poštovati individualni pristup. Novija nastojanja u iznalaženju idealnog antihipertenziva teže što većoj efikasnosti, lakšem doziranju i što manjem broju nuspojava (54). Novija nastojanja usmjerena su na istraživanje supstanci koje interferiraju sa serotoninom i receptorima na endotelu krvnih žila, zatim na supstance koje sudjeluju u sintezi prostaglandina i sintezi natriuretskog atrijskog čimbenika (55).

### **PREVENCIJA**

Preventivne mjere protiv hipertenzije u širem kontekstu počinju već intrauterino, brigom o zdravom potomstvu i izbjegavanju lijekova i ostalih štetnih utjecaja koji mogu uzrokovati bolesti i oštećenja kardiovaskularnog sustava djeteta. Osiguravanje uvjeta za normalan porod i prevencija niske porodne težine djeteta predmetom su brojnih rasprava i dokaza da je niska porodna težina u značajnoj povezanosti s kasnijim visokim vrijednostima arterijskog tlaka.

Prema rezultatima istraživanja u svijetu, još se uvijek primjećuje nedovoljna briga mjerenju i registriranju vrijednosti krvnog tlaka u djetinjstvu, jer se smatra da je hipertenzija bolest odrasle dobi. Preventivni programi stoga nastoje potaknuti pedijatre i liječnike koji brinu o djeci da barem jednom godišnje, tijekom obaveznog sistematskog pregleda izmjere i upišu vrijednost krvnog tlaka u dokumentaciju o praćenju djece. Koncept Zdravstvene knjižice djeteta u Republici Hrvatskoj, između ostalih praćenja predviđa i redovito praćenje krvnog tlaka u djetinjstvu (56). Tijekom života valja promicati i provoditi zdrave stilove života koji podrazumijevaju zdravu i umjerenu prehranu, redovitu umjerenu tjelesnu aktivnost, izbjegavanje pušenja i alkohola, te drugih ovisnosti. Djeca s graničnim vrijednostima krvnog tlaka, a posebno djeca koja se liječe od hipertenzije, trebala bi voditi svakodnevne zabilješke o vrijednostima

tlaka (dnevnik tlaka), čime se pacijent olakšava terapijski pristup kontroli upoznaje s prirodom svoje bolesti i bolesti (57).

## LITERATURA

1. Sinaiko AR, Gomez-Marin O, Prineas RJ. Prevalence of significant hypertension in junior high school-aged children: The children and adolescent blood pressure program. *J Pediatr.* 1989;114:664-9.
2. Flack JM, Peters R, Mehra VC et al. Hypertension in special populations. *Cardiol Clin.* 2002; 20:303-19.
3. Zakanj Z, Miletić T. Utjecaj porodne težine i kasnije mase djeteta na pojavu hipertenzije u odrasloj dobi. *Gynaecol Perinatol.* 2002;11:119-22.
4. Sorof J, Daniels S. Obesity and hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension.* 2002;40:441-7.
5. Kolaček S. Prehrana u djetinjstvu i prevencija ateroskleroze u odraslih. *Paediatr Croat.* 1997; 173-8.
6. Sardenga KM. Hypertension in teens. *Contemp Pediatr.* 1996;13:96-112.
7. McKusick. Mendelian inheritance in man. 6th edition. Baltimore: The John Hopkins University Press, 1983.
8. Norwood WF. Hypertension. *Pediatr Rev.* 2002;23:197-208.
9. Rosner B, Prineas RJ, Loggie JMH, Daniels SR. Blood pressure nomograms for children and adolescents by height, sex and age in the United States. *J Pediatr.* 1993;123:871-86.
10. Falkner B, Daniels SR, Horan MJ et al. Update on the Task Force Report (1987) on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a Working Group Report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics.* 1996;98:649-58.
11. Moser M. World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension-Do These Differ from the U.S. Recommendations? Which Guidelines Should be Practicing Physician Follow? *J Clin Hypertens.* 1999;1:48-54.
12. Sorof JM. Prevalence and consequence of systolic hypertension in children. *Am J Hypertens.* 2002;15:57-60.
13. Sorof JM, Poffenbarger T, Franco K, et al. Isolated systolic hypertension, obesity and hyperkinetic hemodynamic states in children. *J Pediatr.* 2002;140:660-6.
14. Nehal US, Ingelfinger JR. Pediatric hypertension: recent literature. *Curr Opin Pediatr.* 2002; 14:189-96.
15. Garg JEA. Evaluation and treatment of patients with systemic hypertension. *Circulation.* 2002;105:2458-64.
16. Wolfish NM, Delbrouck NF, Shanon A, et al: Prevalence of hypertension in children with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr.* 1993;123:559-64.
17. Choi Y, Kang BC, Kim KJ, et al. Renovascular hypertension in children with moyamoya disease. *J Pediatr.* 1997;131:258-64.
18. Benchetrit S, Green J, Katz D, et al. Early endothelial dysfunction following renal mass reduction in rats. *Eur J Clin Invest.* 2003;33: 26-33.
19. Sinaiko AR. Treatment of hypertension in children. *Pediatr Nephrol.* 1994;8:603-9.

20. Fernandes E, McCrindle BW. Diagnosis and treatment of hypertension in children and adolescents. *Can J Cardiol.* 2000;16: 801-11.
21. Grisk O, Rettig R. Interactions between the sympathetic nervous system and the kidneys in arterial hypertension. *Cardiovasc Res.* 2004;6:238-46.
22. Gerc V. Role of angiotensin II antagonist in the treatment of hypertension. *Med Arh.* 2002;56: 167-73.
23. Susanna R Jr, Chew P, Kitazawa Y. Current status of prostaglandin therapy: latanoprost and unoprostone. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:97-104.
24. Kenchaiah S, Pfeffer MA. Cardiac remodeling in systemic hypertension. *Med Clin North Am.* 2004;88:115-30.
25. Sorof JM, Cardwell G, Franco K et al. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension.* 2002;39:903-8.
26. Freedman DS, Dietz WH, Sirmivasan SR, et al. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999;103:1175-82.
27. Daniels SR. Cardiovascular sequelae of childhood hypertension. *Am J Hypertens.* 2002;15:61-3.
28. Sinaiko AR. Hypertension in children. *N Engl J Med.* 1996;335:1968-73.
29. Daniels SR. The diagnosis of hypertension in children: an update. *Pediatrics.* 1997;18:131-5.
30. Riva-Rocci Scipione. Un novo sfigmomanometro. *Gazzeta Medica di Torino* 1986; ano XL-VIII, No 50.
31. Park MK, Menard SW, Cheng Y. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:50-3.
32. Mattoo TK. Arm Cuff measurement of blood pressure. *Am J Hypertens.* 2002;15:67-8.
33. Arafat M, Mattoo TK. Measurement of blood pressure in children: recommendations and perceptions on cuff selection. *Pediatrics.* 1999;104:30.
34. Lurbe E, Redon J. Reproducibility and validity of ambulatory blood pressure monitoring in children. *Am J Hypertens* 2002;15:69-73.
35. Lauer RM, Mahoney LT, Clar WB. Tracking of blood pressure during childhood: The Muscatine Study. U: Scharer K, Rascher W, Ganten D, Laaser U (eds): *Proceedings of the Second International Symposium on Hypertension in Children.* *Pediatr Nephrol* 1997;1:50-8.
36. Rucki S, Feber J. Repeated ambulatory blood pressure monitoring in adolescents with mild hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2001;16:911-5.
37. Bertomeu Martinez V. Clinical practice guidelines for hypertension 2003. Do they clarify or confuse? *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:940-3.
38. Friedman AL. Approach to the treatment of hypertension in children. *Heart Dis.* 2002;4:47-50.
39. Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effects of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress and nitric oxide availability. *Circulation.* 2002;106:2530-2.
40. Greydanus DE, Rowlett JD. Hypertension in adolescence. *Adolesc Health Update.* 1993;6:1-5.
41. American Academy of Pediatrics Committee on Sports medicine and Fitness: Athletic participation by children and adolescents who have systemic hypertension. *Pediatrics.* 1997;99:637-8.
42. Pappadis SL, Somers MJG. Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management. *Curr Opin Pediatr.* 2003;15:370-8.
43. Britov AN, Bystrova MM. New Guidelines of the Joint National Committee (USA) on Prevention, Diagnosis and Management of Hypertension. From JNC VI to JNC VII. *Kardiologia.* 2003;43: 93-7.

44. Kjeldsen SE, Farsang C, Sleigh P, Mancia G; World Health Organization; International Society of Hypertension. 1999 WHO/ISH hypertension guidelines-highlights and esh update. *J Hypertens.* 2001;19:2285-8.
45. Gradman AH, Acevedo C. Evolving strategies for the use combination therapy in hypertension. *Curr hypertens Rep.* 2002; 4:343-9.
46. Swain R. Treating hypertension in active patients: which agents work best with exercise? *Phys Sports Med.* 1997;25:47-58.
47. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med.* 2003;348:583-92.
48. Finnegan PM, Gleason BL. Combination ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers for hypertension. *Ann Pharmacother.* 2003;37:886-9.
49. Investigators THOPES. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342:145-53.
50. Unger T. Significance of angiotensin type 1 receptor blockade: why are angiotensin II receptors blockers different? *Am J Cardiol.* 1999;84:9-15.
51. Ko DT. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue and sexual dysfunction. *JAMA.* 2002;288:351-7.
52. Vigier RO, Bianchetti MG. Arterial hypertension in childhood and adolescence. *Ther Umsch.* 1999;56:12-8.
53. Temple ME, Nahata MC. Treatment of pediatric hypertension. *Pharmacotherapy.* 2000;20:140-50.
54. Blowey DL. Safety of the newer antihypertensive agent in children. *Expert Opin Drug Saf.* 2002;1: 39-43.
55. Flynn JT. Pharmacologic management of childhood hypertension: current status, future challenges. *Am J Hypertens.* 2002;15:30-3.
56. Zakanj Z, Grgurić J. Zdravstvena knjižica u praćenju rasta i razvoja djece. *Dijete i društvo.* 2002;3-4:269-78.
57. Staessen JA, Hond ED, Celis H, et al. Antihypertensive Treatment Based on Blood Pressure Measurement at Home or in the Physician's Office. *JAMA.* 2004;291:955-64.