

Matjaž Kopač¹

Načela zdravljenja arterijske hipertenzije pri otrocih s kronično ledvično boleznijo

Arterial Hypertension Treatment Principles in Children with Chronic Kidney Disease

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: arterijska hipertenzija, kronična ledvična bolezen, zdravljenje, proteinurija, otroci

Zvišan krvni tlak je prisoten pri več kot polovici otrok s kronično ledvično boleznijo (ocenjeno na podlagi enkratne meritve krvnega tlaka). Pri njih hitreje pride do končne ledvične odpovedi kot pri otrocih s kronično ledvično boleznijo, ki imajo normalen krvni tlak. Krvni tlak mora biti izmerjen večkrat ob različnih priložnostih, v obdobju nekaj tednov do nekaj mesecev pred pričetkom zdravljenja, razen v primerih hude arterijske hipertenzije. Redna uporaba ambulantnega merjenja krvnega tlaka z avtomatskim merilcem poda boljše oceno krvnega tlaka in tveganja za napredovanje ledvične bolezni kot enkratne meritve. Poleg tega lahko odkrije otroke s kronično ledvično boleznijo in s prikrito arterijsko hipertenzijo, ki je pri njih pogosta. Pri otrocih s kronično ledvično boleznijo je ciljni krvni tlak nižji kot pri zdravih otrocih, in sicer pod 90. percentilom glede na spol, starost in telesno višino, pri otrocih s proteinurijo pa pod 50. percentilom, razen če bi bilo doseganje teh tarčnih vrednosti omejeno z znaki ali simptomi hipotenzije. Ko je priporočeno zdravljenje z zdravili, so zdravila izbire zaviralci angiotenzin-konvertaze ali zaviralci angiotenzinskih receptorjev, ne glede na stopnjo proteinurije.

ABSTRACT

KEY WORDS: arterial hypertension, chronic kidney disease, treatment, proteinuria, children

Elevated blood pressure is present in more than half of children with chronic kidney disease, estimated upon a casual blood pressure reading. They are at increased risk of progression to kidney failure compared to normotensive children with chronic kidney disease. Elevated blood pressure must be confirmed on repeated visits over weeks to months when deciding on treatment, unless severe hypertension is present. Ambulatory blood pressure monitoring is a particularly useful tool to assess blood pressure patterns, as a significant number of patients have masked hypertension. In addition, it may give a better measure of overall blood pressure and estimated risk for kidney disease progression compared to office blood pressure measurements. Target blood pressure in these children is below the 90th percentile for gender, age and height, and at or below the 50th percentile in those with proteinuria, unless achieving these targets is limited by signs or symptoms of hypotension. Inhibitors of angiotensin convertase and angiotensin receptor blockers are first-line drugs in children with chronic kidney disease in whom pharmacological treatment is indicated, irrespective of the level of proteinuria.

¹ Doc. dr. Matjaž Kopač, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; matjaz.kopac@kclj.si

UVOD

Otroci (stari 18 let ali manj) s kronično ledvično boleznijo (KLB), ki ne potrebujejo dialize, se razlikujejo od odraslih glede izvora KLB, opredelitve arterijske hipertenzije (AH) in pridruženih bolezni. Srčno-žilni zapleti, kot so infarkt srčne mišice ali možganska kap, so pri otrocih redki, a dolgoročno pomembni. Učinki AH in njenega zdravljenja na ledvice (zmanjšanje ocene glomerulne filtracije (angl. *glomerular filtration rate*, GFR), pričetek dialize ali presaditev ledvic) in na okvaro tarčnih organov so pomembni končni učinki v raziskavah KLB pri otrocih (1).

Zvišan krvni tlak (KT) je pri otrocih s KLB pogost, vendar je le malo randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi preučevale učinke različnih zdravil. Opazovalne raziskave in podatki iz registrov kažejo, da ima več kot polovica otrok s KLB zvišan KT in da pri teh otrocih pomembno hitreje pride do končne ledvične odpovedi (KLO) kot pri otrocih s KLB, ki imajo normalne vrednosti KT (2, 3). V raziskavah na mladih odraslih s KLO zaradi ledvične bolezni z začetkom v otroštvu se je izkazalo, da je tveganje za srčno-žilno smrt, predvsem na račun nenadne srčne smrti, zelo visoko (4, 5). Najtrdnjše dokaze za to zagotavlja redke randomizirane klinične raziskave pri otrocih s KLB. Njihove ugotovitve so bile dopolnjene z opisi skupin primerov in kohortnih raziskav ter predhodno objavljenih smernic glede KT pri zdravih otrocih in pri otrocih s KLB (1).

OPREDELITEV, PREVALENCIA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE IN CILJNI KRVNI TLAK

AH pri otrocih je opredeljena kot povprečni sistolični krvni tlak (SKT) ali diastolični krvni tlak (DKT) enak ali višji od 95. percentila (p) glede na spol, starost in telesno višino, izmerjen ob vsaj treh različnih priložnostih. Opredelitev AH pri otrocih glede na evropske smernice je navedena v tabeli 1. Vrednosti KT pri otrocih glede na starost in telesno višino so navedene v objavljenih tabelah v literaturi (6). Za otroke s KLB združenje NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program) priporoča znižanje KT pod 90. p glede na spol, starost in telesno višino otroka (7). KT pri otrocih s KLB mora biti glede na izsledke raziskave ESCAPE in dejstvo, da je AH dejavnik tveganja za napredovanje KLB in za srčno-žilne bolezni, nadzorovan dosledneje. Navedena raziskava, ki je tudi edina velika randomizirana klinična raziskava o nadzoru KT pri otrocih s KLB, je uporabila ambulantno merjenje KT z avtomatskim merilcem (angl. *ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM) kot metodo za oceno KT. Poleg tega je pokazala, da je bilo preživetje ledvic pri otrocih s SKT pod 90. p 66 %, pri tistih s SKT nad 90. p 44 %, pri otrocih z DKT pod 90. p 67 %, z DKT nad 90. p pa le 28 % (8). Pravilno merjenje KT pri otrocih zahteva uporabo manšet, ki so ustrezne velikosti otrokove nadlahti. Pri otrocih je načeloma najprimernejša ročna

Tabela 1. Opredelitev arterijske hipertenzije pri otrocih glede na evropske smernice (6). Vrednosti veljajo za otroke do 16. leta; od vključno 16. leta dalje so smernice enake kot za odrasle. KT – krvni tlak, SKT – sistolični krvni tlak, DKT – diastolični krvni tlak, p – percentil.

Normalen KT	SKT in DKT pod 90. p glede na spol, starost in telesno višino.
Predhipertenzija ali visoko normalen KT	Povprečni SKT ali DKT enak ali višji od 90. p, a nižji od 95. p glede na spol, starost in telesno višino.
Hipertenzija	Povprečni SKT ali DKT enak ali višji od 95. p glede na spol, starost in telesno višino, izmerjen ob vsaj treh različnih priložnostih: 1. stopnja: med 95. in 99. p + 5 mmHg in 2. stopnja: nad 99. p + 5 mmHg.

osluškovalna metoda merjenja KT. KT mora biti izmerjen večkrat ob različnih priložnostih, v obdobju nekaj tednov do nekaj mesecev pred pričetkom zdravljenja, razen v primerih hude AH. Meritve z oscilometričnimi napravami, ki presegajo 90. p glede na spol, starost in telesno višino otroka, morajo biti preverjene še z osluškovalno metodo (1).

Ameriške smernice iz leta 2017 uporabljajo nove tabele KT, iz katerih so izključili meritve KT pri debelih in čezmerno težkih otrocih. Poleg tega se razdelitev AH pri otrocih in mladostnikih med smernicami razlikuje glede starosti mladostnika, pri kateri pričnejo veljati merila AH za odrasle, kamor po ameriških smernicah sodijo starejši od 13 let (9).

Več smernic priporoča ABPM kot zelo koristno metodo pri oceni KT pri otrocih s KLB, saj ima pomemben delež teh otrok prikrito AH in jih z enkratnimi meritvami KT zato lahko spregledamo. Nekaj raziskav o ABPM pri bolnikih s KLB kaže, da ta metoda v primerjavi z enkratnimi meritvami poda boljšo oceno KT in oceno tveganja za napredovanje ledvične bolezni (10–12).

Prevalenca AH pri otrocih s KLB znaša med 20 in 80 %, odvisno od stopnje ledvične okvare, pri čemer imajo lahko celo otroci s KLB 2. stopnje (z GFR 60–90 ml/min/1,73m²) že prisoten zvišan KT (6).

KT vpliva na hitrost napredovanja ledvične okvare, čeprav AH ni primarni vzrok ledvične bolezni, je pa pri odraslih neodvisni dejavnik tveganja za napredovanje KLB. Tudi pri otrocih s KLB je SKT, višji od 120 mmHg, povezan s hitrejšim upadom GFR (13). Dodatno se je izkazalo, da KLB lahko vpliva na fiziološko dnevno nihanje KT, saj je odsotnost nočnega padca dobro poznana in pogosta značilnost AH ledvičnega vzroka in neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, poleg tega je povezana s hitrejšim napredovanjem ledvične okvare pri odraslih bolnikih s KLB (6).

ZDRAVLJENJE ARTERIJSKE HIPERTENZIJE PRI OTROCIH

Zdravljenje arterijske hipertenzije pri otrocih brez pridruženih bolezni

Cilj zdravljenja AH pri otrocih je doseči tisti KT, ki zmanjša tveganje za okvaro tarčnih organov in hkrati zniža verjetnost za pojav AH v odrasli dobi, ko se posledično lahko posredno zmanjša pojav srčno-žilnih bolezni (9). Izsledki nekaterih longitudinalnih raziskav KT v otroštvu in kasneje pri odraslih so pokazali, da število srčno-žilnih bolezni narašča, če je KT v otroštvu nad 120/80 mmHg in da znižanje KT pod 90. p vodi v zmanjšanje indeksa telesne mase in posledično hipertrofije levega prekata. Ameriške smernice iz leta 2017 pa priporočajo, da z zdravljenjem znižamo SKT in DKT pod 90. p oz. pod 130/80 mmHg pri mladostnikih, starih 13 let ali več (14).

Opazovalne raziskave pri zdravih otrocih so pokazale povezavo med stalno zvišanim KT in pomembnimi poznimi posledicami, kot so prizadetost tarčnih organov, vključno s hipertrofijo levega prekata in zvečano debelino intime in medije v karotidnih arterijah (15). Raziskava The Bogalusa Heart Study je pokazala, da sta zvišana SKT ali DKT dolgoročno povezana z zvečanim tveganjem za razvoj KLO in sta neodvisna napovedna dejavnika zvečane gleženjsko-brahialne hitrosti pulznega vala pri mladih odraslih, stalno zvišan KT pri mladih pa je povezan z zmanjšano elastičnostjo karotidnih arterij (16, 17). Pri otrocih brez pridruženih bolezni je po evropskih smernicah cilj zdravljenja AH znižanje KT pod 95. p (9).

Zdravljenje arterijske hipertenzije pri otrocih s kronično ledvično boleznijo

Bolezni srca in ožilja so že dolgo poznane kot pomemben vzrok pozne obolevnosti in smrtnosti pri osebah s pričetkom KLB v otroštvu. Večina otrok s KLB ima AH in

glede na njeno izraženost jih pomemben delež kaže znake prizadetosti tarčnih organov. Vendar je bilo pri otrocih s KLB opravljenih le malo randomiziranih kliničnih raziskav, ki bi neposredno primerjale prag pričetka zdravljenja AH (v primerjavi z nezdravljenjem) ali ciljne vrednosti zdravljenja AH za preprečevanje ali zmanjšanje prizadetosti tarčnih organov (1).

Ciljni KT pri otrocih s KLB znaša 90. p. Razlog za takšen pristop je podoben kot pri priporočilih za zdravljenje AH pri odraslih z dodatnimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja ali drugimi pridruženimi stanji. Več strokovnih in delovnih skupin priporoča pričetek zdravljenja z zdravili ob prisotni KLB, ko je KT večinoma nad 90. p. Tudi prejšnje smernice so priporočale ciljni KT pri otrocih s KLB pod 90. p ali pod 130/80 mmHg – kar je bilo nižje (1, 6).

Opazovalne raziskave pri otrocih s KLB in AH so pokazale, da pride pri njih do hitrejšega upada GFR kot pri tistih brez AH (18). Tudi pri otrocih s presajeno ledvico je AH pomemben napovedni dejavnik za hitrejši upad GFR in izgubo presadka (19). Izsledki druge opazovalne raziskave so pokazali, da je pri otrocih s KLB s SKT nad 90. p znašal povprečni letni upad GFR $7,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pri otrocih s KLB s SKT med 50. in 90. p pa le $3,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (20).

Previdnost je potrebna pri agresivnem zniževanju KT pri otrocih s KLB, saj so otroci zelo občutljivi na akutna bolezenska stanja, kot sta gastroenteritis in dehidracija, pri katerih lahko ob agresivni uporabi zdravil za zniževanje KT (predvsem zaviralcev angiotenzin-konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*, ACEI) in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin receptor blockers*, ARB)) pride do hipertenzije in sprememb v prekrvitvi ledvic, predvsem pri poliuričnih in dehidriranih otrocih. Zato je treba razmisliti o ukinitvi teh zdravil, npr. ob akutni driski. Poleg tega je doseganje ciljnega KT pod 50. p precej težko pri nekaterih otrocih s KLB.

Tveganje uporabe številnih zdravil je treba uravnotežiti s koristmi doseganja nižjega KT. Zato je treba ciljni KT pri otrocih s KLB prilagoditi posamezniku glede na nagnjenost k hipotenziji, saj imajo ti otroci pogosto prirojene napake sečil, ki jih spremlja izguba vode in soli z urinom (1).

Zdravljenje hipertenzije pri otrocih s kronično ledvično boleznijo in proteinurijo

Večina današnjih spoznanj o zdravljenju AH pri otrocih s KLB, vključno s tistimi s pridruženno proteinurijo, izhaja iz največje prospektivne randomizirane klinične raziskave ESCAPE, v okviru katere je 468 otrok z AH (24-urni srednji arterijski tlak (SAT) nad 95. p) in z GFR med 15 in $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ocenjeno s Schwarzovo formulo) prejelo malo ramipril v nespremenljivem odmerku $6 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Randomizirani so bili v skupini s tarčnim 24-urnim SAT (merjenim z ABPM) med 50. p in 90. p ter pod 50. p. Dodatki zdravil za zniževanje KT za doseganje ciljnega KT, razen drugih zaviralcev renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS), so bili v pristojnosti lečečih zdravnikov. Izkazalo se je, da je v skupini z nižjim ciljnim KT prišlo do počasnejšega napredovanja v KLO. Niso bile ugotovljene razlike v pogostnosti ali vrsti stranskih učinkov med obema preučevanima skupinama. Učinki so bili izrazitejši pri otrocih z glomerulnimi boleznimi in nepravilnim in nezadostnim razvojem ledvice (ledvična displazija) ter pri otrocih s proteinurijo (z indeksom beljakovine/kreatinin v urinu nad 150 mg/g ali 15 mg/mmol). Ni pa bilo dokazov za boljšo prognozo pri otrocih z dednimi boleznimi ledvic ali drugimi prirojenimi vzroki ledvične bolezni, čeprav je bilo otrok v teh podskupinah sorazmerno malo. Poleg tega je ta raziskava dokazala, da dosledni nadzor KT pri otrocih s KLB z GFR med 15 in $80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ upočasni napredovanje KLB in da varovalni učinek intenziviranega nadzora KT na ledvice

dodatno pripomore k možnim koristim, ki jih zagotavlja zaviranje RAAS (8). Dokazala je tudi, da z znižanjem 24-urnega SAT, merjenega z ABPM, pod 50. p lahko upočasnimo napredovanje KLB, pri čemer je učinek močnejši pri otrocih s KLB in pridruženo proteinurijo. Izkazalo se je, da so otroci s KLB, ki so prejemali visoke odmerke zaviralcev RAAS, imeli v krvi povišano vrednost kalija s povprečnih $4,31 \pm 0,52$ na $4,71 \pm 0,57$ mmol/l, pri čemer je bila zgornja meja normale (5,6 mmol/l) presežena v 3,3 % preiskav. Pri vseh razen pri petih bolnikih je bilo možno z dieto, dodatkom diuretika ali kationske izmenjalne smole trajno normalizirati vrednost kalija, ob tem ko je otrok še naprej prejemal ACEI (8).

Tudi izsledki druge opazovalne raziskave so dokazali počasnejši upad ledvične funkcije pri osebah s KT pod 50. p (merjenim z ročno, osluškovalno metodo) kot pri osebah s KT med 50. p in 90. p ter nad 90. p (17). Na podlagi teh ugotovitev nedavne smernice Evropskega združenja za hipertenzijo (European Society of Hypertension) priporočajo ciljni KT pri otrocih s KLB in pridruženo proteinurijo pod 50. p, v odsotnosti proteinurije pa pod 75. p, kar je posledica ponovne analize podatkov raziskave in je pomembna tema za prihodnje raziskave (21).

PRIPOROČENA ZDRAVILA PRI OTROCIH S KRONIČNO LEDVIČNO BOLEZNIJO

Priporočena zdravila pri otrocih s KLB, pri katerih je priporočeno zdravljenje z zdravili in niso odvisni od dialize, so ACEI in ARB, ne glede na stopnjo proteinurije. Dokazi za to slonijo na objavljenih izkušnjah s temi zdravili pri otrocih z AH, ki so se izkazala za varna in učinkovita pri nižanju KT, upočasnitvi napredovanja KLB in pri zmanjšanju proteinurije pri odraslih s KLB. Pri najstnicah je treba upoštevati možen teratogen učinek ACEI in ARB, zato je potrebno ustrezno svetovanje med zdravljenjem s temi zdravili ali celo njihova ukinitve

(razen če korist zdravila pri nekaterih bolnicah presega tveganje), in sicer že pred načrtovano nosečnostjo in med njo (1). ACEI in ARB so zdravila izbire pri zdravljenju KLB s proteinurijo. Več raziskav pri odraslih s KLB je pri uporabi teh zdravil dokazalo učinek varovanja ledvic. Zaviralci RAAS ohranjajo ledvično funkcijo ne le z znižanjem KT, pač pa tudi s protiproteinuričnimi, protifibrotičnimi in protivnetnimi lastnostmi (1).

Smernice Evropskega združenja za hipertenzijo priporočajo zaviralce RAAS kot prvo izbiro pri bolnikih s KLB s proteinurijo ali brez (21). Vendar je na voljo le malo neposrednih dokazov iz kliničnih raziskav, s katerimi bi ocenili učinkovitost teh zdravil pri otrocih s KLB. Več kliničnih raziskav pri zdravih otrocih z AH je preučevalo varnost in učinkovitost ACEI (22–24). Majhne, nenadzorovane raziskave so dokazale stabilno ledvično funkcijo pri otrocih s KLB, zdravljenih z ACEI ali ARB (25, 26). Ledvična okvara hemodinamskega izvora je bila pogostejše povezana z uporabo ACEI ali ARB kot z uporabo drugih zdravil za zniževanje KT. Dodatno so opažali porast vrednosti kalija, zato je potreben nasvet glede vnosa kalija, včasih pa je priporočen dodatek tiazidnega diuretika ali diuretika zanke (27).

Dokazi iz več opazovalnih raziskav kažejo, da je uporaba ACEI povezana z manjšo proteinurijo in da je nadzor KT pri otrocih s KLB boljši ob uporabi ACEI ali ARB (2, 28). Analiza podatkov iz registra projekta ItalKid pa, nasprotno, ni jasno dokazala učinkovitosti ACEI pri upočasnitvi napredovanja KLB (29). V drugi, manjši raziskavi so se ARB izkazali za učinkovitejše kot kalcijevi antagonisti pri zmanjšanju proteinurije (30). Edina raziskava doslej, ki je primerjala ACEI in ARB pri otrocih, je dokazala podobno zmanjšanje proteinurije ob uporabi ACEI enalapрила in ARB losartana (31).

Otroci, tako kot odrasli, bolje prenašajo ARB kot ACEI, z manj stranskimi učinki, kot so kašelj, angionevrotični edem in

hiperkaliemija, vendar tega niso sistematično preučevali v velikih raziskavah (1). Uporaba ACEI in ARB naj bo prilagojena posamezniku glede na občutljivost za hipotenzijo in tveganje za nosečnost pri mladih ženskah v rodni dobi. ACEI in ARB so, glede na razdelitev Uprave za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA), opredeljeni v prvih treh mesecih nosečnosti kot nosečnostna kategorija C (obstaja tveganje neznane stopnje zaradi pomanjkanja zanesljivih raziskav pri nosečnicah, raziskave živalskih modelov pa so pokazale tveganje med nosečnostjo ali pa niso bile opravljene), v zadnjih šestih mesecih nosečnosti (drugo in tretje tromesečje) pa kot kategorija D (raziskave pri nosečnicah so bile opravljene in so pokazale povezavo med zdravilom in določenim tveganjem za plod, vendar je lahko korist zdravila pri nekaterih bolnikih večja od tveganja) (1).

Pri otrocih z visokim tveganjem je potrebno spremljanje po pojavu hiperkaliemije ob slabšanju ledvične funkcije. ACEI in ARB imajo podoben hemodinamski učinek v ledvicah, kar vodi v zmanjšanje GFR. Pri odraslih s KLB velja, da naj bi bil porast serumske koncentracije kreatinina do 30 % pričakovan in dopuščen po pričetku zdravljenja z ACEI ali ARB in se lahko upošteva kot merilo za kasnejši uspeh zdravljenja, vendar tega pri otrocih niso načrtovano preučevali (1, 31, 32).

Pri otrocih s KLB je bilo opravljenih le malo neposrednih primerjav med različnimi razredi zdravil za zniževanje KT, objavljenih pa je vendarle bilo nekaj obširnih pregledov različnih zdravil (21, 27). Ni jasnih dokazov, da bi bilo pri otrocih katero izmed zdravil za zniževanje KT druge izbire boljše (1). Kalcijevi antagonisti so najpogostejše uporabljena dodatna zdravila za zniževanje KT (38 % bolnikov), ki jim sledijo diuretiki (v 36 %) in blokatorji β (v 26 %) (8). Več smernic predlaga diuretike ali kalcijeve antagoniste kot najprimernejša zdravila druge izbire (33).

Za otroke s KLB 2.–4. stopnje je priporočeno zniževanje KT z zdravili, ker preprečuje napredovanje KLB (34). Trditev temelji na izsledkih prej navedene, doslej največje prospektivne randomizirane klinične raziskave ESCAPE, ki je preučevala 468 otrok s KLB 2.–4. stopnje in AH (8). Raziskava, ki bi preučevala prednosti zdravljenja AH pri otrocih s KLB 1. stopnje, ni bila objavljena, zato posebna načela zdravljenja AH pri otrocih s KLB 1. stopnje tudi niso vključena v članek.

Na podlagi zgoraj navedenih dejstev so zaviralci RAAS, vključno z ACEI in ARB, prvo zdravilo izbire za zniževanje KT pri otrocih s KLB s pridružno proteinurijo. Uporabljajo naj se zgodaj v poteku KLB. ACEI so sicer pri otrocih bolj raziskani glede varnosti in učinkovitosti kot ARB. Najpogostejše uporabljana zdravila iz te skupine so enalapril, lizinopril in ramipril, ki se dajejo enkrat dnevno. Kalcijevi antagonisti so koristni kot dodatna zdravila pri otrocih z odporno AH. Zdravnik naj bi izbral zdravilo za zniževanje KT glede na simptome, ker ni trdnih dokazov, da je zaviranje RAAS učinkovitejše od drugih zdravil za zniževanje KT pri bolnikih s KLB brez proteinurije. ACEI enalapril maleat in lizinopril, ARB valsartan in kalcijev antagonist amlodipin bezilat so zdravila, ki so v nekaterih razvitih državah, kot je npr. Japonska, odobrena za uporabo pri otrocih (34, 35).

Za zdravljenje otrok s KLB z AH ali proteinurijo ni priporočeno združeno jemanje ACEI in ARB, ker ni trdnih dokazov, da lahko združeno zdravljenje prepreči napredovanje KLB. Poleg tega tudi ni dokazov, da uporaba zaviralcev RAAS za zdravljenje otrok s KLB brez AH ali proteinurije lahko prepreči napredovanje KLB (34).

Retrospektivne raziskave so nakazale, da ARB zmanjšajo proteinurijo in upočasnijo napredovanje KLB. Dvojno slepa mednarodna raziskava pri 306 otrocih s KLB je pokazala, da je losartan pomembno zmanjšal proteinurijo in da so ga

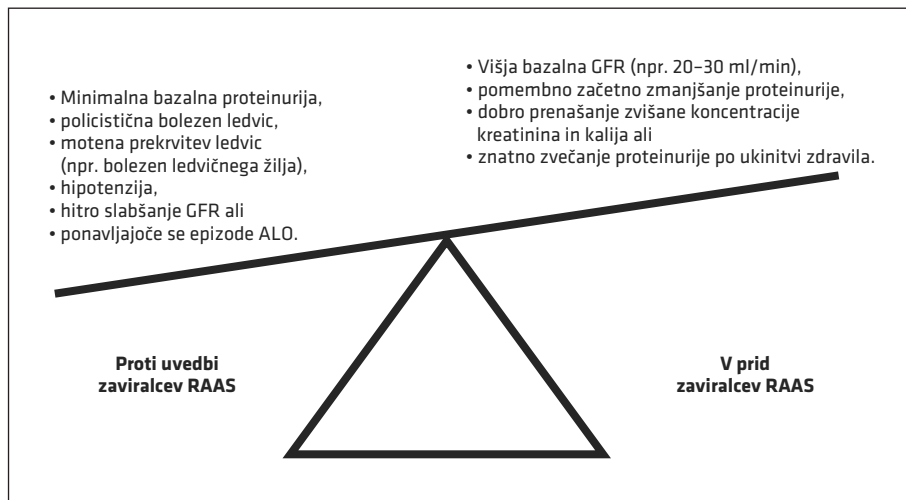
otroci s proteinurijo z AH ali brez 12 tednov dobro prenašali (36). Sicer so podatki glede uporabe ARB pri otrocih precej omejeni. Najpogosteje se uporabljajo, če otroci (predvsem mladostniki) slabše prenašajo ACEI (34). Niti ACEI niti ARB sicer niso odobreni kot zdravila z varovalnim učinkom na ledvice. Odmerek obeh vrst zdravil, odobren za zniževanje KT, naj služi kot referenčni odmerek (34).

Združeno zdravljenje z ACEI in ARB pri otrocih s KLB se lahko uporablja za dodatne protiproteinurične in varovalne učinke na ledvice, vendar so ta pristop le redko preučevali pri otrocih (1). Učinkovitosti združenega zdravljenja z ACEI in ARB, v primerjavi z zdravljenjem z enim izmed teh zdravil, niso preučevali v nobeni randomizirani klinični raziskavi. Majhne randomizirane raziskave združenega zdravljenja z ACEI in ARB pri otrocih s KLB so sicer pokazale pomembno zmanjšanje proteinurije v primerjavi z uporabo le ene vrste zdravil, brez prisotnih neželenih učinkov, vendar so potrebne dodatne raziskave glede dolgoročne prognoze in varnosti (37, 38). Zato se na podlagi navedenega za zdaj ne priporoča tovrstnega združenega zdravljenja otrok s KLB in AH ali proteinurijo. Tako ACEI kot ARB naj se uporabljajo previdno pri GFR pod 60 ml/min/1,73 m². Ker se pojava padec GFR in hiperkaliemija zaradi zavore RAAS običajno v prvih nekaj dneh po uvedbi zdravljenja, je treba preveriti

serumsko koncentracijo kreatinina in kalija (34, 37, 38).

Glede na podatke iz pediatrične literature ni dokazov, ki bi podpirali v večji meri določeno kombinacijo zdravil v primerjavi z drugimi. Smiselno je izbrati kombinacijo zdravil iz različnih razredov, ki se med seboj dopolnjujejo glede na mehanizem delovanja. Glede na izsledke raziskav pri odraslih pa Evropska agencija za zdravila (European Medicines Agency, EMA) tudi formalno odsvetuje kombinacijo zdravil, ki delujejo na RAAS, in sicer zaradi tveganja hiperkaliemije, slabšanja ledvične funkcije in hipotenzije. Zato naj bi se izogibali hkratni uporabi ACEI in ARB, čeprav se včasih lahko previdno uporabi pri bolnikih s hudo proteinurijo, pri čemer je treba skrbno spremljati ledvično funkcijo in vrednosti kalija (6).

Novejša raziskava pri 679 otrocih z zmer-no KLB je pokazala, da so imeli bolni otroci z najvišjim 24-urnim SAT (nad 90. p) hitrejšo napredovanje KLB v primerjavi s tistimi z najnižjim 24-urnim SAT (pod 50. p). Učinek zvišanega KT na prognozo preživetja ledvic, ocenjenega s potrebo po nadomestnem zdravljenju KLO (dializa in presaditev ledvice) in s 50-% upadom ledvičnega delovanja, je bil večji pri otrocih z glomerulnimi boleznimi kot pri tistih z neglomerulnimi boleznimi (39). Slika 1 shematsko prikazuje razloge za uvedbo zaviralcev RAAS (ACEI in ARB) in proti njej (40).



Slika 1. Shematski prikaz razlogov za uvedbo zaviralcev RAAS (ACEI in ARB) in proti njej (40). GFR – ocena glomerulne filtracije (angl. *glomerular filtration rate*), ALO – akutna ledvična okvara, RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ACEI – zaviralci angiotenzin-konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme inhibitors*), ARB – zaviralci angiotenzinskih receptorjev (angl. *angiotensin receptor blockers*).

ZAKLJUČEK

Pri otrocih s KLB in pridruženo AH pomembno hitreje pride do KLO kot pri otrocih s KLB in normalnim KT. Tudi pri otrocih s presajeno ledvico je AH pomemben napovedni dejavnik za hitrejši upad GFR in posledično izgubo presadka. Zdravljenje zvišanega KT z zdravili pri otrocih s KLB 2.–4. stopnje je priporočeno z namenom preprečevanja slabšanja ledvične funkcije. Za zdravljenje teh otrok s pridruženo AH ali proteinurijo priporočamo ACEI, ker se

zdi, da upočasnijo napredovanje KLB. Tudi uporaba ARB je sprejemljiva zaradi svojega potenciala za preprečevanje napredovanja KLB. Za zdravljenje teh otrok pa ne priporočamo združenega zdravljenja z ACEI in ARB, ker ni trdnih dokazov, da lahko združeno zdravljenje prepreči napredovanje KLB. Slab nadzor KT pri otrocih se je izkazal kot edini dejavnik tveganja za razvoj KLB pri otrocih, ki je bil preučevan v pogojih randomizirane klinične raziskave (41).

LITERATURA

1. Chapter 6: Blood pressure management in children with CKD ND. In: KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2 (5): 372–6. doi: 10.1038/kisup.2012.56
2. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: A report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension.* 2008; 52 (4): 631–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.110635
3. Wong H, Mylrea K, Feber J, et al. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int.* 2006; 70 (3): 585–90. doi: 10.1038/sj.ki.5001608
4. Chavers BM, Li S, Collins AJ, et al. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62 (2): 648–53. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00472.x
5. Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5 (4): 229–35. doi: 10.1038/nrneph.2009.10
6. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016; 34 (10): 1887–920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039
7. National high blood pressure education program working group on high blood pressure in children and adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114 (2): 555–76.
8. Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009; 361 (17): 1639–50. doi: 10.1056/NEJMoa0902066
9. Rus RR, Varda NM. Novosti pri obravnavi arterijske hipertenzije pri otrocih in mladostnikih glede na ameriške (2017) in evropske (2016) smernice. *Zdrav Vestn.* 2020; 89 (9–10): 498–514. doi: 10.6016/ZdravVestn.2984
10. Dionne JM, Turik MM, Hurley RM. Blood pressure abnormalities in children with chronic kidney disease. *Blood Press Monit.* 2008; 13 (4): 205–9. doi: 10.1097/MBP.0b013e3283052fd0
11. Gimpel C, Wühl E, Arbeiter K, et al. Superior consistency of ambulatory blood pressure monitoring in children: Implications for clinical trials. *J Hypertens.* 2009; 27 (8): 1568–74. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832cb2a8
12. Krmar RT, Berg UB. Blood pressure control in hypertensive pediatric renal transplants: Role of repeated ABPM following transplantation. *Am J Hypertens.* 2008; 21 (10): 1093–9. doi: 10.1038/ajh.2008.251
13. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, et al. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. *Lancet.* 1997; 349 (9059): 1117–23. doi: 10.1016/s0140-6736(96)09260-4
14. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017; 140 (3): e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904
15. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. *Pediatrics.* 2003; 111 (1): 61–6. doi: 10.1542/peds.111.1.61
16. Muntner P, Arshad A, Morse SA, et al. End-stage renal disease in young black males in a black-white population: Longitudinal analysis of the Bogalusa Heart Study. *BMC Nephrol.* 2009; 10 (40). doi: 10.1186/1471-2369-10-40
17. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in Young Finns study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the international childhood cardiovascular cohort (i3C) consortium. *Circulation.* 2010; 122 (24): 2514–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.966465
18. Celedón CG, Bitsori M, et al. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22 (7): 1014–20. doi: 10.1007/s00467-007-0459-5
19. Silverstein DM, Leblanc P, Hempe JM, et al. Tracking of blood pressure and its impact on graft function in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2007; 11 (8): 860–7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00753.x
20. Furth SL, Flynn JT, Pierce CB, et al. Lower systolic BP associated with slower CKD progression in the CKiD study. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21: 551A.
21. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009; 27 (9): 1719–42. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f4f6b
22. 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 (5): 695–701. doi: 10.1007/s00467-006-0399-5

23. Wells T, Frame V, Soffer B, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42 (8): 870–80. doi: 10.1177/009127002401102786
24. Soffer B, Zhang Z, Miller K, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; 16 (10): 795–800. doi: 10.1016/s0895-7061(03)00900-2
25. Ellis D, Moritz ML, Vats A, et al. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan: A long-term study in children with renal disorders. *Am J Hypertens*. 2004; 17 (10): 928–35. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.06.014
26. Van Dyck M, Proesmans W. Renoprotection by ACE inhibitors after severe hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19 (6): 688–90. doi: 10.1007/s00467-004-1451-y
27. Simonetti GD, Santoro L, Ferrarini A, et al. Systemic hypertension and proteinuria in childhood chronic renal parenchymal disease: Role of antihypertensive drug management. *Paediatr Drugs*. 2007; 9 (6): 413–8. doi: 10.2165/00148581-200709060-00008
28. Wong CS, Pierce CB, Cole SR, et al. Association of proteinuria with race, cause of chronic kidney disease, and glomerular filtration rate in the chronic kidney disease in children study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (4): 812–9. doi: 10.2215/CJN.01780408
29. Ardissino G, Vigano S, Testa S, et al. No clear evidence of ACEi efficacy on the progression of chronic kidney disease in children with hypodysplastic nephropathy – Report from the Italkid Project database. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (9): 2525–30. doi: 10.1093/ndt/gfm237
30. Gartenmann AC, Fossali E, von Vigier RO, et al. Better renoprotective effect of angiotensin II antagonist compared to dihydropyridine calcium channel blocker in childhood. *Kidney Int*. 2003; 64 (4): 1450–4. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00238.x
31. White CT, Macpherson CF, Hurley RM, et al. Antiproteinuric effects of enalapril and losartan: A pilot study. *Pediatr Nephrol*. 2003; 18 (10): 1038–43. doi: 10.1007/s00467-003-1190-5
32. Weir MR. Acute fall in glomerular filtration rate with renin-angiotensin system inhibition: A biomeasure of therapeutic success? *Kidney Int*. 2011; 80 (3): 235–7. doi: 10.1038/ki.2011.132
33. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: A European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27 (11): 2121–58. doi: 10.1097/HJH.0b013e328333146d
34. Japanese Society of Nephrology. Chapter 17: Management of CKD in childhood. Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2013. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18: 405–6. doi: 10.1007/s10157-014-0949-2
35. Srivastava T, Warady BA. Overview of the management of chronic kidney disease in children. UpToDate [internet]. Wolters Kluwer: Alphen aan den Rijn; c2023 [citirano 2023 May 29]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-kidney-disease-in-children>
36. Webb NJA, Lam C, Loeys T, et al. Randomized, double-blind, controlled study of losartan in children with proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5 (3): 417–24. doi: 10.2215/CJN.06620909
37. Seeman T, Pohl M, Misselwitz J, et al. Angiotensin receptor blocker reduces proteinuria independently of blood pressure in children already treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Kidney Blood Press Res*. 2009; 32 (6): 440–4. doi: 10.1159/000266478
38. Lubrano R, Soscia F, Elli M, et al. Renal and cardiovascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor plus angiotensin II receptor antagonist therapy in children with proteinuria. *Pediatrics*. 2006; 118 (3): 833–8. doi: 10.1542/peds.2005-2053
39. Dionne JM, Jiang S, Ng DK, et al. Mean arterial pressure and chronic kidney disease progression in the CKiD cohort. *Hypertension*. 2021; 78 (1): 65–73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16692
40. Chan EYH, Ma ALT, Tullus K. When should we start and stop ACEi/ARB in paediatric chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol*. 2021; 36 (7): 1751–64. doi: 10.1007/s00467-020-04788-w
41. Warady BA, Weidemann DK. Chronic kidney disease in children: Definition, epidemiology, etiology, and course. UpToDate [internet]. Wolters Kluwer: Alphen aan den Rijn; c2023 [citirano 2023 May 30]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-in-children-Definition-epidemiology-etiology-and-course>.