

BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ V LÉČBĚ HYPERTENZE U DĚTÍ

MUDr. Lenka Kopečná, Ph.D.

I. dětská interní a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

Včasná detekce a racionální léčba hypertenze (HT) je nezbytná. I široké pediatrické veřejnosti dnes není neznámé jak správně krevní tlak měřit, získané hodnoty interpretovat, včetně racionálního a objektivního vyšetření krevního tlaku pomocí metody ABPM. V dětském věku je převažující HT sekundární, zejména pak podmíněná poškozením ledvinového parenchymu a/nebo v důsledku abnormalit cévního zásobení ledvin. Současné spektrum antihypertenziv vhodných pro dětský věk je dostatečně široké, preferovány jsou především léky ze skupiny inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu nebo blokátory kalciových kanálů (BKK). Doposud není v pediatrické literatuře široce referováno o zkušenostech s podáváním BKK. Převažují přitom reference hodnotící vliv těchto léků na akutní HT, problematika dlouhodobého podávání BKK u dětské populace je zastoupena ojediněle. Práce podává současný literární přehled použití BKK u dětí s HT.

Klíčová slova: hypertenze, blokátory kalciových kanálů, dětský věk.

BLOCATORS OF CALCIUM CANALS IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN CHILDREN

An early detection and rationally treatment of hypertension is a necessity. For pediatric community is well known how to measure the blood pressure in the right way, how to interpret the values include of outfinding by ABPM-method. At the childhood the HT secondary is predominantly, mainly if it is caused by arrosion of renal parenchyma and/or in consequence of abnormalities of renal vascularity. The contemporary spectrum of antihypertensive medicaments suitable for childhood is spread enough, preferred are in advance inhibitors of angiotensin converted to enzymes or calcium canals blocators (CCB). Till now it is no referred in the pediatric literature about calcium canals blokators. More articles referred how this medicaments involves acute hypertension but a few of about longterm intaking of CCB. This article shows a contemporary literary review of calcium canals blocators using in children with hypertension.

Key words: hypertension, blocators of calcium canals, childhood

V posledních letech došlo ke změně léčebných postupů u dětí s prokázanou hypertenzí (HT). Dříve často používané léky zejména ze skupiny diuretik a betablokátorů začaly být nahrazovány preparáty patřícími mezi **blokátory kalciových kanálů (BKK) anebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)**. V současné době BKK/ACE představují léky, které v rámci publikovaných doporučených postupů (guide lines) léčby dětské HT jsou lékem volby. A to i přesto, že doposud známé pediatrické údaje o farmakokinetice, účinnosti a bezpečnosti zejména v případě použití BKK jsou prozatím omezené (1). Následující údaje strukturovanou formou uvádějí recentní přehled poznatků této problematiky. A to i přesto, že některé z uvedených antihypertenziv nejsou prozatím v ČR registrovány.

Fyziologické poznámky

Vápník (Ca) je nezbytný pro udržení řady procesů odehrávajících se v organismu. Homeostáza těchto procesů je limitována koncentračním gradientem Ca na buněčných membránách. Za normálních podmínek je extracelulární koncentrace Ca přibližně 10000× vyšší než koncentrace intracelulární. Tento gradient je nezbytný především pro kontrakci/relaxaci buněk hladké svaloviny cév a významným způsobem ho regulují v buněčné membráně lokalizované kalciové kanály. Prokázaná je přítomnost kanálů typu L, N, P, Q, R a T; k léčbě HT však mají rozhodující význam kanály L typu (synonyma: long-acting, voltage-sensitive calcium channel), méně pak kanály typu T. Typ L kanálů se nachází zejména v kardiovaskulárním systému, zvláště v myokardu a v hladké svalovině cév. Ultrastruktura tohoto kanálu je dosti složitá – je tvořen několika podjednotkami označovanými alfa 1, alfa 2, beta, gama a delta.

Tyto podjednotky a jejich vzájemné uspořádání je genetiky determinováno, kódující geny jsou dnes již známy (2, 3, 4). Nejvýznamnější úloha je přitom přisuzována podjednotce alfa 1, která obsahuje „póry“ pro transmembrání pohyb Ca, současně je tato podjednotka vazebním místem pro farmakologický efekt BKK. Ostatní podjednotky modelují správnou funkci podjednotky alfa 1. Pro úplnost je nutno dodat, že funkci kalciového kanálu ovlivňují také některé z neurotransmiterů, ale prokázaný je v tomto směru i účinek hormonů.

Farmakologické poznámky a charakteristika BKK

Tak jak se zvyšoval počet nových BKK, byla vytvářena různá schémata jejich dělení do jednotlivých kategorií. V současnosti je preferováno dělení BKK do tří skupin a to podle místa jejich vazby na kalciový kanál, podle tkáňové selektivity a farmakokinetických údajů (5). Do první skupiny tak bývají zařazovány nifedipin, diltiazem a verapamil, do druhé skupiny isradipin a felodipin, hlavním reprezentantem skupiny třetí je amlodipin. Některé ze známých farmakokinetických údajů uvedených BKK jsou uvedeny v tabulce 1; všechny v ní prezentované údaje však pocházejí z klinických studií provedených u dospělé populace.

I. skupina BKK (verapamil, diltiazem, nifedipin)

Již téměř 20 let jsou léky této skupiny v běžném klinickém používání, přesto je prozatím publikováno jen několik málo sdělení hodnotících jejich postavení v léčbě HT u dětí. Účinek *verapamilu (VE)* byl hodnocen u dětských pacientů s kardiomyopatiemi a srdečními dysrytmiemi (6, 7). Obvyklé dávkování v těchto studiích bylo v rozmezí 3–5 mg/kg/24hod, lék byl dobře tolerován, prakticky bez nežá-

doucích účinků. K dosažení okamžitého efektu je možno u dětí nižších věkových kategorií s výhodou tablety verapamilu rozdrtit a následně podat formou suspenze. Současné podávání beta blokátorů (zvláště propranololu) se nedoporučuje pro možnost závažných srdečních dysrytmii.

Diltiazem (DI) byl úspěšně podáván u dětských pacientů s plicní hypertenzí (8, 9), svalovou dystrofií (10) a dermatomyositidou (11). Dávky se pohybovaly v rozmezí 3–6 mg/kg/24hod. V těchto studiích byl také hodnocen vliv diltiazemu na systémový tlak – došlo k poklesu systolického TK o 12 % a diastolického TK až o 20 %. Příznivý efekt diltiazemu na ledvinné funkce byl pozorován u dětí po transplantaci jater, současně však u nich při léčbě diltiazemem došlo k vzestupu plazmatické koncentrace cyklosporinu A (12). Efekt diltiazemu na hodnoty krevního tlaku však nebyl v této studii objektivně vyhodnocen.

Ani verapamil ani diltiazem prozatím nedosáhly rutinního rozšíření v léčbě dětské HT, snad v důsledku obavy vzhledem k možnému ovlivnění převodního systému srdce.

Naproti tomu použití **nifedipinu (NI)** je u dětí s HT, zejména pak v případech hypertenze akutní/těžké (podle Second Task Force jde o zvýšení TK nad 99 percentil pro daný věk, hospitalizace je nezbytná), publikováno frekventněji (13, 14, 15, 16, 17, 18). V této indikaci je zajímavé, že v publikovaných sděleních bylo preferováno sublingvální podání nifedipinu. Je to sice jedna z možností, recentní doporučení však spíše upřednostňují klasickou perorální aplikaci, tj. polknutí. Jistou nevýhodou je velikost distribuovaných tablet, které jsou zejména pro menší děti obtížně polknutelné; sublingvální podání se tak stále v klinické praxi udržuje.

V případech akutní/těžké hypertenze bývá u dětí používáno dávkování v rozmezí 0,25–0,5 mg/kg/dávku. Toto množství obvykle spolehlivě sníží přítomnou HT nejméně o 1/3 během 30 min, trvání účinku je až 6 hodin.

Nedostatečné jsou prozatím zprávy hodnotící postavení nifedipinu v dlouhodobé léčbě HT. Zdá se však, že nifedipin je z tohoto aspektu nedoceněným lékem. V dlouhodobé terapii se přitom doporučuje podávat nifedipin 2× denně.

V polovině 90. let vznikl tzv. nifedipinový skandál, neboť v literatuře bylo poukazováno na zvýšenou mortalitu dospělých pacientů s ischemickou chorobou srdeční ve srovnání s placebem. Důvod této mortality byl později vysvětlen rychlým poklesem iniciálních vysokých hodnot krevního tlaku u těchto pacientů s následnou výraznou hypotenzí a stimulací sympatiku. Tito nemocní tak často měli klinickou symptomatologii odpovídající mozkové hypoperfúzi, vč. následného rozvoje irreverzibilních změn. V případech léčebného použití NI u dětí s těžkou hypertenzí je tedy na místě určitá opatrnost a nutnost monitorovat TK v podmínkách intenzivní péče. Nejdůležitější je přitom nesnažit se krevní tlak snížit tzv. za každou cenu a rychle do normálního rozmezí hodnot, ale postupovat pozvolna ve snaze bránit rozvoji hypoperfúze mozku.

Velmi obezřetné dávkování nifedipinu je však nutno volit u nemocných s těžším poškozením funkce jater a dále

také u Asiátů z jižních oblastí (např. Vietnam, Indonésie, Singapur), u nichž byl prokázán výrazně snížený metabolismus tohoto farmaka (biologický poločas je u tohoto etnika prodloužen na více než 8 hodin).

II. (felodipin, isradipin) a III. (amlodipin) skupina BKK

Použití **isradipinu (IS)** bylo hodnoceno ve dvou studiích (19, 20), které shodně prokázaly příznivý efekt isradipinu na HT - systolický TK byl redukován o 6–12 %, diastolický TK o 7–17 %. Dávky isradipinu se pohybovaly v rozmezí 0,1–0,8 mg/kg/24 hod, z vedlejších účinků se u pacientů objevila tachykardie a zčervenání v obličeji. Obě studie přitom zdůraznily, že při podávání isradipinu bylo pozorováno jeho relativně krátkodobé působení (6–8 hod) a tak nutnost opakovaného podávání. Je to konstatování výrazně odlišné od studií s podáváním isradipinu u dospělých. Naproti tomu oceňována byla použitá léková forma (suspenze, stabilní po 30 dnů od přípravy), kterou bylo možno zejména u malých dětí podávat bez problémů.

Účinek retardované formy **felodipinu (FE)** byl srovnáván s efektem nifedipinu (21). Jednalo se o děti s prokázanou HT renálního původu. Dávka felodipinu byla 0,18–0,56 mg/kg/24 hod. Závěr studie vyzněl velmi příznivě pro felodipin – podařilo se totiž dosáhnout redukce hodnot TK, především pak v obdobích mimo noc. Autoři studie hypoteticky předpokládali, že to byl důsledek podávání felodipinu pouze v jedné denní dávce a pravděpodobně rozdělením do dávek dvou by byl efekt na TK obdobný. Větší uplatnění felodipinu v běžné pediatrické praxi však prozatím chybí (22).

Větší zkušenosti jsou naproti tomu již publikovány u **amlodipinu (AM)** (23, 24). U dětí se sekundární HT bylo použito dávkování v širokém rozmezí 0,09–0,8 mg/kg/24 hod. Zajímavé přitom bylo konstatování, že vyšších dávek bylo nutno použít k redukci hodnot TK u menších dětí, u starších pak byly efektivní dávky amlodipinu nižší. Současně přitom bylo preferováno podávání preparátu ve dvou denních dávkách. Další podobná studie s amlodipinem byla provedena u 70 dětí v USA s objektivizovanou HT renálního původu (25). Amlodipin byl podáván v dávkách 0,1–0,6 mg/kg/24 hod; vedlejší účinky byly relativně zanedbatelné (zčervenání v obličeji, bolest hlavy, únava) a odeznívající po redukcí podávané dávky. Výhodné u kojenců a batolat bylo podávání léku formou suspenze. Lze tedy očekávat, že amlodipin bude častěji v léčbě HT používán.

Z nejčastěji používaných BKK lze intravenózně podávat verapamil, diltiazem a nicardipin. Dokumentované zkušenosti s těmito preparáty však prozatím zahrnují populaci dospělých, pediatrické reference jsou minimální. Přesto bylo u dětí i se závažnou akutní HT referováno (26, 27, 28) o příznivém účinku a současně minimálních vedlejších projevech u i.v. podaného nicardipinu (NC). Příznivý anti-hypertenzivní efekt takto aplikovaného nicardipinu byl dokonce popsán u předčasně narozených novorozenců s HT různé etiologie (29). Snad by tak nicardipin mohl v případech akutní/těžké hypertenze nahradit doposud často preferovaný nitroprussid sodný, jehož nežádoucí účinky jsou

Tabulka 1. Některé farmakokinetické údaje o blokátorech kalciových kanálů

Lék	Začátek účinku	Poločas eliminace	Ovlivnění funkce ledvin
verapamil	18 min ^a	2–7 hod ^a 6,4–12 hod ^b	snížení C _{Kr}
diltiazem	30 min ^a	3,2–6,6 hod ^a 5–10 hod ^b	žádné
nifedipin	20 min ^a 2–2,5 hod ^b	1,7–3,4 hod ^a 3,7–4,3 hod ^b	žádné
felodipin	2–5 hod	10–16 hod	žádné
isradipin	1 hod	5–10,7 hod	snížení dostupnosti při poklesu ledvinových funkcí
amlodipin	6 hod	35–48 hod	žádné
nicardipin (i.v.)	1 min	8,6–14,4 hod	snížení C _{Kr} v případech nedostatečné funkce ledvin

a – neretardované formy, b – retardované formy, C_{Kr} – clearance endogenního kreatininu

Tabulka 2. Doporučené dávkování některých blokátorů kalciových kanálů u dětí

Lék	Úvodní dávka	Dávkovací interval	Maximální dávka	Jiné
verapamil	3–4 mg/kg/den	á 8 hod*	8 mg/kg/den až do 480 mg/den	nepodávat současně s beta blokátory
diltiazem	1,5–2 mg/kg/den	á 8 hod*	6 mg/kg/den až do 360 mg/den	může zvyšovat sérovou koncentraci cyklosporinu A
nifedipin**	0,25–0,5 mg/kg/den	1–2x/den	3 mg/kg/den až do 180 mg/den	sublingvální podávání se nedoporučuje zejména u neretardovaných forem
felodipin**	0,1 mg/kg/den	1–2x/den	0,6 mg/kg/den až do 20 mg/den	tablety je nutno polknout celé
isradipin	0,05–0,15 mg/kg/dávku	1–2x/den*	0,8 mg/kg/den až do 20 mg/den	je ve formě tablet i suspenze
amlodipin	0,1–0,3 mg/kg/dávku	1–2x/den	0,6 mg/kg/den až do 20 mg/den	je ve formě tablet i suspenze, plný účinek se dostaví za 5–7 dnů od začátku podávání
nicardipin	0,5–1 µg/kg/min	kontinuální i.v. infúze	4–5 µg/kg/min	pozor na reflexní bradykardii, kontinuální monitorace TK během podávání je nezbytná

* platí pro neretardované formy, u retardovaných forem je možné podávání 1–2x/den

** platí pro retardovanou lékovou formu

známé a vyžadují i dobrý laboratorní servis (zejména monitoraci sérové koncentrace thiocyanátu).

Závěr

Z dosavadních zkušeností prozatím pramení, že BKK představují další nové spektrum pro léčbu HT v dětském věku. Tabulka 2 uvádí dávkování BKK tak, jak je výše uvedené pediatrické studie doporučují. Prakticky všechny BKK jsou dobře tolerovány, mají málo vedlejších účinků a zejména dobrý efekt na HT. Uplatnění BKK v léčbě akutních hypertenzních stavů u dětí je přitom častější než jejich podává-

ní dlouhodobě. Lze však předpokládat, že i v tomto směru bude přibývat zkušeností. Zejména dlouhodobá farmakoterapie BKK však má v pediatrii některé otevřené otázky, na něž prozatím jasné odpovědi chybí. Diskutuje se tak např. o nutnosti zhodnocení vlivu BKK na růst a vývoj dětského organismu, na změny distribuce Ca v organismu a v kardiiovaskulárním systému zvláště. V řešení těchto problémů se tak otevírají další možnosti pro pediatrii a její subspecializace (např. nefrologii, kardiologii, neonatologii), včetně nutnosti cílené spolupráce s farmakologicky orientovaným výzkumem, ale i farmaceutickými výrobci.

Literatura

1. Flynn JT, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 302–316.
2. Perez-Reyes E, Schneider T. Molecular biology of calcium channels. *Kidney Int* 1995; 48: 1111–1124.
3. Nargeot J, Lory P, Richard S. Molecular basis of the diversity of calcium channels in cardiovascular tissues. *Eur Heart* 1997; 18: A15–A26.
4. Triggle DJ. The physiological and pharmacological significance of cardiovascular T-type, voltage-gated calcium channels. *Am J Hypertens* 1998; 11: 80S–87S.
5. Luscher TF, Cosentino F. The classification of calcium antagonists and their selection in the treatment of hypertension. A reappraisal. *Drugs* 1998; 55: 509–517.
6. Moran AM, Colan SD. Verapamil therapy in infants with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Young* 1998; 8: 310–319.
7. Porter CJ, Garson A, Gillette PC. Verapamil: an effective calcium channel blocking agent for pediatric patients. *Pediatrics* 1983; 71: 748–755.
8. Houde C, Bohn DJ, Freedom RM, Rabinovitch M. Profile of paediatric patients with pulmonary hypertension judged by responsiveness to vasodilators. *Br Heart J* 1993; 70: 461–468.
9. Islam S, Masiakos P, Schnitzer JJ et al. Diltiazem reduces pulmonary arterial pressures in recurrent pulmonary hypertension associated with pulmonary hypoplasia. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 712–714.
10. Bertorini TE, Palmieri GM, Griffin JW et al. Effect of chronic treatment with the calcium antagonist diltiazem in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1988; 38: 609–613.
11. Oliveri MB, Palermo R, Mautalen C, Hubscher O. Regression of calcinosis during diltiazem treatment in juvenile dermatomyositis. *J Rheumatol* 1996; 23: 2152–2155.
12. al Edreesi M, Caille G, Dupuis C et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetic actions of diltiazem in pediatric liver transplant recipients on cyclosporine. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 383–388.

13. Dilmen U, Caglar K, Senses DA, Kinik E. Nifedipine in hypertensive emergencies in children. *Am J Dis Child* 1983; 137: 1162-1165.
14. Roth B, Herkenrath P, Krebber J, Abu-Chaaban M. Nifedipine in hypertensive crises of infants and children. *Clin Exp Hypertens* 1986; 8: 871-877.
15. Siegler RL, Brewer ED. Effect of sublingual or oral nifedipine in the treatment of hypertension. *J Pediatr* 1988; 112: 811-813.
16. Doležel Z. Akutní/těžká hypertenze u dětí – současný léčebný postup. *Pediatric pro praxi* 2000; 1: 109-110.
17. Doležel Z.: Hypertenze v dětském věku. *Causa subita* 1999; 12: 27-29.
18. Evans JHC, Shaw NJ, Brocklebank JT. Sublingual nifedipine in acute severe hypertension. *Arch Dis Child* 1988; 63: 975-977.
19. Johnson CE, Jacobson PA, Song MH. Isradipine therapy in hypertensive pediatric patients. *Am J Pharmacother* 1997; 31: 704-707.
20. Flynn JT, Kershaw DB, Sedman AB et al. Efficacy of isradipine as an antihypertensive agent in children (abstract). *Pediatr Res* 1998; 43: 307A.
21. Moncica I, Oh PI, ul Qamar I et al. A crossover comparison of extended release felodipine with prolonged action nifedipine in hypertension. *Arch Dis Child* 1995; 73: 154-156.
22. Blowey DL, Moncica I, Scolnik D et al. The pharmacokinetics of extended release felodipine in children. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 147-148.
23. Gitomer JJ, Grimm EM, Bonilla-Felix MA et al. The safety and efficacy of the calcium channel blocker (CCB) amlodipine in the treatment of secondary hypertension in children (abstract). *Pediatr Res* 1998; 43: 308A.
24. Tallian KB, Nahata MC, Turman MA et al. Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 304-310.
25. Flynn JT, Smoyer WE, Bunchman TE. Amlodipine effectively controls blood pressure in children with hypertension. *Am J Hypertens* 2000 (in press).
26. Treluyer JM, Hubert P, Juvet P et al. Intravenous nicardipine in hypertensive children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 712-714.
27. Michael J, Groshong T, Tobias JD. Nicardipine for hypertensive emergencies in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 40-42.
28. Flynn JT, Mottes TA, Kershaw DB et al. Safety and efficacy of nicardipine for hypertensive emergencies in children (abstract). *Am J Hypertens* 1999; 12: 124A.
29. Gouyon JB, Ganeste B, Semama DS et al. Intravenous nicardipine in hypertensive preterm infants. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 712-714.

NOVÉ KNIHY

Dětská kardiologie

Bohumil Hučín

ISBN 80-247-0109-X, pevná vazba, 308 stran, cena 420 Kč

„Prof. MUDr. Bohumil Hučín, DrSc., přednosta kardiologického oddělení Dětského kardiocentra ve Fakultní nemocnici v Praze - Motole, sepsal vynikající dílo, které obsahuje všechny důležité poznatky o chirurgii vrozených srdečních vad.“

Profesor Hučín při sepsování dětské kardiologie mohl čerpat ze svých rozsáhlých teoretických znalostí i praktických zkušeností, poněvadž všechny popsané chirurgické postupy sám uskutečňoval a uskutečňuje a také byl svědkem vývoje a změn operativy jednotlivých vrozených srdečních vad.

Kniha má 308 stran a je rozdělena do 34 kapitol. Každá kapitola pojednává o jedné vrozené srdeční vadě. Úvod každé kapitoly tvoří stručný přehled, ve kterém je zmíněna anatomie i patofyziologie vady, její klinický obraz, jsou uvedeny poznámky k diagnostice a také historická data. Pak vždy následuje pro kardiology i kardiologii velmi důležitá část: indikace k operaci, kontraindikace, operační technika, komplikace, výsledky, prognóza, prognóza do dospělosti...

... Autor předkládá čtenáři velmi zdařilou a potřebnou publikaci, která je učebnicí a současně i operačním atlasem dětské kardiologie. Je jistě jednou ze základních učebnic k atestaci z kardiologie, dětské kardiologie, ale jsem přesvědčen, že i z kardiologie. Poučení o vrozených srdečních vadách zde najdou i internisté, praktičtí lékaři i studenti medicíny. Jedná se o knihu, která by neměla být v knihovně každého kardiologa a dětského kardiologa, ale měla by ležet na jejich pracovním stole.“

Z recenzního posudku prof. MUDr. Jana Dominika, CSc.

Objednávky: Grada publishing, tel. 02/2038 6511, 6512, fax 02/2038 6400, e-mail: obchod@gradapublishing.cz