

Nežádoucí účinek blokátorů kalciových kanálů – otok dolních končetin

Milan Grundmann, Ivana Kacířová

Ústav klinické farmakologie Ostrava

Lékařská fakulta Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava

Úvod: Hypertenze je přítomna u 60–80 % pacientů s renální transplantací. Inhibitory angiotenzin konvertázy (ACEI) jsou bezpečné a účinné léky a v kombinaci s blokátory kalciových kanálů (CCB) účinkují lépe než obě skupiny samostatně. Nejčastějším nežádoucím účinkem CCB jsou otoky kloubů, které významně snižují kvalitu života pacienta a jsou příčinou non-compliance.

Metoda: Popisujeme případ pacienta po transplantaci ledvin užívajícího cyklosporin A s mykofenolátem a léčeného kombinací 5 anti-hypertenziv včetně amlodipinu. Hypertenze byla dobře kompenzována, pacient však trpěl oboustranným edémem dolních končetin až ke kolenům výrazně zhoršující pohyblivost. Byla snížena dávka amlodipinu na polovinu (5 mg/den) a později až na 2,5 mg/den, a dvojnásobně zvýšena dávka perindoprilu na 10 mg/den. Krevní tlak byl sledován v ordinaci, pomocí 24hodinového monitorování krevního tlaku (ABPM) a domácího měření krevního tlaku při opakovaných kontrolách v průběhu 1 roku. Cílem bylo odstranění vedlejších účinků amlodipinu – otoků, zvýšení kvality života pacienta a udržení dobré kompenzace krevního tlaku.

Výsledky: Po 3 týdnech došlo k výraznému zmenšení otoků kolem kotníků a na lýtku, s jejich postupným snižováním při dalších kontrolách a úplném vymizení po 26 týdnech od začátku sledování při dalším snížení amlodipinu na 2,5 mg/den. Pacient mohl užívat normální obuv, výrazně se zvýšila jeho mobilita a absolvoval zahraniční dovolenou. S ústupem otoků se mu vrátilo i sexuální sebevědomí. Krevní tlak (TK) zůstal dobře kompenzován při všech použitých metodikách, úprava terapie vedla k výrazně menším výkyvům TK i pulzu během dne.

Závěr: Výrazný otok dolních končetin po amlodipinu byl odstraněn snížením dávky kalciového blokátoru a zvýšením dávky ACEI perindoprilu při zachování normotenze. Došlo také k odstranění velkých výkyvů systolického TK (rozdíl až 100 mm Hg) ve dne, provázených tachykardií.

Klíčová slova: transplantace ledvin, hypertenze, kalciové blokátory, otoky, kvalita života.

A side effect of calcium channel blockers – ankle oedema. A case report.

Introduction: Arterial hypertension is present in 60% to 80% of renal transplant recipients. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) are safe and effective and in combination with calcium channel blockers (CCBs) control arterial pressure more adequately than either class alone. Ankle oedema is a common adverse event of CCBs and is responsible for treatment discontinuation or limited patient compliance with antihypertensive treatment and has a deleterious impact on health-related quality of life.

Method: A patient after renal transplantation was treated with cyclosporine A and mycophenolate and a combination of five antihypertensive drugs including amlodipine. The patient suffered from marked bilateral ankle oedema but his hypertension was well controlled. The dose of amlodipine was decreased from 10 mg/day to 5 mg/day and later to 2.5 mg/day and the dose of perindopril was increased from 5 mg/day to 10 mg/day. We followed up the casual blood pressure, ABPM and home blood pressure during one year. The aim was to eliminate ankle oedema, increase the quality of life and control blood pressure.

Results: Ankle oedema started to diminish after three weeks and disappeared during the treatment with a dose of amlodipine of 2.5 mg/day and that of perindopril of 10 mg/day. The patient was able to use normal shoes and his mobility and sexual activity were significantly improved. His blood pressure remained well controlled in all methods of measurement and changes in the doses of both antihypertensive drugs prevented fluctuation of systolic blood pressure and pulse rate during the day.

Conclusion: The marked ankle oedema due to amlodipine was eliminated by reducing the dose of the calcium channel blocker and increasing the dose of the ACEI perindopril while maintaining normotension. The fluctuations of systolic blood pressure and pulse rate were also diminished.

Key words: renal transplantation, hypertension, calcium channel blockers, oedema, quality of life.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(4): 193–198

Úvod

Arteriální hypertenze se vyskytuje u 60–80 % pacientů po transplantaci ledvin (1). Cirkadiální rytmus krevního tlaku je často abnormální déle než 1 rok po transplantaci a ani dále s postupujícím časem nevykazuje tendenci ke zlepšení (2–4). K posttransplantační arteriální hypertenzi může přispívat několik faktorů: (a) dysfunkce graftu násled-

kem akutní rejekce nebo chronické nefropatie; (b) léčba kortikosteroidy, kalcineurinovými inhibitory nebo oběma typy léčiv dohromady; (c) původní renální onemocnění; (d) stenóza renální arterie; (e) esenciální hypertenze (5). Přežití graftu významně souvisí jak se systolickým, tak s diastolickým krevním tlakem. Arteriální hypertenze proto hraje hlavní roli při progresi selhání renálního graftu (6)

a je také významným prediktorem akutní rejekce (7). V noci klesá fyziologicky krevní tlak paralelně se spánkem (dipping). V některých případech pokles krevního tlaku chybí nebo je jen 10 mmHg a menší (non-dipping). V těch případech, kde non-dipping přetrvává, je funkce graftu také často změněna (8, 9) a přetrvávání non-dippingu v pozdní posttransplantační fázi je obvykle spojeno s onemocněním

ledvin: arteriální stenóza graftu, chronická rejekce atd. (10). Nejvyšší hodnoty krevního tlaku během 24hodinové periody, zaznamenané příležitostně v noci mohou způsobovat retinální hemoragii a symptomy centrálního nervového systému. Ztráta fyziologického nočního poklesu krevního tlaku je spojena s vyšší incidencí hypertrofie levé síně, lakunární centrální mozkovou příhodou a mikroalbuminurií. Elevace nočního krevního tlaku může predisponovat příjemce transplantátu k akceleraci aterosklerotických komplikací (11). U pacientů po transplantaci ledvin je non-dipping uváděn s prevalencí až 90%, přestože různé studie užívaly odlišné definice non-dippingu (10). Příčina noční hypertenze je nejasná. Současné důkazy podporují hypotézu sekundárního skrytého parenchymálního nebo renovaskulárního onemocnění nebo imunosupresivní terapie cyklosporinem A a kortikosteroidy (1, 12).

Cyklosporin A (CsA) je účinné imunosupresivum široce používané po orgánové transplantaci včetně transplantaci ledvin (13). Vedlejší účinky CsA (nefrotoxicita a hypertenze) přispívají k dlouhodobému selhávání graftu a ke kardiovaskulární morbiditě u transplantovaných pacientů (14). CsA způsobuje rozsáhlou vazokonstrikci v systémové cirkulaci a zvýšení arteriálního krevního tlaku, což vede ke snížení renálního průtoku a je podkladem cyklosporinové nefrotoxicity (11). CsA statisticky signifikantně zvyšuje krevní tlak ve srovnání s placebem. Jedná se zřejmě o účinek závislý na dávce, nižší dávka (1–4 mg/kg/d) zvyšuje střední krevní tlak v průměru o 5 mmHg a vyšší dávky (>10 mg/kg/d) o 11 mmHg (15). V mnoha předchozích studiích bylo také prokázáno, že CsA ovlivňuje diurnální variabilitu krevního tlaku tím, že signifikantně zvyšuje noční krevní tlak a diurnální variabilitu tedy snižuje (3, 12, 16). Naproti tomu Kooman, et al. a Haydar, et al. uvádějí, že jedinými nezávislými prediktory diurnální variabilitu krevního tlaku jsou věk a hodnota glomerulární filtrace (17, 18).

U pacientů po transplantaci ledvin je 24hodinové monitorování krevního tlaku (ABPM) mnohem citlivější metoda ke sledování krevního tlaku a významnější ukazatel levostranné ventrikulární hypertrofie a renální funkce než kauzální měření krevního tlaku (4, 19). Striktní kontrola krevního tlaku je u pacientů po transplantaci ledvin zásadní. ABPM může být pro tento účel užitečným nástrojem (10) a mělo by hrát důležitou úlohu v rutinní péči o pacienty po transplantaci ledvin (4).

Posttransplantační hypertenze by měla být léčena agresivně, aby bylo zabráněno poškození cílových orgánů. Veškeré úsilí by mělo být vynaloženo na omezení příslušné imunosuprese společně s restrikcí soli a redukcí tělesné hmotnosti (20). Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) a blokátory receptoru 1 pro angiotenzin 2 (ARB) jsou bezpečné a účinné, mají anti-proteinurický efekt, zpomalují progresi chronické nefropatie graftu a mohou poskytovat další přínosy (21). ACEI se podílí na redukcí levostranné ventrikulární hypertrofie u pacientů po transplantaci ledvin (4). Používání blokátorů kalciových kanálů (CCB) u pacientů po transplantaci ledvin užívajících cyklosporin významně zlepšuje funkci graftu (22). Kombinace ACEI-CCB kontroluje arteriální tlak lépe než užívání samotných ACEI nebo CCB, redukuje albuminurii a může předcházet zvyšování sérového kreatininu způsobené ACEI (23). Diuretika a/nebo beta-blokátory jsou často přidávány do kombinace (21). Přítomnost non-dippingu může vyžadovat úpravu antihypertenzivní terapie s navýšením dávek večer (10).

Dihydropyridinové kalciové blokátory jsou velmi účinná antihypertenziva. Jejich vazodilatační efekt je však spojen s nežádoucími účinky jako jsou periferní otoky, bolest hlavy a zčervenání (24). Perimaleolární otoky jsou běžné nežádoucími účinky pozorované během léčby CCB, zejména

dihydropyridinovými (24, 25). Tento nežádoucí účinek se objevuje brzy po nasazení CCB, bývá pozorován během prvních dvou týdnů léčby, je závislý na dávce a je častější u starších pacientů (25). Někdy jsou perimaleolární otoky odpovědné za přerušení léčby nebo zhoršení compliance pacientů k antihypertenzivní terapii a mají nepříznivý vliv na kvalitu života pacienta (26).

V našem sdělení popisujeme kazuistiku pacienta po transplantaci ledvin léčeného kombinací terapií včetně amlodipinu. Hypertenze byla dobře kompenzována, pacient však trpěl velkými otoky dolních končetin až téměř ke kolenům.

Popis případu

Pacient mužského pohlaví, 56 let, 87 kg, 168 cm, body mass index 31, obvod pasu 104 cm, 30 let nekuřák, předtím 20 cigaret/den, pije 1 pivo denně, kávu 1–2x/denně, pohyb výrazně omezen, dříve jezdil na kole.

Nynější onemocnění: pacient po transplantaci ledvin s dobrou kompenzací krevního tlaku si stěžuje hlavně na výrazné otoky dolních končetin sahající téměř ke kolenům, které mu znemožňují nošení běžné obuvi a pohyb, musí používat hůl pro bolesti v oblasti lýtek s pocitem tlaku. Nemohl sám chodit, dovezen sanitkou, samozřejmě nemohl ani cestovat na dovolenou, jeho sexuální aktivita byla také výrazně omezena vzhledem k limitujícím otokům dolních končetin. Mimo to mívá i bolesti v oblasti kyčlí. Vzhledem k základní diagnóze sledován dlouhodobě na nefrologii, krevní tlak udává kolem 130/80 mmHg.

Farmakologická anamnéza: amlodipin (Apo-Amlo) 10 mg 1–0–0 tbl, perindopril (Prestarium Neo) 5 mg 1–0–0 tbl, betaxolol (Betaxa) 20 mg 1–0–0 tbl, furosemid (Furon) 40 mg 1–0–0 tbl, spironolakton (Verospiron) 25 mg 1–0–0 tbl obden, acidum acetylsalicylicum (Anopyrin) 100 mg 0–1–0 tbl, lovastatin

Tabulka 1. Přehled užívané antihypertenzivní terapie, krevního tlaku (TK) vleže, vsedě a vstoje (mmHg) a pulzu vsedě (za minutu)

	Pulz (min)	TK vleže	TK vsedě	TK vstoje	terapie
vstupní	70	136/78	134/78	124/74	amlodipin 1 x 10 mg, perindopril 1 x 5 mg, betaxolol 1 x 20 mg,furosemid 1 x 40 mg, spironolakton 25 mg obden
za 3 týdny	70	138/78	124/80	120/74	amlodipin 1 x 5 mg, perindopril 1 x 10 mg, betaxolol 1 x 20 mg, furosemid 1 x 40 mg, spironolakton 25 mg obden
za 10 týdnů	66	128/70	120/70	120/70	amlodipin 1 x 5 mg, perindopril 1 x 10 mg, betaxolol 1 x 20 mg, furosemid 1 x 40 mg, spironolakton 25 mg obden
za 18 týdnů	66	116/60	122/70	110/66	amlodipin 1 x 5 mg, perindopril 1 x 10 mg, betaxolol 1 x 20 mg, furosemid 1 x 40 mg, spironolakton 25 mg obden
za 26 týdnů	68	132/76	128/78	128/78	amlodipin 1 x 2,5 mg, perindopril 1 x 10 mg, betaxolol 1 x 20 mg, furosemid 1 x 40 mg, spironolakton 25 mg obden
za 1 rok	64	138/80	130/80	120/80	amlodipin 1 x 2,5 mg, perindopril 1 x 10 mg, betaxolol 1 x 20 mg, furosemid 1 x 40 mg, spironolakton 25 mg obden

Tabulka 2. ABPM při vstupním vyšetření

	den (6:00–22:00) počet měření: 82			noc (22:00–6:00) počet měření: 22		
	průměr	rozmezí		průměr	rozmezí	
STK (mmHg)	109	70–171	> 135: 13 %	108	87–159	> 120: 18 %
DTK (mmHg)	64	55–123	> 85: 6 %	55	42–78	> 70: 9 %
Pulz/min	73	48–123		67	35–84	

Tabulka 3. ABPM po jednom roce

	den (6:00–22:00) počet měření: 59			noc (22:00–6:00) počet měření: 16		
	průměr	rozmezí		průměr	rozmezí	
STK (mmHg)	124	106–140	> 135: 3 %	123	109–137	> 120: 53 %
DTK (mmHg)	74	52–84	> 85: 0 %	67	54–84	> 70: 30 %
Pulz/min	63	56–74		60	55–63	

(Apo-Lovastatin) 20 mg 0–0–1 tbl, allopurinol (Milurit) 300 mg 0–0–1 tbl, omeprazol (Ultop) 20 mg 1–0–0 tbl, Magnesii lactici 500 mg 1–0–1 tbl, kalcitriol (Rocaltrol) 0,25 mg 1–0–1 tbl, acidum alendronicum (Alendronate) 70 mg 1–0–0 tbl 1x týdně, mykofenolát mofetil (Cellcept) 500 mg 1–0–1 tbl, cyklosporin A (Equoral) 25 mg 1–0–0 tbl + 50 mg 1–0–1 tbl.

Osobní anamnéza: pacient měl od roku 1975 potíže s ledvinami, v letech 2000–2003 dialyzován a v roce 2003 provedena transplantace ledviny. V roce 2000 zjištěna hypertenze a ve stejném roce prodělal centrální mozkovou příhodu s pravostrannou hemiparézou.

Rodinná anamnéza: matka zemřela v 62 letech, léčena pro diabetes mellitus 2. typu perorálními antidiabetiky, měla hypertenzi a potíže se srdcem.

Pracovní anamnéza: pacient v plném invalidním důchodu.

Objektivní nález: výrazný oboustranný otok téměř ke kolenům, kůže napjatá s fialovým nádechem, periferní pulzace nehmатné oboustranně, jinak fyzikální nález v normě, vstupní hodnoty TK jsou uvedeny v tabulce 1.

Diagnostický závěr: hypertenze v.s. sekundární (od r. 2000) stav po centrální mozkové

příhodě s pravostrannou hemiparézou (r. 2000) stav po transplantaci ledviny (r. 2003) polékový oboustranný edém dolních končetin až ke kolenům (v.s. amlodipin) výrazně zhoršující kvalitu života pacienta.

Doporučení: vzhledem k výrazným otokům dolních končetin pacientovi snížena dávka amlodipinu na 5 mg/den a zvýšena dávka perindoprilu na 10 mg/den. Doporučeno zakoupení digitálního tonometru a domácí měření krevního tlaku po náležitém poučení pacienta. Současně provedeno ABPM. Cílem bylo odstranění vedlejších účinků amlodipinu – otoků, zvýšení kvality života pacienta a udržení dobré kompenzace krevního tlaku.

Metoda

Krevní tlak a pulz byl sledován v ambulanci během 1 roku v intervalech 10, 18, 26 a 52 týdnů a zaznamenána průměrná hodnoty z druhého a třetího měření sfygmomanometricky vleže, vsedě a vstoje. Při vstupní prohlídce a po 52 týdnech bylo provedeno ABPM přístrojem Spacelabs Healthcare, pacient též prováděl domácí měření krevního tlaku (HBPM – home blood pressure measurement) se zaznamenáním druhé naměřené hodnoty v doporučených ča-

sech: před ranním užitím léků, 2 hodiny použití léků, ve 14 hodin, v 18 hodin a před ulehnutím. Hodnoty krevního tlaku získané digitálním tonometrem pacienta byly přímo v ambulanci porovnány s naším měřením s podobnými výsledky. Výsledky byly statisticky zpracovány a srovnání provedeno ke konečnému výsledku po 52 týdnech, dále skupiny před užitím léků a po užití léků a navíc navzájem před užitím a po užití v jednotlivých časových intervalech. Statistika provedena pomocí GraphPad Prism verze 5,00 pro Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com, použité testy D'Agostino a Pearson omnibus normality test, nepárový t test, Mann-Whitney test, P < 0,05 považováno za statisticky signifikantní.

Výsledky

Prvním cílem úpravy dávkování bylo odstranění otoků snížením dávky ampodipinu z 10 mg/den na 5 mg/den a naopak zvýšením dávky perindoprilu na 10 mg/den. V tabulce 1 jsou uvedeny hodnoty krevního tlaku a pulzu měřené lékařem při ambulantním vyšetření s uvedením změn terapie v průběhu jednoho roku. Již při první kontrole po 3 týdnech došlo k výraznému zmenšení otoků kolem kotníků a na lýtku, s jejich postupným snižováním při dalších kontrolách a úplnému vymizení při dalším snížení amlodipinu na 2,5 mg/den po 26 týdnech od začátku sledování. Pacient mohl užívat normální obuv, výrazně se zvýšila jeho mobilita a absolvoval zahraniční dovolenou. S ústupem otoků se mu vrátilo i sexuální sebevědomí a požádal o předpis Viagry, byla mu doporučena dávka 25 mg.

Druhým cílem námi provedené úpravy dávkování antihypertenziv bylo udržení normotenze i po výrazném snížení dávky amlodipinu. Kazuální měření krevního tlaku nevykazovalo žádných rozdílů v průběhu sledování. Vstupní ABPM ukázalo v průměru dobrou kompenzaci systolického krevního tlaku (STK) i dia-

Tabulka 4. Domácí měření: systolický krevní tlak (mmHg), diastolický krevní tlak (mmHg) a pulz (za minutu) v průběhu 1 roku sledování pacienta; SD = směrodatná odchylka

	10 týdnů			18 týdnů			26 týdnů			52 týdnů		
	STK	DTK	pulz	STK	DTK	pulz	STK	DTK	pulz	STK	DTK	pulz
počet	45	45	45	17	17	17	50	50	50	49	49	49
průměr	133*	76	63	137*	78	64	136	79	62	124	77	63
SD	8,2	5,0	2,3	5,8	3,2	2,8	5,9	3,0	1,9	7,0	2,9	2,5
medián	133	76	63	138	78	64	138*	79	62	123	77	63
minimum	113	64	59	125	71	58	118	72	56	108	72	58
maximum	147	84	69	145	84	70	145	87	68	141	85	69

* p < 0,0001 – STK 10. týden, 18. týden a 26. týden versus 52. týden

Tabulka 5. Domácí měření krevního tlaku před užitím ranní medikace a po léčích

A. Systolický krevní tlak (mmHg)								
	10 týdnů		18 týdnů		26 týdnů		52 týdnů	
	před	po	před	po	před	po	před	po
počet	9	36	3	14	10	40	10	39
průměr	138+§	132*	142	136*	140	135	128	123
SD	2,7	8,7	3,5	5,8	1,9	6,1	8,6	6,3
medián	138	131	142§	136	141++§	137*	130	123
minimum	133	113	138	125	137	118	112	108
maximum	141	147	145	143	142	145	141	140
§ p < 0,02 – STK před léky 10. týden, 18. týden a 26. týden versus 52. týden; * p < 0,0001 – STK po léčích 10. týden, 18. týden a 26. týden versus 52. týden; + p < 0,05 – STK před léky versus po léčích; ++ p < 0,005 – STK před léky versus po léčích								

B. Diastolický krevní tlak (mmHg)								
	10 týdnů		18 týdnů		26 týdnů		52 týdnů	
	před	po	před	po	před	po	před	po
počet	9	36	3	14	10	40	10	39
průměr	79	75	81	77	80	79	79	77
SD	3,7	5,1	1,5	3,1	1,6	3,1	2,9	2,7
medián	79	75	81	77	81	79	80	76
minimum	74	64	79	71	77	72	74	72
maximum	84	84	82	84	82	87	83	85

C. Pulzová frekvence (za minutu)								
	10 týdnů		18 týdnů		26 týdnů		52 týdnů	
	před	po	před	po	před	po	před	po
počet	9	36	3	14	10	40	10	39
průměr	63	64	60	64	61	62	63	63
SD	1,2	2,5	2,5	2,4	0,9	2,0	2,4	2,6
medián	63	63	60	64	61	62	62	64
minimum	61	59	58	60	60	56	59	58
maximum	65	69	63	70	63	68	66	69

stolického krevního tlaku (DTK) ve dne i v noci, ale hodnoty STK byly velmi rozkolísané, ve dne byly ve 30% menší než 100 mmHg a maxima dosáhly až 171 mmHg. V 52. týdnu sledování po snížení amlodipinu na čtvrtinu a zvýšení perindoprilu na dvojnásobek původní dávky byla kompenzace STK i DTK ve dne vynikající a hodnoty STK byly vyrovnané, ve dne i v no-

Tabulka 6. Souhrn hlavních sledovaných laboratorních parametrů

	norma	Týden:				
		0.	10.	18.	26.	52.
urea-sérum	2,8–7,2 mmol/l	16,7	13,2	11,1	12,5	14,2
kreatinin-sérum	62–115 umol/l	257	232	224	243	247
glukóza-sérum	3,60–5,59 mmol/l	5,91	6,06	5,97	5,33	6,19
celkový cholesterol	2,9–5,00 mmol/l	4,09	3,98	4,01	4,50	4,08
triacylglyceroly	0,45–1,7 mmol/l	2,06	1,95	2,03	2,77	2,52
HDL cholesterol	1–2,1 mmol/l	1,14	0,95	0,99	0,94	0,94
LDL cholesterol	1,3–3,0 mmol/l	2,00	2,13	2,08	2,28	1,98
celková bílkovina v moči	0–0,120 g/l	0,041	0,052	0,050	0,095	0,049
proteinurie	0–0,120 g	0,127	0,182	0,185	0,304	0,172
albumin v moči	0–20 mg/l	6,3	4,6	14,9	5,1	4,3
cyklosporin A – C0	75–150 ug/l	116	61	63	87	110
cyklosporin A – C2	(μ/l)	415	362	324	649	583

ci neklesly pod 100 mmHg a nevystoupily nad 140 mmHg, i když v noci procenta překročení TK nad 120/70 mmHg byly o něco vyšší než při vstupním vyšetření (tabulka 2 a 3).

Domácí měření krevního tlaku (HBPM) ukázalo významný pokles STK na konci sledovaného období oproti všem dílčím předchozím časovým intervalům, jednalo se až o 15 mmHg při čtvrtinové dávce amlodipinu a dvojnásobné dávce perindoprilu (tabulka 4). Při analýze HBPM jsme pozorovali vyšší hodnoty STK před ranním užitím léků vzhledem k hodnotám po užití léků během celého dne, statistické zpracování ukázalo významně vyšší hodnoty v 10., 18. a 26. týdnu ve srovnání s měřeními z 52. týdne. Rovněž byly nalezeny signifikantní rozdíly v STK před a po užití léků v jednotlivých časových intervalech s výjimkou 52. týdne (tabulka 5A). Hodnoty diastolického krevního tlaku a pulzové frekvence nevykazovaly při HBPM významných rozdílů (tabulka 5B a 5C). V tabulce 6 jsou uvedeny hodnoty základních sledovaných laboratorních parametrů včetně koncentrací CsA před podáním (C0) a za 2 hodiny po podání ranní dávky (C2). Z tabulky je zřejmé, že v průběhu ročního sledování nedošlo k žádným změnám uvedených laboratorních parametrů.

Diskuze

Jsou navrhovány tři mechanismy k vysvětlení tvorby perimaleolárních otoků po CCB: arteriální vazodilatace, zhoršení lokální vasculární autoregulace krevního průtoku a poškození ochrany proti hydrostatické zátěži (25). Perimaleolární otoky souvisí s aktivací sympatického nervového systému cestou baroreceptorů, konstrikcí postkapilárních venul, a tím zvýraznění tlakového gradientu na kapilární úrovni, který vzniká z prekapilární arteriolo-dilatace a postkapilární venokonstrikce (25). Hydrostatický tlak zhoršuje fenomén kapilární transudace (25). Literární údaje ukazují, že je obtížné stanovit přesnou absolutní incidenci tohoto vedlejšího účinku, protože uváděné hodnoty se velmi různí (4,9–34,4% ve skupině pacientů s monoterapií CCB), důvodem mohou být rozdílné použité techniky pozorování (aktivní vs. pasivní). V nedávno uveřejněné studii zahrnující aktivní sledování se objevily otoky u 25% pacientů užívajících amlodipin v dávce 10 mg denně. Naproti tomu se literární údaje shodují v tom, že kombinace s léky inhibující renin-angiotenzinový systém (ACEI/CCB nebo ARB/CCB) snižuje podíl tohoto vedlejšího účinku. Důvodem je postkapilární dilatace a normalizace hydrostatického tlaku (27). U našeho

pacienta došlo po snížení dávky CCB amlodipinu na polovinu (5 mg) a zvýšením dávky ACEI perindoprilu na dvojnásobek (10 mg) v průběhu 3 týdnů k výraznému ústupu otoků. Výrazně se zvýšila kvalita života pacienta a jeho schopnost pohybu i sexuální aktivita. Po dalším snížení dávky amlodipinu na 2,5 mg nebyly ani známky prosáknutí kolem kotníků. Přitom kompenzace hypertenze byla velmi dobrá. Snížení dávky kalciového blokátoru a zvýšení dávky perindoprilu odstranilo otoky dolních končetin při zachování normotenze a odstranilo i velké výkyvy STK (rozdíl až 100 mm Hg) ve dne, provázené tachykardií. Velký význam má též domácí měření TK, kde naměřené hodnoty pacientem téměř přesně korespondovaly s hodnotami ABPM ve dne, včetně minimálních a maximálních hodnot. Někteří pacienti včetně našeho nemají rádi použití ABPM jak ve dne, tak zejména v noci. Použití HBPM u dobře spolupracujícího pacienta po podrobném zaškolení by mohlo nahradit denní ABPM. Výhodou je větší množství měření nejen v jediný den, nevýhodou absence nočních hodnot.

Podporováno grantem MSK RRC/04/2010.

Literatura

1. Fernandez-Vega F, Tejada F, Baltar J, et al. Ambulatory blood pressure after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(Suppl 1): 110–113.
2. Goldsmith DJA, Covic A, Venning MC, Ackrill P. Ambulatory blood pressure monitoring in renal dialysis and transplant patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 593.
3. Lipkin GW, Tucker B, Giles M, Raine AEG. Ambulatory blood pressure and left ventricular mass in cyclosporin and non-cyclosporin-treated renal transplant recipients. *J Hypertens* 1993; 11: 439.
4. McGregor DO, Olsson C, Lynn KL. Autonomic dysfunction and ambulatory blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71(9): 1277–1281.
5. Huysmans FT, Hoitsma AJ, Koene RA. Factors determining the prevalence of hypertension after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 34–38.
6. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure: Collaborative Transplant Study. *Kidney Int* 1998; 53: 217–222.
7. Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento TE, et al. Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients. *Kidney Int* 2001; 59: 1158–1164.
8. Gatzka CD, Schobel HP, Klingbeil AU, et al. Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59(9): 1270–1274.
9. Lings N, Dobos E, Lemmer B, et al. Nocturnal blood pressure elevation in transplanted pediatric patients. *Kidney Int* 1996; 49(Suppl 55): 175–176.
10. Covic A, Segall L, Goldsmith DJA. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplantation: should ABPM be routinely performed in renal transplant patients? *Transplantation* 2003; 76(11): 1640–1642.
11. Cifkova R, Hallen H. Cyclosporin-induced hypertension. *J Hypertens* 2001; 19(12): 2283–2285.
12. van den Dorpel MA, van den Meiracker AH, Lameris TW, et al. Cyclosporin A impairs the nocturnal blood pressure fall in renal transplant recipients. *Hypertension* 1996; 28: 304–307.
13. Curtis JJ. Hypertensinogenic mechanism of the calcineurin inhibitors. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 377–380.
14. Klein IHHT, Abrahams A, van Ede T, Hene RJ, Koomans HA., Ligtenberg G. Different effects of tacrolimus and cyclosporine on renal hemodynamics and blood pressure in healthy subjects. *Transplantation* 2002; 73(5): 732–736.
15. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): CD007893.
16. Galiatsou E, Morris ST, Jardine AG, et al. Cardiac and vascular abnormalities in renal transplant patients: Differential effects of cyclosporin and azathioprine. *J Nephrol* 2000; 13(3): 185.
17. Haydar AA, Covic A, Jayawardene S, et al. Insights from ambulatory blood pressure monitoring: diagnosis of hypertension and diurnal blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77(6): 849–853.
18. Kooman JP, Christiaans MH, Boots JM, et al. A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(6): 1170.
19. Jacobi J, Rockstroh J, John S, et al. Prospective analysis of the value of 24-hour ambulatory blood pressure on renal function after kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 70(5): 819–827.
20. Basić-Jukić N, Jurić I, Kes P, Bubić-Filipi L, Brunetta B, Pasini J. Arterial hypertension in renal transplant recipients. *Acta Med Croatica* 2007; 61(2): 171–176.
21. Zhang R, Leslie B, Boudreaux JP, Frey D, Reisin E. Hypertension after kidney transplantation: impact, pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci*. 2003; 325(4): 202–208.
22. Kuypers DRJ, Neumayer HH, Fritsche L, Budde K, Rodicio JL, Vanrenterghem Y on behalf of the Lacidipine Study Group. Calcium Channel Blockade and Preservation of Renal Graft Function in Cyclosporine-Treated Recipients: A Prospective Randomized Placebo-Controlled 2-Year Study. *Transplantation* 2004; 78: 1204–1211.
23. Halimi JM, Giraudeau B, Buchler M, et al. Enalapril/amlodipine combination in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a prospective randomized trial. *Clin Transplant* 2007; 21(2): 277–284.
24. Opie LH. Calcium channel antagonists. Part IV: Side effects and contraindications drug interactions and combinations. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988; 2: 177–189.
25. Fogari R. Ankle oedema and sympathetic activation. *Drugs*. 2005; 65(Suppl 2): 21–27.
26. Richy FF, Laurent S. Efficacy and safety profiles of manidipine compared with amlodipine: A meta-analysis of head-to-head trials. *Blood Pressure* 2011; 20: 54–59.
27. de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 503–511.

Článek přijat redakcí: 4. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 22. 11. 2011

doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Ústav klinické farmakologie Ostrava
Lékařská fakulta Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava
milan.grundmann@fno.cz