

PRIMÁRNÍ HYPERTENZE V DĚTSKÉM VĚKU – ZKUŠENOSTI S POUŽITÍM FELODIPINU

Zdeněk Doležel, Jiří Štarha, Dana Dostálková

II. dětská klinika LF MU a FN Brno

Klinická studie hodnotila léčebný efekt a toleranci felodipinu u dětí s primární hypertenzí. Použita byla léková forma s prodlouženým uvolňováním, felodipin byl podáván v jedné denní dávce.

Klíčová slova: primární hypertenze, dětský věk, felodipin.

ESSENTIAL HYPERTENSION IN CHILDHOOD – CLINICAL EXPERIENCE WITH FELODIPINE

Clinical trial was to evaluate the dose-response and tolerability of the felodipine extended release tablets, given once daily to pediatric patients with essential hypertension.

Key words: essential hypertension, childhood, felodipine.

Hypertenze (H) je v dětském věku jasně definována – jde o zvýšení krevního tlaku (TK), a to systolického anebo diastolického, na hodnoty rovnající se/přesahující 95. percentil pro daný věk, pohlaví a event. i výšku dítěte. Prokázána je skutečnost, že původ H u většiny dětí ≥ 12 . roků je sekundární, nejčastěji se přitom jedná o formu renoparenchymatózní/renovaskulární. Recentní literární sdělení však uvádějí, že 1–3 % zdravé dětské populace má primární hypertenzi (PH) a pravidelná kontrola TK v dětském věku je proto zcela imperativním požadavkem. U dětí s PH, u nichž nefarmakologickým postupem nedojde k normalizaci hodnot TK, je tak oprávněná farmakologická intervence. V pediatrii je však prozatím nedostatek klinických zkušeností s použitím blokátorů kalciových kanálů (BKK) (1, 2).

Plán a cíle studie

V multicentrické (30 klinických pracovišť v USA) studii byl srovnáván efekt retardované formy felodipinu (FER) a placebo. Studie byla randomizovaná, dvojité slepá, s paralelními skupinami (3). V hodnocení TK bylo použito v pediatrii celosvětově nejčastěji respektovaných grafů „Second Task Force Report on Blood Pressure in Children“ (4).

Charakteristika hodnoceného souboru

Je uvedena v tabulce 1. Ze souboru byli vyloučeni pacienti, kteří měli:

1. hodnotu systolického TK > 20 torrů nebo hodnotu diastolického TK > 10 torrů nad 95. percentilem
2. prokázanou sekundární hypertenzi
3. glomerulární filtraci < 40 ml/min/1,73 m²
4. po transplantaci ledvin
5. současné jiné závažné onemocnění (např. postižení jater, srdce aj.)
6. známou přecitlivělost k BKK.

Žádné děti/adolescenti z hodnoceného souboru neužívaly jiné léky ovlivňující TK anebo inhibující aktivitu enzymu cytochromu P-450 3A4.

Randomizovaná léčba PH byla zahájena dávkou FER 2,5 mg nebo placebem; v průběhu následujících 2–3 týdnů byla v příslušných skupinách dětí dávka FER zvýšena na 5, resp. 10 mg. FER byl podáván v jedné denní dávce, ve stejnou hodinu, celkem po dobu tří týdnů. Spolupráce pacientů (compliance) byla hodnocena při každé návštěvě dítěte v kontrolním středisku a to podle protokolu, v němž bylo zaznamenáváno také množství použitých, resp.

na konci studie vrácených tablet FER. TK byl u dětí měřen rtuťovým tonometrem s manžetou, jejíž šířka měla odpovídající velikost (tj. cca 40 % obvodu paže). Při měření TK byla preferována ta horní končetina, na níž byl v iniciační fázi studie zjištěn vyšší TK. Při kontrolách bylo postupováno tak, že u každého dítěte byla provedena vždy celkem 3 měření TK ve třech pozicích (vseď, vleže, ve stoji) a pro potřeby studie byl zapsán aritmetický průměr každé z naměřených hodnot.

U všech dětí analyzovaného souboru bylo před a po ukončení studie provedeno – celkové klinické vyšetření, stanovení základních biochemických/hematologických parametrů, vyšetření moči (chemicky + sediment) a EKG.

Jako odpovídající na podávanou medikaci (responders) byly označeny ty děti, u nichž během studie došlo k poklesu systolického a diastolického TK (hodnota vseď) pod 90. percentil pro daný věk/pohlaví/výšku.

Výsledky

Z původně 133 dětí byly kompletní záznamy získány od 128 (96,2 %) z nich; 5 dětí nebylo možno ve studii hodnotit – 1 dítě ukončilo léčbu ve fázi podávání placebo, 1 dítě při podávání 2,5 mg FER, 1 dítě při podávání 5 mg FER, 2 děti při podávání 10 mg FER. Přibližně polovina dětí v každé skupině udávala denní pití nápojů s obsahem kofeinu, žádné dítě neudávalo pití alkoholu, většina dětí (98 %) byla nekuřáky. V průběhu studie někteří pacienti přechodně užívali ještě jiné léky – u 17 % dětí se jednalo o ibuprofen, u 18 % dětí to byl paracetamol a u 14 % dětí byl podán salbutamol. FER byl dětmi dobře tolerován – mezi udávanými vedlejšími účinky dominovaly přechodné bolesti hlavy (12 % dětí), nauzea (10 % dětí), u dvou dětí se objevil edém postihující pouze

Tabulka 1. Základní charakteristika hodnoceného souboru

Parametr	Placebo (n = 35)	FER 2,5 (n = 33)	FER 5 (n = 34)	FER 10 (n = 31)	Celkem (n = 132)
Věk (roky)	12,2 $\pm$ 3,7	12,4 $\pm$ 2,7	12,0 $\pm$ 2,8	11,8 $\pm$ 2,7	12,1 $\pm$ 2,7
Chlapci	20	22	19	19	80
Dívky	15	11	15	12	53
Hmotnost (kg)	89 $\pm$ 38	83,5 $\pm$ 32	78,5 $\pm$ 28	91 $\pm$ 31,5	85,5 $\pm$ 32,5
Trvání H (roky)	2,5 $\pm$ 2,5	1,8 $\pm$ 1,1	2,4 $\pm$ 2,4	1,6 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 1,9
Rasa černá	14	14	14	10	52
Rasa jiná, vč. bílé	20	19	20	21	81
FER 2,5; 5; 10 – retardovaná forma felodipinu s obsahem 2,5; 5; 10 mg					
H – hypertenze					

nohu a jedno dítě předčasně ukončilo užívání FER 10 mg pro pocity „bušení srdce“.

Ovlivnění TK. Všechny podávané dávky FER, ale i placebo vedly ke snížení systolické a diastolické hodnoty TK. Podrobnější analýza však ukázala, že při podávání FER 5 mg došlo k signifikantnímu snížení hodnoty diastolického TK ve všech třech polohách měření při srovnání s placebem, hodnota systolického TK se významně nezměnila. Při podávání FER 2,5; resp. 10 mg však snížení hodnot TK nebylo prokázáno jako signifikantní.

Diskuze

V analyzovaném souboru dětí se neprokázal významný antihypertenzivní efekt podávaného FER při srovnání s placebem. Tento náález dávají autoři sdělení do souvislosti s limity, jež si na začátku studie stanovili. V pediatrické odborné literatuře je v současné době jen málo publikovaných sdělení, které hodnotí efekt BKK, resp. FER na hypertenzi. Pokud byly BKK podávány, vždy se jednalo o poměrně malé soubory dětí a navíc s přítomnou hypertenzí sekundární. Nejčastěji byl FER používán v léčbě H u dětí po transplantaci ledvin (dětí současně užívaly cyklosporin A) nebo jen krátce v rámci urgentní korekce závažné hypertenze. Tyto sice omezené zkušenosti však vždy vyznívaly ve prospěch FER, neboť při jeho podávání se

podařilo hodnoty TK snížit. Všechna publikovaná sdělení o BKK v léčbě HT u dětí provází s různou intenzitou akcentovaná poznámka, že prozatím jsou tyto léky málo používány v běžné pediatrické praxi (5, 6, 7, 8). Je to možná důsledek určitého konzervatismu, možná však i důsledek nečetných a dobře dokumentovaných studií. BKK přitom představují další obohacení farmakoterapie H v dětském věku. Jejich dlouhodobé podávání však má doposud v pediatrii mnohé nezodpovězené otázky, na něž prozatím jasné odpovědi chybí. Jde např. o zhodnocení vlivu BKK na růst a vývoj dětského organismu, na změny distribuce vápníku v tělesných kompartmentech a v kardiovaskulárním systému zvláště.

Literatura

1. Doležel Z. Přehled současných zkušeností s léčebným uplatněním blokátorů kalciových kanálů v léčbě hypertenze u dětí. *Cardiol* 2001; 10: 309–313.
2. Wells T. An approach to the use of antihypertensive drugs in children and adolescents. *Curr Ther Res* 2001; 62: 329–350.
3. Trachtman H, Frank R, Maha JD, Portman R, Restaino I, et al. Clinical trial of extended-release felodipine in pediatric essential hypertension. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 548–553.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents (1996). *Pediatrics* 1996; 98: 649–658.
5. Blowey DL, Moncica I, Scolnik D, Arbus GS, Hebert D, et al. The pharmacokinetics of extended release felodipine in children. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 147–148.
6. Moncica I, Oh PI, ul Qamar I, Scolnik D, Arbus GS, et al. A crossover comparison of extended release felodipine with prolonged action nifedipine in hypertension. *Arch Dis Child* 1995; 73: 154–156.
7. Opie LH. Calcium channel blockers in hypertension: reappraisal after new trial and major meta-analyses. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1074–1081.
8. Rogan JW, Lyszkiewicz DA, Blowey DL, Khattack S, Arbus GS, et al. A randomized prospective crossover trial of amlodipine in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 1083–1087.

Závěr

I když studie neprokázala přesvědčivý vliv FER v léčbě dětí s PH, přispěla k získání dalších doplňujících informací na jasně definovaném vzorku dětské populace. Autoři sdělení jednak vybízejí k dalším podobným analýzám, jednak však konstatují, že FER by prozatím neměl být používán jako iniciální lék v léčbě PH u dětí. Je tedy třeba určité opatrnosti, neboť v současné době uplatňované doporučení iniciální terapie H u dětí staví na stejnou úroveň 4 hlavní druhy antihypertenziv:

1. diuretika
2. beta-blokátory
3. ACE-inhibitory
4. BKK.