

Dlouhodobá farmakoterapie primární hypertenze u dětí

PharmDr. Simona Katrnošková¹, PharmDr. Jana Gregorová, Ph.D.¹, MUDr. Ivan Peychl^{2,3}

¹Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

²Pediatrické oddělení, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

³Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV, Praha

Arteriální hypertenze (AH) je řazena mezi hlavní rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění, jež mají vysokou mortalitu v dospělé populaci. Vzhledem k nízké prevalenci AH u dětí nepatří farmakologická terapie hypertenze do rutinní praxe pediatra. Navíc u dětí mladších 6 let převažuje v etiologii vysokého krevního tlaku (TK) sekundární hypertenze, jejíž léčba patří na specializovaná pracoviště. Přehledový článek je zaměřen na dlouhodobou farmakoterapii primární hypertenze u dětí starších 6 let. Cílem je poskytnout základní orientaci v aktuálních doporučeních k farmakoterapii a upozornit na možný přínos a rizika dané medikace.

Klíčová slova: primární hypertenze, farmakoterapie, školní děti, adolescenti.

Long-term pharmacotherapy of the primary hypertension in children

Arterial hypertension (AH) belongs to main risk factors of cardiovascular diseases which have a high mortality rate in adult population. Due to the low prevalence of AH in children, pharmacological therapy of hypertension does not belong to the routine practice of pediatricians. Moreover, in children younger than 6 years, the etiology of high blood pressure (BP) is dominated by secondary hypertension whose treatment is reserved for specialized centres. The review article is focused on the long-term pharmacotherapy of primary hypertension in children older than 6 years. The aim is to provide a basic orientation to current pharmacotherapy recommendations and highlight the potential benefits and risks of the medication.

Key words: primary hypertension, pharmacotherapy, school children, adolescents.

Úvod

Arteriální hypertenze se dle příčiny dělí na primární a sekundární. Primární (esenciální) hypertenze je charakterizována jako samostatná choroba, u které není zjištělá žádná příčina. Ačkoli je její etiologie multifaktoriální, pozitivní rodinná anamnéza zde hraje významnou roli. V případě sekundární hypertenze se nejedná o samostatnou nozologickou jednotku, protože vysoký TK je pouze jedním ze symptomů určitého onemocnění (ledvin, endokrinních žláz, srdce) (1, 2, 3). V České republice se prevalence AH u dospělých ve věku 25–64 let pohybuje okolo 40%, výskyt AH v dětské populaci je

odhadován na 1 % (3, 4). Přestože je prevalence AH u dětí výrazně nižší, dle epidemiologických údajů v posledních letech stoupá. Tento nárůst je spojen především se zvýšeným příjmem sodíku v potravě a rostoucím výskytem obezity (5, 6).

Evidence based medicine

Nekontrolovaná hypertenze u dětí zvyšuje nejen riziko orgánového poškození, ale také výskyt hypertenze a kardiovaskulárních chorob v dospělém věku. Důsledná léčba AH u dětí zpožďuje progresi chronického onemocnění ledvin (7). V dospělé populaci bylo mnoha randomizovanými klinickými studiemi

prokázáno snížení kardiovaskulární morbidity a mortality při adekvátní kompenzaci TK anti-hypertenzní terapií. U dětských pacientů je množství obdobných klinických studií velmi omezené, protože závažné kardiologické události jsou v této populaci extrémně vzácné. Proto obvykle dávkování a předpoklad benefitu daného léčiva vychází z dat získaných především od dospělých pacientů (2, 8, 9).

Rozdíly v léčbě dětského a dospělého pacienta

U pediatrického pacienta je velký věkový rozptyl, proto farmakologické parametry některých léčiv mohou být během vývoje dět-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Simona Katrnošková,
simona.katrnoškova@bulovka.cz, Oddělení klinické farmacie,
Fakultní nemocnice Bulovka, Budínova 2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: Pediatr. praxi 2021; 22(6): 393–398
Článek přijat redakcí: 4. 10. 2021
Článek přijat k publikaci: 21. 10. 2021

ského organismu značně proměnlivé. Vlivem měnícího se poměru hmotnosti eliminačních orgánů k celkové tělesné hmotnosti se může clearance některých léčiv významně lišit v závislosti na věku pacienta. Výsledkem je, že pediatrické dávky léčiv odvozené z dávek pro dospělé pouze na základě tělesné hmotnosti (mg/kg) často nemusí být optimální a mohou vést např. k poddávkování dětského pacienta (10). Proto je k určení pediatrických dávek výhodnější použít tzv. farmakokinetické simulace (Physiologically based pharmacokinetic models), které zohledňují fyziologická specifika napříč věkovými kategoriemi, jež mají vliv na odlišnou farmakologii daného léčiva (11).

Ukazuje se, že variabilní farmakokinetika a farmakodynamika antihypertenziv se týká zejména předčasně narozených dětí a novorozenců, v menší míře také dětí mladších 6 let. Příkladem rozdílné farmakologie je nutnost velmi opatrné titrace dávek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi) u novorozenců, kteří mají fyziologicky vyšší plazmatickou aktivitu reninu i koncentraci angiotenzinu II a nižší glomerulární filtraci, a proto jsou ve vyšším riziku vzniku nežádoucích účinků (NÚ), zejména hypotenze (12, 13). U dětí ≥ 6 let nejsou dle dostupných literárních údajů zásadní farmakologické odlišnosti v porovnání s dospělou populací pravděpodobné, avšak k definitivnímu potvrzení tohoto předpokladu je třeba více studií. Rizikovou skupinu ohledně správně zvoleného dávkování představují děti s obezitou.

Dávkování antihypertenziv u dětí je převážně uváděno v mg/kg tělesné hmotnosti méně často v mg/m² tělesného povrchu. Tyto způsoby dávkování se sebou často přinášejí problémy s dostupností požadované síly registrovaného léčivého přípravku na trhu,

proto má v pediatrii nezastupitelnou roli individuální příprava léčivých přípravků (IPLP). U starších dětí může být dávkování uvedeno v mg jako u dospělých pacientů. Dalším specifikem této populace je časté používání léčiv off-label, případně neregistrovaných, z důvodu nedostatečně prokázané bezpečnosti a účinnosti daného antihypertenziva u dětí (14).

Způsob vedení léčby primární hypertenze

Cílem léčby je normalizace TK a prevence vzniku nebo regrese již přítomného hypertenzního poškození cílových orgánů (mikroalbuminurie, hypertrofie levé komory) (6). Nefarmakologické postupy, jako jsou zejména dietní opatření s důrazem na omezení soli a zvýšení pohybových aktivit s cílem redukce hmotnosti, patří v léčbě primární AH do první volby. Farmakologická léčba u dětí je indikována až v případě přetrvávající AH i přes pokus léčit stav nefarmakologicky (cca 6 měsíců až 1 rok); a dále v následujících situacích: symptomatická AH; hypertenze se současným diabetem I. či II. typu; AH provázená již postižením cílových orgánů (i u dětí s vysokým normálním TK) (1, 2, 6).

Antihypertenzivum je nasazováno iniciálně v monoterapii v nízké dávce. Titrace antihypertenzní medikace probíhá v řádu týdnů až měsíců s ohledem na maximální dávku léčiva, snášenlivost a efektivitu terapie. Pokud není účinek při monoterapii optimální, lze do medikace přidat další antihypertenzivum s postupnou pomalou titrací dávky, i když není dosaženo maximálních dávek monoterapie. Výhodou tohoto postupu je minimalizace NÚ a využití odlišných mechanismů na snížení TK (1, 2, 6, 15).

Pohled zásadních amerických a evropských doporučení na dlouhodobou farmakologickou léčbu hypertenze u dětí se v některých oblastech liší. V amerických guidelines jsou řazeny β-blokátory do léčiv druhé volby z důvodu vyšší incidence NÚ a nadřazenosti ACEi, antagonistů AT1 receptorů pro angiotenzin II (sartany), blokátorů kalciových kanálů (BKK) a thiazidových diuretik v dospělé populaci. Nelze ale opomenout situace, kdy pacienti mohou z terapie β-blokátory v první volbě významně profitovat. Proto jsou v článku β-blokátory řazeny do základních antihypertenziv, což je v souladu s českými i evropskými doporučeními. Mezi základní antihypertenziva jsou řazeny: ACEi, sartany, thiazidová diuretika, BKK a β-blokátory (viz Tab. 1 s uvedenými specifiky) (1, 2, 6). Počet studií porovnávajících vzájemnou účinnost jmenovaných skupin antihypertenziv u pediatrické populace je velmi omezený. Proto není v amerických ani evropských doporučeních rutinně upřednostňována konkrétní skupina základních antihypertenziv nad jinou (1, 2). Iniciální volba je tak čistě v rukách ošetřujícího lékaře. O preferenci konkrétní skupiny rozhoduje především příčina hypertenzní nemoci a přítomnost přidružených onemocnění.

Základní skupiny antihypertenziv a jejich zástupci

ACEi nebo sartany jsou léčiva s relativně dobrou literární evidencí u dětí a také jsou pacienti dobře tolerována z hlediska možných NÚ. Vzhledem k jejich metabolické neutralitě patří k preferovaným antihypertenzivům u obězních dětí. Také pacienti s diabetem či chronickou renální insuficiencí budou z nasazení významně profitovat z důvodu jejich

Tab. 1. Základní skupiny antihypertenziv s jednotlivými charakteristikami

Skupina antihypertenziv	Metabolická neutralita	Laboratorní kontrola po nasazení	Použití v těhotenství a prekoncepčně	Potenciál ke klinicky významným interakcím na cytochromu P450
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	ANO	Renální parametry, mineralogram	NE Kontraindikováno pro riziko vývojových vad	NE
Sartany	ANO	Renální parametry, mineralogram	NE Kontraindikováno pro riziko vývojových vad	ANO/NE
Blokátory kalciových kanálů	ANO	NENÍ NUTNÁ	ANO	ANO
Thiazidová diuretika	NE	Mineralogram, (koncentrace kyseliny močové, lipidogram, glykemie)	ANO/NE u preeklampsie	NE
β-blokátory	NE	(lipidogram, glykemie)	ANO	ANO

antiproteinurického a antialbuminurického působení (1, 16). Kontraindikovány jsou naopak v graviditě (15).

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi)

V pediatrické populaci jsou nejčastěji používány antihypertenzivy v terapii primární i sekundární hypertenze. Farmakodynamické parametry ACEi u dětí a dospělých jsou srovnatelné (17). ACEi působí snížením glomerulární filtrace vlivem dilatace vas efferens nefroprotektivně. Patří mezi obecně dobře tolerovaná léčiva s dávkováním většinou 1× denně. Nejčastější NÚ jsou obdobné jako u dospělé populace: hyperkalemie, hypotenze, elevace sérového kreatininu a urey. Z důvodu jejich nefrotoxického potenciálu je třeba opatrnosti při souběžném podávání s další potenciálně nefrotoxickou medikací, jako jsou např. aminoglykosidy či nesteroidní antiflogistika a/nebo při stavech hrožících hypoperfuzí ledvin. Incidence suchého kašle a angioedému v pediatrických studiích byla v porovnání s dospělou populací nižší. Nicméně limitací provedených studií byla krátká doba trvání v porovnání se studiemi s dospělou populací (18, 19, 20). Podrobně byl u dětí ve věku 6–16 let zhodnocen krátkodobý bezpečnostní profil lisinoprilu, enalaprilu a fosinoprilu. Údaje o dlouhodobé bezpečnosti (vliv na růst, pubertální vývoj a zrání) však zcela chybí. Ramipril a kaptopril jsou jediné ACEi, u nichž byl bezpečnostní profil hodnocen po dobu více než 5 let. Farmakologicky účinná forma většiny zástupců této skupiny je eliminována především renálně, proto může být nutná úprava dávkování u pacientů s renální insuficiencí (1, 12, 16, 19, 20, 21).

Předepisování enalaprilu a lisinoprilu je u dětí ≥ 6 let postupem on-label. Enalapril je jediný ACEi, který je dostupný v intravenózní formě na českém trhu, proto ho lze použít u dětí s hypertenzí při nemožnosti perorálního příjmu. Použití fosinoprilu, kaptoprilu, benazeprilu (léčivý přípravek s obsahem benazeprilu není v ČR registrován), ramiprilu a quinaprilu je do 18 let věku postupem off-label (17).

Ačkoli patří kaptopril mezi jedno z nejméně prostudovaných antihypertenziv v dětské populaci a je některými guidelines doporučován, z důvodu jeho nevýhodných far-

makologických vlastností jsou preferováni jiní zástupci z této skupiny (např. enalapril, ramipril). Limitací jeho použití je především krátký plazmatický poločas s nutností podávání více denních dávek a přítomnost sulfurylové skupiny, která je nositelem některých jeho nežádoucích účinků (5, 19).

Antagonisté AT1 receptorů pro angiotenzin II (sartany)

Farmakokinetické parametry jsou obdobné jako u dospělých pacientů, režim dávkování je nejčastěji 1× denně. Sartany patří mezi léčiva s dobrou tolerancí. Spektrum NÚ je srovnatelné s NÚ ACEi, výhodou je minimální riziko výskytu suchého kašle a angioedému. Působí nefroprotektivně a jsou opět řazeny mezi potenciálně nefrotoxická léčiva. Na rozdíl od ACEi jsou eliminovány převážně hepatální cestou, a proto není nutná úprava dávkování při renální insuficienci (12, 22, 23, 24, 25).

Kandesartan, losartan, olmesartan (léčivý přípravek s obsahem olmesartanu není v ČR registrován) a valsartan patří mezi sartany se schválenou indikací léčby AH u dětí ≥ 6 let. Losartan je na českém trhu běžně dostupný v celé řadě generických přípravků. Irbesartan je další zástupce, který může být použit v dětské populaci, jedná se ale o postup off-label (12).

Blokátory kalciových kanálů (BKK) – dlouhodobě působící

Blokátory kalciových kanálů mohou být vhodnou alternativou při nemožnosti nasazení ACEi či sartanů. Vyznačují se dobrou tolerancí, metabolickou neutralitou a možností podávání dívkám ve fertilním věku. Další výhodou podávání BKK je absence nutnosti pravidelných kontrol renálních parametrů a mineralogramu (1, 26).

Amlodipin má z této skupiny největší literární evidenci na dětské populaci. Dlouhý plazmatický poločas umožňuje podávání 1× denně. Dalším benefitem je pozvolný nástup účinku, proto je riziko akutní hypotenze minimální. NÚ BKK nejsou časté a jsou většinou na dávce závislé. Zahrnují především periferní edém, flushing, bolest hlavy, dále např. hyperplazii dásní, tachykardii a zácpu. Jsou obvykle reverzibilní po přerušení léčby nebo snížení dávky léku (1, 12, 26).

Podávání amlodipinu u dětí v léčbě AH je postupem on-label. Mezi další BKK, které lze u pediatrické populace použít, patří felodipin, isradipin (léčivý přípravek s obsahem isradipinu není v ČR registrován) a nifedipin, v tomto případě se jedná o postup off-label. Felodipin a nifedipin jsou k dispozici pouze v lékové formě s prodlouženým uvolňováním, dělením této lékové formy je porušena technologie prodlouženého uvolňování, a proto může být problematické zajistit adekvátní dávkování (12).

Thiazidová a thiazidům podobná diuretika

Tato diuretika se vzhledem k častější incidenci NÚ a nutnosti pravidelných kontrol mineralogramu volí v monoterapii méně často. Uplatňují se především v kombinační terapii AH, kde se s výhodou využívá jejich synergického účinku s ACEi, sartany či BKK. Také u pacienta s hypertenzí v terénu hyperhydratace mohou být ideální volbou (1, 2).

Přestože patří diuretika k jedné z nejdéle používaných skupin antihypertenziv u dětí, při jejich registraci nebyly vyžadovány klinické studie provedené na dětských pacientech. Z tohoto důvodu mají diuretika nejméně robustní pediatrická data ze základních antihypertenziv (19). Mezi NÚ jsou řazeny hlavně elektrolytové dysbalance, hyperurikemie a negativní ovlivnění glycidového a lipidového metabolismu (12, 17). Častěji se vyskytují při léčbě vysokými dávkami, které byly preferovány v minulosti a při použití potentnějších a déle působících látek (27).

Na základě stanoviska Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) existují obavy ze zvýšeného rizika vzniku nemelanomových kožních nádorů (bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom) v závislosti na zvyšující se kumulativní dávce hydrochlorothiazidu. Možným vysvětlením zvýšení rizika vzniku nemelanomových kožních nádorů mohou být fotosenzibilizační účinky hydrochlorothiazidu. Nemelanomové kožní nádory jsou vzácné a míra incidence je silně závislá na fenotypech kůže a dalších faktorech, které vedou k různým výchozím rizikům (28, 29, 30).

Vzhledem k přítomnosti sulfonamidové skupiny patří však všechna thiazidová a thia-

Tab. 2. Vybraná antihypertenziva, která jsou běžně dostupná na českém trhu, s uvedeným dávkováním a intervalem podávání

Skupina	Zástupce	Dávkování
Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu	enalapril	≥ 6 let: iniciální dávkování: 0,08 mg/kg/den (až 5 mg/den) max: 0,6 mg/kg/den (až 40 mg/den) dávkovací interval: 1–2× denně
	ramipril	≥ 6 let: iniciální dávkování: 1,6 mg/m ² /den max: 6 mg/m ² /den (až 10 mg/den) dávkovací interval: 1× denně
Sartany	losartan	≥ 6 let: iniciální dávkování: 0,7 mg/kg/den (až 50 mg/den) max: 1,4 mg/kg (až 100 mg/den) dávkovací interval: 1× denně
Thiazidová diuretika	hydrochlorothiazid	≥ 6 let: iniciální dávkování: 0,25–1 mg/kg/den max: 1 mg/kg/den (až 37,5 mg/den)** dávkovací interval: 1–2× denně
Blokátory kalciových kanálů	amlodipin	≥ 6 let: iniciální dávkování: 2,5 mg max: 10 mg/den dávkovací interval: 1× denně
Kardioselektivní β-blokátory	metoprolol s prodlouženým uvolňováním	≥ 6 let: iniciální dávkování: 0,5–1 mg/kg/den (až 50 mg/den) max: 2 mg/kg/den (až 200 mg/den) dávkovací interval: 1× denně

*Dle: 1; 15; 41; dávkování vždy nutno přizpůsobit klinické situaci

**Některé literární zdroje připouští podání vyšší maximální dávky

zidům podobná diuretika mezi známé fotosenzibilizátory, proto je důležitá důsledná fotoprotekce během léčby (12). Zatím není jasné stanovisko, zda se jedná o class effect: autoři kohortové studie srovnávali nové uživatele hydrochlorothiazidu s novými uživateli jiných thiazidových diuretik (1988–2018) a došli k závěru, že podávání hydrochlorothiazidu bylo spojeno se zvýšeným rizikem spinocelulárního karcinomu v porovnání s užíváním jiných thiazidových diuretik (v závislosti na zvyšující se kumulativní dávce hydrochlorothiazidu). Naproti tomu podávání hydrochlorothiazidu ve srovnání s jinými thiazidovými diuretiky nevykazovalo zvýšené riziko bazocelulárního karcinomu a melanomu (31). Nicméně je třeba vyčkat na výsledky dalších studií k potvrzení nebo vyvrácení těchto závěrů. Proto by hydrochlorothiazid měl být dlouhodobě podáván pouze v indikovaných případech a v co nejnižším efektivním dávkování s použitím náležité fotoprotekce (15, 28).

Podávání hydrochlorothiazidu je postupem on-label, užívání chlorthalidonu je off-label postupem (12). Hydrochlorothiazid je antihypertenzivum běžně dostupné na českém trhu, jeho nevýhodou je poměrně krátký poločas (6–12 hod.) nezřídka vedoucí k nutnosti podávání ve dvou denních dávkách.

Vzhledem k delšímu poločasu eliminace a také vyššímu antihypertenznímu efektu by proto preference chlorthalidonu či indapamidu byla na místě. Bohužel chlorthalidon je na českém trhu registrován pouze v kombinovaném přípravku s amiloridem a surovina chlorthalidonu také není běžně k dispozici. Indapamid je na českém trhu registrován jako samostatný léčivý přípravek, avšak nemá evidenci použití u dětí (4, 27, 32).

β-blokátory

U školních dětí a adolescentů je častější výskyt systolické hypertenze. Jedním z hlavních mechanismů izolované systolické hypertenze u dospělých pacientů vyššího věku je zvýšení ztuhlosti arterií aterosklerotickým postižením cév. U dětí je však takto významné aterosklerotické postižení způsobující arteriální ztuhlost nepravděpodobné. Nejčastější příčinou systolické hypertenze v této populaci je zpravidla přítomnost hyperkinetické cirkulace vzniklé hyperaktivitou sympatického nervového systému, projevující se vyšší tepovou frekvencí, vyšším tepovým objemem a také případnou neurovegetativní symptomatologií. Proto zde může být nasazení β-blokátoru v rámci I. volby velmi výhodné (1, 4, 33, 34). Naopak u dětí s vyso-

kou fyzickou aktivitou by v indikaci prosté AH měla být volena jiná antihypertenziva z důvodu možného snížení fyzické výkonnosti (snížení srdečního výdeje a tepové frekvence) (12).

Ačkoli jsou β-blokátory zavedeny do terapie hypertenze již více než 40 let, existuje minimum klinických studií, zabývajících se jejich použitím v této indikaci v pediatrii. Propranolol je β-blokátor, který je nejvíce používán u dětí a dospívajících. Z důvodu jeho neselektivního ovlivnění β-receptorů není preferován v léčbě AH, ale je to léčivo volby infantilního hemangiomu (35). Při terapii AH jsou preferována z důvodu minimalizace NÚ léčiva se selektivním ovlivněním β₁-receptorů, jež se nacházejí v myokardu (kardioselektivní β-blokátory: např. metoprolol a atenolol). Vzhledem k vyšší kardioselektivitě metoprololu je v léčbě upřednostňován. Při použití terapeutických dávek je ovlivnění β₂-receptorů zanedbatelné. Farmakokinetický profil a spektrum NÚ metoprololu u pediatrických pacientů jsou obdobné jako u dospělých pacientů. Mezi NÚ β-blokátorů patří bradykardie, negativní ovlivnění glycidového a lipidového metabolismu, únava, bronchospasmus u pacientů s onemocněním dýchacích cest, halucinace a živé sny (především u lipofilnějších zástupců) (8, 12, 34).

Poznámka: V mnoha doporučených postupech jsou β-blokátory absolutně kontraindikovány u pacientů s astmatem z důvodu rizika akutní bronchokonstrikce. Tyto obavy vycházejí zejména z literárních dat zahrnujících pacienty s nekontrolovaným astmatem před rozšířeným používáním inhalačních kortikosteroidů. Proto je benefit podávání β-blokátoru vždy třeba posoudit individuálně. Někteří z pacientů s dobře kompenzovaným astmatem a s minimálním počtem exacerbací mohou z podávání β-blokátoru významně profitovat. K minimalizaci rizika akutní bronchokonstrikce je vhodné použít β-blokátor s co nejvyšší selektivitou na β₁-receptoru a volit nízké dávky s opatrnou titrací a důslednou monitorací (36). Také NÚ na lipidový a glycidový metabolismus jsou v porovnání s přínosem v kardiálních indikacích spíše nevýznamné.

Použití metoprololu s prodlouženým uvolňováním je v režimu on-label, podávání atenololu je v režimu off-label (12).

V Tab. 2 jsou uvedeny konkrétní zástupci základních antihypertenziv, byli vybráni zejména s ohledem na dobrou dostupnost generických přípravků na českém trhu, co největší evidenci a výhodné farmakologické vlastnosti. Suroviny těchto látek jsou poměrně běžně dostupné, proto lze v případě potřeby snadno docílit požadovaného dávkování ve spolupráci s farmaceutem v IPLP.

Kombinační terapie hypertenze

Při nedostatečném efektu monoterapie přichází na řadu terapie dvěma případně více antihypertenzivy. Vzhledem k synergickému efektu a výše popsaným výhodám základních antihypertenziv lze preferenčně volit tyto kombinace: ACEi nebo sartan a BKK; ACEi nebo sartan a thiazidové diuretikum; BKK a thiazidové diuretikum. Přednost dané kombinace je vždy třeba posoudit individuálně. V některých případech může být benefiční přidání β -blokátoru (34).

Kombinace ACEi se sartany není dle stanoviska Evropské lékové agentury (EMA) doporučována z důvodu zvýšeného rizika hyperkalemie, zhoršení funkce ledvin a hypertenze. Vzhledem k absenci dat na pediatrické populaci a stanovisku EMA benefit souběžné terapie ACEi se sartany v léčbě primární hypertenze u dětí bez dalších komorbidit nepřevyšuje její rizika, a proto tato kombinace není vhodná (37, 38).

Fixní kombinace antihypertenziv

Evidence použití fixní kombinace antihypertenziv (dvou a více účinných látek v jed-

nom přípravku) v iniciační léčbě hypertenze u dětí je omezená. Byla studována pouze fixní kombinace bisoprololu s hydrochlorothiazidem, která ale nezískala status léčby on-label z důvodu nedostatečně prokázané efektivity u dětí. Proto tuto strategii jako iniciační léčbu nyní nelze doporučit, ačkoli její výhodou by mohla být lepší adherence k léčbě (1, 8).

Rezistentní arteriální hypertenze

Výskyt rezistentní arteriální hypertenze (RAH) v dospělé populaci není ojedinělý, avšak o prevalenci RAH u dětí, vzhledem k její extrémní vzácnosti, existují pouze omezená data (1, 39). Pokud hypertenze přetrvává navzdory nasazené medikaci, je nutné vyloučit sekundární hypertenzi či špatnou adherenci k léčbě, především u dospívajících, kteří užívají svou medikaci bez dohledu rodičů. Vzhledem k nedostatku rozsáhlých studií u dětí s přetrvávající hypertenzí na terapii základními antihypertenzivy se doporučení pro použití léčiv další volby v podstatě neliší od postupů zavedených u dospělé populace. Lze volit např. spironolakton nebo doxazosin (1, 2). Rilmenidin a moxonidin, které mají indikaci v rámci terapie AH u dospělých pacientů, nejsou v guidelines pro terapii AH u dětí uváděny, možným vysvětlením může být nedostatek zkušeností s jejich použitím na dětské populaci (1, 39).

Zvýšení compliance k léčbě

Vzhledem k časté asymptomaticitě AH může být zejména u adolescentů problém s compliance k farmakoterapii. Neodhalená malcompliance s sebou nese riziko neracio-

nálního přidávání další antihypertenzní medikace. K ověření adherence k léčbě lze využít monitoraci plazmatických koncentrací léčiv. Plazmatické koncentrace všech antihypertenziv uvedených v Tab. 2 je možno stanovit na vybraných specializovaných pracovištích v České republice. Kvalitativní případně i kvantitativní stanovení antihypertenziv má také nezastupitelnou roli v toxikologii.

Lékové interakce antihypertenziv

U většiny dětských pacientů nebývají vzhledem k minimálnímu množství užívané medikace lékové interakce (LI) antihypertenziv problematické. Opatrnosti je třeba u polymorbidních dětských pacientů zejména s antiepileptickou či antiedematózní medikací, která může obsahovat léčiva s interakčním potenciálem k antihypertenzivům. Losartan může vykazovat klinicky významné interakce na cytochromu P450. Valsartan je naopak léčivo, které nemá interakční potenciál na cytochromu a lze ho tedy preferenčně použít u dětských pacientů s bohatou farmakoterapií (40). U BKK je situace složitější z důvodu významné jaterní metabolisme cytochromem P450 všech zástupců této skupiny. Ke správnému zhodnocení LI je nutné přistupovat vždy individuálně, případ od případu. V některých situacích může být výhodné využít stanovení plazmatických koncentrací léčiv k vyhodnocení klinické významnosti LI. K interpretaci naměřených plazmatických koncentrací a posouzení interakčního potenciálu chronické medikace lze konzultovat klinického farmaceuta.

LITERATURA

1. 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.
2. Lurbe E, et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of Hypertension* 2016; (34)10: 1887–1920.
3. Seeman T. Hypertenze u dětí a adolescentů. *Kardiologická revue – Interní med.* 2006; (8): 36–43.
4. Widimský jr. J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu arteriální hypertenze ČSH 2017. Česká společnost pro hypertenzi. *Hypertense & kardiovaskulární prevence* [online], 2018; 7: 1–18. [cit. 2021-09-29] Dostupné z: <http://www.hypertension.cz/doporučení-a-praktické-postupy-csh-1404042002.html>.
5. Misurac J, Nichols KR, Wilson AC. Pharmacologic management of pediatric hypertension. *Paediatric Drugs* 2016; (18)1: 31–43.
6. Seeman T, Kolář A, Šuláková T. Arteriální hypertenze u dětí a dorostu. *Pediatr. praxi (Suppl B)* 2021; (21): 24 s.

7. ESCAPE Trial Group: Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England Journal of Medicine* 2009; (361): 1639–1650.
8. Dhull RS, et al. Pharmacologic treatment of pediatric hypertension. *Current Hypertension Reports*, 2016; (18)4: 32 s.
9. Yang L, et al. Elevated blood pressure in childhood or adolescence and cardiovascular outcomes in adulthood: a systematic review. *Hypertension* 2020; (75)4: 948–955.
10. JCS Joint Working Group, et al. Guidelines for drug therapy in pediatric patients with cardiovascular diseases (JCS 2012). *Circulation Journal* 2014; (78)2: 507–533.
11. Xie F, Van Bocxlaer J, Vermeulen A. Physiologically based pharmacokinetic modelling of lisinopril in children: A case study of angiotensin converting enzyme inhibitors. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2021; (87)3: 1203–1214.
12. Siddiqi N, Shatat IF. Antihypertensive agents: a long way to safe drug prescribing in children. *Pediatric Nephrology* 2020; (35)11: 2049–2065.

13. Wagner J, Abdel-Rahman SM. Pediatric pharmacokinetics. *Pediatrics in Review* 2013; (34)6: 258–269.
14. Welch WP, et al. Antihypertensive drug use by children: are the drugs labeled and indicated? *The Journal of Clinical Hypertension* 2012; (14)6: 388–395.
15. Rascher W, Paech CH. Arterial hypertension in children. *Pediatric Pharmacotherapy*. Springer 2020; (261): 193–208.
16. Snauwaert E, Vande Walle J, De Bruyne, P. Therapeutic efficacy and safety of ACE inhibitors in the hypertensive paediatric population: a review. *Archives of Disease in Childhood*, 2017; (102)1: 63–71.
17. Weaver jr. DJ. Hypertension in children and adolescents. *Pediatrics in Review* 2017; (38)8: 369–382.
18. Baker-Smith CM, et al. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2010; (87)6: 668–671.

19. Chu PY, et al. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World Journal of Cardiology* [online], 2014; (6)5: 234–244. [cit. 2021-09-29] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4062129/>
20. Smeets NJL, et al. Pharmacology of enalapril in children: a review. *Drug Discovery Today* 2020; (25)11: 1957–1970.
21. Hanna MH, Askenazi DJ, Selewski DT. Drug induced acute kidney injury in neonates. *Current Opinion in Pediatrics* 2016; (28)2: 180.
22. Sakarcan A, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2001; (41)7: 742–749.
23. Shahinfar S, et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *American Journal of Hypertension* 2005; (18)2: 183–190.
24. Trachtman H, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children aged 6 to 17 years. *The Journal of Clinical Hypertension* 2008; (10)10: 743–750.
25. Wells TG, et al. Pharmacokinetics of olmesartan medoxomil in pediatric patients with hypertension. *Paediatric Drugs* 2012; (14)6: 401–409.
26. Sahney S. A review of calcium channel antagonists in the treatment of pediatric hypertension. *Paediatric Drugs* 2006; (8)6: 357–373.
27. Blowey DL. Diuretics in the treatment of hypertension. *Pediatric Nephrology* 2016; (31)12: 2223–2233.
28. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/595691/2018 [cit. 2021-09-24] Dostupné z: PRAC recommendations on signals adopted at the 3–6 Sep 2018 PRAC (europa.eu)
29. Pedersen SA, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide case-control study from Denmark. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; (78)4: 673–681.
30. Pottegård A, et al. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *Journal of Internal Medicine* 2017; (282)4: 322–331.
31. Rouette J, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Drug Safety* 2021; (44)2: 245–254.
32. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2014; (15)4: 527–547.
33. Sorof JM, et al. Isolated systolic hypertension, obesity, and hyperkinetic hemodynamic states in children. *The Journal of Pediatrics* 2002; (140)6: 660–666.
34. Šamánek M, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu hypertenze v dětství a dospívání. *Cor et Vasa*, 2009; (51)3: 227–235.
35. Ji Y, et al. Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management. *Scientific Reports* [online], 2018; (8)1: 1–7. [cit. 2021-09-29] Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844887/>
36. Morales DR, et al. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; (145)4: 779–786.
37. European Medicines Agency. Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS). European Medicines Agency, Science Medicines Health [online], EMA/554928/2014 [cit. 2021-09-29] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/restriction-combined-use-medicines-affecting-renin-angiotensin-system-ras_en.pdf.
38. Stotter BR, Ferguson MA. Should ACE inhibitors and ARBs be used in combination in children? *Pediatric Nephrology* 2019; (34)9: 1521–1532.
39. Macumber I, Flynn JT. Does treatment-resistant hypertension exist in children? A review of the evidence. *Pediatric Nephrology* 2020; (35): 969–976.
40. Nakashima A, et al. Identification of cytochrome P450 forms involved in the 4-hydroxylation of valsartan, a potent and specific angiotensin II receptor antagonist, in human liver microsomes. *Xenobiotica* 2005; (35)6: 589–602.
41. Lurbe E, Wühl E, et al. Hypertension in children and adolescents: New perspectives. *Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection* Springer, 2019: 1–277.