ZÁSADY FARMAKOTERAPIE V DETSKOM VEKU

7: 1-200, 2005
ISSN 1212-4117

Oto Masár, Ján Murgaš

Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny UKF a FN Nitra
Trnavská univerzita v Trnave, Fakulta sociálnych vied a zdravotníctva

ÚVOD

Pri farmakoterapii pediatrických pacientov si treba uvedomiť, že dieťa nie je zmenšenou kópiou dospelého. Existujúce dávkovacie schémy, odvodené od veku, hmotnosti, povrchu, môžu slúžiť len ako orientačné hodnoty, pretože neberú do úvahy individuálne rozdiely vo vývoji, ktoré sú značné najmä v najnižších vekových kategóriách. Podávanie liečiva v kritických obdobiach rastu môže ovplyvniť ďalší vývin jedinca. Lieky, ktoré sú pre dospelého netoxické, môžu ťažko poškodiť plod alebo dieťa najmä tým, že zasiahnu do vývojového programu štruktúr a funkcií.

Dieťa, predovšetkým v skorých vývojových štádiách, sa líši od dospelého organizmu vo vzťahu k lieku nielen v kvantitatívnych, ale aj kvalitatívnych parametroch. Zmenené podmienky na úrovni farmakokinetiky (nedostatočná kapacita biotransformačných enzýmov, eliminačných orgánov, znížená väzbová kapacita plazmatických bielkovín, zmenená distribúcia farmaka v organizme...), ale aj na úrovni farmakodynamiky (zmeny na úrovni receptorov i efektorov), nútia individuálne podľa veku dieťaťa prehodnocovať interakciu lieku s vyvíjajúcim sa organizmom.

Deti sa rastom a vývojom líšia nielen od dospelého, ale aj navzájom v jednotlivých vekových obdobiach (prenatálne obdobie, novorodenec, dojča, batola, dieťa predškolského a školského veku, puberta).

Príčinou problémov v rozhodovaní o použití liekov sú:

- farmakokinetické faktory
- farmakodynamické faktory
- compliance, aplikácia liekov
- rozdielne prejavy ochorení
- rozdielna reaktivita na noxu

1. FARMAKOKINETICKÉ FAKTORY

Farmakokinetika liečiv v detskom veku je ovplyvnená rozdielnymi faktormi v:

- resorpcii,
- distribúcii,
- eliminácii

liečiva v jednotlivých vývojových obdobiach.

1.1. Novorodenecké obdobie

Novorodenecké obdobie (prvých 28 dní života) je obdobím adaptácie organizmu zo stabilného vnútro maternicového prostredia na stále sa meniace vonkajšie prostredie. Novorodenec má funkčne nezrelé mnohé systémy organizmu, ktoré sú vystupňované u predčasne narodených detí.

Novorodenec je zvlášť rizikovou vekovou skupinou pre výskyt nežiaducich účinkov liečiv pre vysoký stupeň expozície placentárnym transferom, materským mliekom a počas neonatálnej intenzívnej starostlivosti. Nie je dostatok farmakologických údajov u mnohých liečiv, používaných v neonatológii. Funkčný deficit v metabolizme a exkrécii liečiv môže u novorodenca spôsobiť prolongované pôsobenie liekov a tým jeho kumuláciu v organizme.

1.1.1. Resorpcia

Vstrebávanie liečiv u novorodencov sa riadi rovnakými princípmi ako u väčších detí a dospelých. Okrem liekov, ktoré sa aplikujú priamo v mieste svojho pôsobenia (kožné a slizničné prípravky, inhalačné liečivá), sa liečivá dostávajú do organizmu enterálne alebo parenterálne a systémovou cirkuláciou prichádzajú k receptorom cieľových tkanív.

Väčšina liečiv sa začína rezorbovať u zrelého novorodenca po pôrode, ale prvých 10-15 dní pretrvávajú relatívna achlorhydria (↑ rezorpcia PNC, ↓ fenobarbital), je prolongované vyprázdňovanie žalúdka a spomalená črevná peristaltika, znížená aktivita pankreatických enzýmov. V tomto veku nie je vhodné podávanie liečiv per os.

Vstrebávanie liečiva po intramuskulárnom alebo subkutánnom podaní závisí od krvného prietoku v mieste injekcie. Prekrvenie sa môže meniť pri kontrakcii svalov, poklese oxygenácie svalov, vazomotorickej instabilite, pri patologických stavoch (pokles minútového objemu srdca, respiračné poruchy), resorpcia je spomalená aj pri opuchoch. U predčasne narodených detí je parenterálne podávanie liečiv komplikované aj malou

svalovou hmotou a slabým prekrvením, vstrebávanie liečiva zo svalu prebieha pomalšie ako predpokladáme. Liečivo sa môže kumulovať v mieste podania a pôsobiť ako rezervoár. Ak sa náhle zlepši prekrvenie, v cirkulácii možno zistiť až toxické koncentrácie rezorbovaného liečiva (pozor na srdečné glykozidy, antiepileptiká, aminoglykozidy).

U malých detí nemožno na aplikáciu intramuskulárnych liečiv používať musculus gluteus maximus a skupiny deltoideálneho svalu, pre možnosť poškodenia nervového traktu v týchto aréách.

U novorodencov a zvlášť u nezrelých detí je zvýšená resorpcia lokálne podávaných liečiv cez kožu a sliznice. Tieto deti majú nedostatočne vyvinuté stratum corneum a teda aj zníženú ochrannú bariéru proti zložkám vonkajšieho prostredia. Perkutánná absorpcia je obrátená k pomeru hrúbky stratum corneum a hydratácii kože. Absorpcia medikamentov závisí aj od tukovej vrstvy, vaskularizácie, hydratácie a vývoja kožných žliaz. Pomer kožného povrchu k celkovej telesnej hmotnosti je u novorodencov trikrát väčší ako u dospelého človeka, preto pri lokálnej aplikácii dochádza k vysokej resorpcii liečiva (hyperkorticismus po lokálnych kortikoidoch, methemoglobínémia po anilínových farbivách na označenie novorodencov, neurologické poruchy po hexachloroféne v prí sade púdrov a detských mydiel).

1.1.2. Distribúcia

Rozdiely v zložení organizmu dieťaťa, v jeho vývoji a raste sa výrazne prejavujú aj v distribúcii podaných liečiv. Deti sa líšia rozdielnym zložením sérových bielkovín, objemom telovej vody, cirkuláciou, permeabilitou membrán, metabolizmom, čo sa prejavuje v distribúcii liečiv.

Faktory ovplyvňujúce farmakokinetiku liečiv:

- väzba na sérové bielkoviny,
- objem telovej vody a jej súčastí,
- metabolizmus liečiva v pečeni a iných orgánoch,
- stav celkovej a lokálnej cirkulácie,
- permeabilita telových membrán (endotelové bunky, hematoencefalická bariéra).

Väzba na bielkoviny. U novorodencov je znížená predovšetkým väzba na albumín. Aj koncentrácia sérových bielkovín, najmä albumínu, je v tomto vekovom období nižšia (klesá aj s gestačným vekom novorodenca a hypotrofiou plodu) a existujú pravdepodobne aj kvalitatívne rozdiely, ktoré znižujú väzbovú kapacitu bielkovín. Zo sérových bielkovín majú najväčší význam

pre prenos liečiva albumín, lipoproteíny a orosomukoid. Albumín a ostatné sérové bielkoviny majú len obmedzený počet voľných väzbových miest, o ktoré kompetitívne súťažia liečivá s inými produktami metabolizmu. Znížená hladina a znížená väzobná schopnosť albumínu môže viesť u novorodencov (zvlášť u nedonosených) k zvýšenej plazmatickej hladine voľnej frakcie liečiva a tým k jeho toxicite (napr. ampicilin, diazepam, fenytoin, lokálne anestetiká...). Sulfonamidy vytláčajú bilirubín z väzby na albumín, čím vzniká nebezpečie vzniku jadrového ikteru u novorodencov.

Objem telovej vody. Telo dieťaťa obsahuje väčšie množstvo vody, najmä extracelulárnej tekutiny, čo sa významne odráža v distribúcii liečiva. Celková telesná voda tvorí novorodencov 70-80 % (u predčasne narodených detí až 85 %) hmotnosti. Množstvo telovej vody vekom postupne klesá, v dospelosti dosiahne 55-60 % hmotnosti. Objem extracelulárnej tekutiny je u novorodencov a detí s nízkou pôrodnou hmotnosťou podstatne väčší ako v neskoršom veku a tvorí až 50 % telesnej hmotnosti. Znižuje sa len postupne a hodnoty objemu extracelulárnej tekutiny dospelých (20-25 %) dosahuje až v puberte. Najväčší pokles je v prvom roku života.

Diuréza u novorodencov začína v prvých 24-48 hodinách po pôrode, v tomto období je znížená. Zníženie diurézy pretrváva dlhšie u predčasne narodených detí. Novorodenci aj deti do prvého roka života oveľa rýchlejšie strácajú telovú vodu, sú ohrozené dehydratáciou. Odlišnosti v telových tekutinách ovplyvňujú liečbu v tejto vekovej kategórii. Liečivá, ktoré sú dobre rozpustné vo vode a málo sa viažu na bielkoviny, dosiahnu vo väčšom objeme extracelulárnej tekutiny nižšie koncentrácie ako u väčších detí a dospelých. Pri dehydratáciach, ktoré vznikajú u týchto detí veľmi rýchlo, sa môže koncentrácia podávaného liečiva náhle zvýšiť pre znížený objem rozpúšťadla a dosiahnuť aj toxické hodnoty.

Metabolizmus liečiva. Centrálnu úlohu v metabolizme liečiv má pečeň, ktorá ich metabolizuje oxidačnými a redukčnými procesmi, čím vznikajú aktívne alebo inaktívne pečeňové metabolity. Metabolizmus liečiv v pečeni prebieha jednak za účasti cytochrómu P450 (oxydo-redukčné reakcie), jednak konjugáciou (s kyselinou glukuronovou, sírovou a inými). U novorodencov (najmä u nedonosených) je znížená aktivita enzýmov cytochrómu P450, a to hlavne konjugáčnych enzýmov. Schopnosť metabolizovať liek konjugáciou (na kg telesnej hmotnosti) sa u detí dosahuje až v 3. - 4. roku života (intoxikácia choramfenikolom – tzv. šedý syndróm u novorodencov bol

dôsledkom neschopnosti pečene metabolizovať chloramfenikol glukuronidáciou). Po prvom mesiaci začínajú enzýmy rýchlo vyzrievať. Okrem kvantitatívnych zmien sú v novorodeneckom veku niektoré enzýmové systémy aj funkčne nezrelé, čo môže predlžovať polčas liečiva (syntophylin) a môže dochádzať k tvorbe iných metabolitov ako v neskoršom veku. Pretože novorodenec má zníženú schopnosť metabolizovať liečivá, má mnoho liečiv podávaných deťom tejto vekovej kategórie nižší clearance a dlhší biologický polčas. Ak sa neupraví dávkovacie režimy liečiv, ktoré sa metabolizujú pečeňou, nezrelosť enzymatických systémov zvyšuje u novorodencov riziko výskytu nežiaducich účinkov. Niektoré liečivá, podávané matke pred pôrodom, môžu urýchliť vyzrievanie fetálnych pečenečných enzýmov (napr. stimulujúci vliv phenobarbitalu), čím sa schopnosť novorodenca metabolizovať liečivo zvyšuje. Preto terapeutický efekt liečiva aj jeho plazmatické hladiny budú nižšie ako sa očakávajú pri podaní v bežných dávkach pre novorodencov.

Stav celkovej a telesnej cirkulácie. Pre distribúciu a resorpciu liečiva je dôležitá aj celková a lokálna cirkulácia. Pri ochoreniach respiračného systému a pri poklese srdcového výdaja môže byť narušená cirkulácia a znížená periférna perfúzia, ktoré ovplyvňujú farmakokinetiku liečiva.

Permeabilita telových membrán. Novorodenci aj dojčatá majú relatívnu nedostatočnosť hematoencefalickej bariéry. Do CNS tak prenikajú mnohé liečivá, ktoré sa tam v neskoršom veku nedostanú. Prenikaniu cez hematoencefalickú bariéru napomáha hypoxia, hypoglykémia, acidóza.

1.1.3. Eliminácia

Liečivá sa z organizmu vylučujú obličkami, pečeňou, pľúcami a stolicou. Znížená vylučovacia schopnosť liečiv u novorodencov a detí s nízkou pôrodnou hmotnosťou závisí od zníženej aktivity enzýmov metabolizujúcich liečivá v pečeni a od zníženej exkretnej schopnosti obličiek. Mnohé látky (najmä antibiotiká) sa vylučujú v obličkách nielen glomerulárnou filtráciou, ale aj tubulárnou sekréciou, ktorá vyzrieva pomalšie ako funkcia glomerulov. Glomerulárna filtrácia u novorodencov je i v prepočte na telesný povrch významne nižšia než u detí starších, dozrieva až po 1. roku života. Glomerulárna filtrácia vo vzťahu k povrchu tela predstavuje u novorodenca len 30-40 % hodnôt dospelých, u detí narodených pred 34. gestačným týždňom je ešte nižšia. Postupne sa zvyšuje počas prvého týždňa, na 7. deň života je o 50 % vyššia ako prvý deň života. Do konca prvého mesiaca života dosahuje 50-60 % hodnôt dospelých.

Liečivá, ktorých vylučovanie závisí hlavne od funkcie obličiek, sú v prvých týždňoch života vylučované veľmi pomaly.

1.2. Kojenecký a detský vek

Vývoj a rast organizmu prebieha počas celého detského obdobia, čo spôsobuje rozdiely vo farmakokinetike lieku v detskom organizme. Čím je dieťa mladšie, tým je rast a vývoj intenzívnejší a v závislosti od toho je odlišná aj reakcia na liečivá. Terapeutické katastrofy sa nevyskytujú len v novorodeneckom období (poškodenie chrupu po tetracyklínoch, gray baby syndróm po užívaní chloramfenikolu-spôsobený redukciami aktivity glukuronyltransferázy a tým jeho kumuláciou v organizme, hemolytická anémia po podávaní vitamínu K...). Tkanivá detského organizmu odpovedajú na podané liečivo častokrát iným spôsobom ako tkanivá dospelého jedinca. Deti sa vyznačujú individuálnou variabilitou v citlivosti na liečivá. Niektoré deti potrebujú podstatne vyššie, iné naopak nižšie dávky lieku ako iné deti tej istej hmotnosti a rovnakého veku na dosiahnutie terapeutického účinku. Tieto rozdiely sa môžu prejavovať rezistenciou alebo naopak vysokou vnímavosťou na podané liečivo.

U novorodencov a kojených detí treba počítať aj s prechodom liečiv do materského mlieka. Dostávajú sa tam lieky, ktoré sú rozpustné v tukoch alebo majú charakter slabých zásad a lieky s nižšou molekulovou hmotnosťou.

1.2.1. Resorpcia

U kojencov pretrvávajú spomalené vyprázdňovanie žalúdka a črevná peristaltika, hodnôt dospelých dosahuje okolo 6. mesiaca života. Žalúdočná kyselina dosahuje hodnôt dospelých až v 3. roku života. Pretrvávajú teda rýchla resorpcia penicilínu a jeho derivátov. Naopak viazne resorpcia liekov, ktoré potrebujú kyslé pH v žalúdku (fenobarbitalové deriváty). Aktivita pankreatických enzýmov dosahuje vyššie hodnoty až koncom prvého roka života, kolonizácia gastrointestinálneho traktu sa ukončuje v 3. roku. Mnohé ochorenia ovplyvňujú resorpciu podaných liečiv. Hnačky znižujú vstrebávanie, malabsorpcie narušujú resorpciu liekov a vitamínov rozpustných v tukoch. U kojencov pretrvávajú zvýšená perkutánna absorpcia.

1.2.2. Distribúcia

Kojenci (aj nedonosené deti) majú oproti donoseným novorodencom menší podiel tukov v tele. V tkanivách, kde sa u väčších detí tvoria vysoké koncentrácie liposolubilných liečiv, sú u kojencov tieto liečivá len v malých množstvách.

Väzba liečiv na sérové bielkoviny je znížená aj v detskom veku, znížená koncentrácia plazmatických bielkovín pretrváva až do puberty. Tá istá dávka liečiva sa môže prejavovať vyšším podielom voľnej neviazanej frakcie a tým rýchlejšim a silnejším účinkom alebo vedľajšími a toxickými účinkami. Znížená väzbová schopnosť sérových bielkovín sa môže výraznejšie prejavovať pri ochoreniach spojených s hypoproteinémiou a hypoalbuminémiou (ochorenia pečene, malabsorpcia, nefrotický syndróm, vrodené poruchy metabolizmu aminokyselín). Objem telovej vody na hodnoty dospelých klesá len pomaly. Dojčatá a malé deti rýchlo strácajú extracelulárnu tekutinu. Straty sú časté pri dyspepsii, hypertermii, dehydratácia vzniká veľmi rýchlo.

1.2.3. Metabolizmus

Enzymatické systémy pečene dozrievajú postupne. Acetylácia, glukuronidácia a konjugácia dosahujú aktivitu dospelých v 6. mesiaci života, alkoholdehydrogenáza až v 5. roku života. Pečeň dojčatá je relatívne veľká, tvorí asi 4 % telesnej hmotnosti (dospelého len 2 %). Preto sa po dozretí enzymatických systémov pečene uplatní jej relatívne veľká hmotnosť, ktorá patrí medzi dôležité faktory rýchlej eliminácie liečiva u batoliat a detí predškolského veku v porovnaní s dospelými. Pre distribúciu liečiva je rozhodujúci aj jeho pečenný clearance, najmä extrakcia časti liečiva pri prvej cirkulácii cez pečeň po rezorpcii z gastrointestinálneho traktu. Niektoré lieky (analgetiká, betablokátory...) sa počas prvej cirkulácie pečennou extrahujú vo vysokom stupni, ale ich extrakcia má prahový charakter. Po dosiahnutí tohto prahu sa koncentrácia liečiva v sére a v tkanivách prudko zvyšuje, čo môže spôsobiť nežiaduce účinky. Pečenný prah sa líši v rôznych

vekových obdobiach.

1.2.4. Eliminácia

Renálna eliminačná funkcia stúpa s vekom. Glomerulárna filtrácia a tubulárna sekrécia dosahujú hodnoty dospelých okolo 6. mesiaca života. (Eliminačný polčas teofylínu je: 30 hodín u predčasne narodeného dieťaťa, 14 hod. u novorodenca, 4,6 hodiny u 6-11 mesačného kojenca a 3,4 hodiny u 1-4 ročného dieťaťa.)

1.3. Puberta

Puberta je obdobie zrýchleného rastu, komplexom somatických, funkčných a psychických zmien a celkovou prestavbou organizmu, ktorá vedie k dospelému jedincovi, schopnému reprodukcie. V tomto období sú typické zmeny sekrécie mnohých žliaz s vnútorným vylučovaním. Nastávajú zmeny v zložení organizmu. Znižuje sa objem telovej vody, zvyšuje sekrécia pohlavných hormónov, zmnožuje sa tukové tkanivo. Vzostup sekrécie androgénov u chlapcov zvyšuje aktivitu oxidázového systému cytochrómu P 450 (urýchli sa vylučovanie teofylínových derivátov z organizmu).

2. FARMAKOGENETICKÉ FAKTORY

V metabolizme liečiv má úlohu aj genetický polymorfizmus, čo tiež ovplyvňuje farmakokinetiku liečiv.

Príklady genetického polymorfizmu v metabolizme liečiv:

<i>defekt</i>	<i>liečivo</i>	<i>klinické dôsledky</i>
hydrolýza (pseudocholinesteráza)	sukcinylcholín	predĺžené apnoe u novorodencov
oxidácia	bufuralol	exacerbácia beta-blokády, nauzea
oxidácia	debrisoquin	ortostatická hypotenzia
oxidácia	etanol	návaly krvi do tváre, kardiovaskul. symp-
tómy		
oxidácia	mefenytolín	toxická ataxia, sedácia
oxidácia	sparteín	oxytocinové prejavy-ejekcia mlieka, kontrakcie uteru
oxidácia		kardiotoxicita
N-acetylácia	tolbutamid	syndrom podobný lupus erythematosus
N-acetylácia	hydralazín	periférna neuropatia
hydroxylácia	izoniazid	zvýšený antikoagulačný efekt
	warfarín	

Farmakogenetické faktory sú zodpovedné napr. za zvýšenú citlivosť receptorov k liekom (útlm dychového centra morfinom), zníženie prahu pre vznik kŕčov po podávaní antihistaminík (s nutnou úpravou dávkovania u detí), hyperergné reakcie po sedatívach a hypnotikách (excitácia, kŕče) apod.

3. SPÔSOBY PODANIA LIEKOV A COMPLIANCE

Skutočne užité dávky a tým aj efekt liečby závisí aj od liekovej formy vyrobeného liečiva a spôsobu jeho podania. Pre detských pacientov treba voliť čo najpraktickejšie liekové formy a čo najpohodlnejšie dávkovacie schémy. Existujú napr. určité odporúčenia, od akého veku je možné dieťaťu možno podať tablety, dražé, suspenziu.

V liečbe detských pacientov treba rešpektovať osobitosti dieťaťa, jeho denný aj dávkovací režim. Pri voľbe liečebných schém myslieť aj na možné liekové interakcie s potravou a voľne pre-

dajnými liekmi. Výraz compliance ovšem znamená aj dobrú spoluprácu rodičov pri podávaní liekov (dodržovanie dávok, intervalov podávania, príslušné kontroly v termínoch podľa dohody s lekárom). U väčších školských detí a dorastu je často liečba celkom závislá na ich spolupráci. V pediatrii bohužiaľ nie je vzácna non-compliance, tj. nerešpektovanie hore uvedených pravidiel. Nie je napr. vzácné, že dorastenci prestanú užívať imunosupresíva po transplantácii obličiek s následkom odhojenia štepu!

4. ROZDIELNE PREJAVY OCHORENÍ A ROZDIELNA REAKTIVITA NA NO- XU

4.1. Vplyv ochorení na farmakoterapiu detí

Na farmakoterapiu pediatrických pacientov majú vplyv aj sprievodné ochorenia, ktoré menia farmakokinetiku liečiv.

ochorenie	liečivo	efekt
ikterus novorodencov	sulfonamidy	jadrový ikterus vytesnením väzby bilirubínu na albumín
dysfunkcia obličiek	aminoglykozidy	predĺžený polčas
dysfunkcia pečene	digoxín	predĺžený polčas
hypoalbuminémia	teofylín	predĺžený polčas
dehydratácia	fenytoín	zvýšená voľná frakcia
edém, ascites	aminoglykozidy	znížený distribučný objem
zlyhanie činnosti srdca	aminoglykozidy	zvýšený distribučný objem
	teofylín	znížený klírens
veľké popáleniny	aminoglykozidy	zvýšený klírens
cystická fibróza	aminoglykozidy	zvýšený klírens
imunodeficientné stavy	hormóny	odlišná reakcia na liečbu ochorenia
		zásah do endokrinného vývoja organizmu

4. 2. Interakcie liečiv

Súčasné podávanie viacerých liečiv tomu istému dieťaťu môže modifikovať účinky jednotlivých zložiek terapie. Interakcie sa môžu vyskytovať na rôznych úrovniach účinku liečiva od jeho resorpcie až po efekt na úrovni receptorov. Výsledkom interakcie je často nepredvídateľný klinický účinok alebo nežiaduce až toxické účinky liečiva. Interakcie môžu nastať už v príprave na podávanie liečiva (zmiešanie viacerých liekov v injekčnej striekačke, infúznej fľaši...). Liečivá navzájom ovplyvňujú svoju resorpciu z miesta podania (miesto vpichu, tráviaci systém, koža, inhalácia), väzbu na bielkoviny, afinitu k enzýmom pri svojom metabolizme, vylučovanie v obličkách, žlči, gastrointestinálnom trakte, väz-

bu na špecifické bunkové receptory. Farmakodynamické a farmakokinetické interakcie sa dajú predpokladať, keď účinok jedného liečiva blokuje alebo potencuje účinok iného, súčasne podávaného medikamentu. Dnes existuje viacero tabuliek, ktoré upozorňujú na túto problematiku.

4.3. Vedľajšie a nežiaduce účinky liečiv

Každý medikamentózný zásah do organizmu je farmakoterapeutickým rizikom, ktoré sa prejavuje vznikom vedľajších alebo nežiaducich účinkov liečiv. Špecifita detského veku zvyšuje riziko vzniku nežiaducich vedľajších účinkov. V prospektívnej štúdii až 30 % novorodencov malo nežiaduce účinky liečiv, z nich 25 % predl-

žovalo hospitalizáciu. Vedľajší účinok znamená, že podávanie liekov má nejaké neobvyklé prejavy, ktoré ale organizmus nepoškodzujú (napr. po perorálnom podaní železa sa často objavuje tmavá stolica, redšie sú stolice po podaní mykofenolátu, po aplikácii očkovacej látky má dieťa bolesť v mieste vpichu a zvýšenú teplotu, po podaní niektorých liekov sa objavuje zmena farby moča či jeho výrazný zápach). Naproti tomu nežiaducim efektom je reakcia po podaní lieku, ktorá viac alebo menej môže viesť k menším alebo väčším či dokonca závažným komplikáciám. Niektoré tieto nežiaduce reakcie môžu byť veľmi výrazné (severe adverse effects) alebo dokonca fatálne.

4.4. Individuálne rozdiely v dávke liečiva

Aj v prípade, že sa dávkovanie liečiva prispôbuje veku, hmotnosti, povrchu tela a štádiu zrelosti, môže dôjsť k prekvapivej klinickej reakcii na liečivo. Liečivo nemusí dosiahnuť terapeutické koncentrácie v krvi a tkanivách, alebo naopak sa môžu objaviť nežiaduce komplikácie z vysokej koncentrácie liečiva alebo zo vzniku metabolitov, ktoré by sa v tejto vekovej kategórii nemali už objaviť. Príčinou môžu byť farmakogenetické vplyvy, výživa, iné súčasne pôsobiace endogénne alebo exogénne vplyvy. Pri dávkovaní treba zvažovať aj súčasné chronické ochorenia dieťaťa. V pediatrii by sa mala dodržiavať zásada prispôbovania dávky liečiva klinickej odpovedi dieťaťa a podľa možnosti ju kvantifikovať (diuréza po furosemide, pokles krvného tlaku po antihypertenziách...). Dávkovanie liečiv odporúčané výrobcom nesmie byť strnulou schémou, treba ho pružne prispôbiť reakcii a celkovému stavu dieťaťa. Dnes už nie je problémom sledovanie plazmatických koncentrácií niektorých liečiv alebo ich metabolitov, u niektorých liekov sa dnes bez toho nedá zaobiť (imunosupresíva po orgánových transplantáciách, antibiotiká na jednotkách intenzívnej starostlivosti, antiepileptiká pri záchvatovitých ochoreniach...).

5. Dávkovanie liekov v pediatrii

Aj napriek pokrokom vo farmakológii sa stále vyskytujú terapeutické chyby u detí. Liečivá, ktoré

sú u dospelých netoxické, môžu ťažko poškodiť plod alebo dieťa. Spektrum vedľajších a toxických účinkov je u detí odlišné a vyskytuje sa častejšie. Dieťa reaguje odlišne ako dospelý na mnohé lieky. Reakcia závisí od stupňa vývoja dieťaťa, jeho veku, výšky, hmotnosti, ochorenia. S ohľadom na rozdiely vo farmakokinetike novorodencov a menších detí nie je vhodné redukovat dávky liečiv podľa veku alebo telesnej hmotnosti; tento prepočet je často neuváženým zjednodušením, ktoré môže spôsobiť nežiaduce účinky. Chýbajú často doporučené postupy (guidelines) pre detskú populáciu, preto sa stále vyskytujú chyby v dávkovaní, čo môže viesť k ťažkým, občas až fatálnym komplikáciám u malých pacientov. Nie je prípustené ordinovať deťom znížené dávky podľa dávkovacích schém pre dospelých.

Dôležitý je i fakt, že farmaceutické firmy sa často vyhýbajú testovaniu liekov u detí v rámci klinických štúdií. Aj keď je logické, že liek bude účinný aj u detí, objaví sa v príbalovom letáku informácia „u detí sa nedoporučuje“. Napriek tomu pediatrii takéto doporučenia často nerešpektujú a takéto lieky ordinujú, ale rodičom sa musí vysvetliť, prečo nie je rešpektované doporučenie firmy. V rámci EU je veľká snaha donútiť firmy vykonávať klinické testy i u detí.

Po vstupe ČR a SR do EU se môžeme riadiť obecnými princípmi, doporučovanými pri farmakoterapii u detí. To najdôležitejšie, čo sa zmenilo, je veková hranica, od ktorej je možné podávať lieky deťom ako dospelým, a to je teraz nie 15 let, ale 12 let!

V pediatrickej praxi sa najčastejšie používajú prepočty podľa nasledujúcej schémy, ak presné dávkovanie pre jednotlivé vekové obdobia neuvádza výrobca:

$$\text{dávka pre dieťa} = \frac{\text{dávka u dospelého} \times \text{povrch dieťaťa v m}^2}{\text{povrch dospelého v m}^2 \quad (1,73)}$$

pričom sa povrch tela dieťaťa v m² určí pomocou nomogramov podľa telesnej výšky a hmotnosti dieťaťa

Telesná hmotnosť (kg)	vek dieťaťa	povrch tela	% dávky pre dospelého (m ²)
3	novorodenec	0,2	12
6	3 mesiace	0,3	18
10	1 rok	0,45	28
20	5,5 roka	0,8	48
30	9 rokov	1,0	60
40	12 rokov	1,3	78
50	14 rokov	1,5	90
60	16-18 rokov	1,7	102

(Silver et al., 1983)

Skutočné dávky liečiva, ktoré sa dostávajú do organizmu, závisia od liekovej formy. Mnohé lieky sa pre deti pripravujú v tekutej forme. Suspenzie obsahujú nerozpustené čiastočky liečiva, ktoré treba pred každým použitím pretrepať. Ak sa to zabúda, prvé dávky obsahujú menej liečiva ako posledné, plazmatické hladiny a tým aj terapeutický efekt sú na začiatku liečby nízke a neskôr v priebehu terapie sa môže vyskytnúť neočakávaný vedľajší účinok. Nerovnomerné rozptýlenie čiaštočiek suspenzie je častou príčinou neúčinnosti alebo toxicity liečiva najmä u detí, ktoré užívajú fenytoín.

ZÁVER

Chyby v dávkovaní liečiv u detí sú spôsobené najčastejšie:

- odvodzovanie a zavádzanie dávok podľa výskumov dospeljej populácie
- nedostatok prístupných pediatrických liekových foriem
- nežiaduca koncentrácia medikamentov (malé dávky v mikrogramoch/kg hmotnosti napr. atropín, digoxín, prostaglandíny...)
- chyby v prepočítavaní dávok (častý prepočet miligramov na kg hmotnosti,
- hypertonické perorálne produkty a intravenózne roztoky (fenytoín, fenobarbital, digoxín...)
- limitácia príjmu tekutín (intravenózne erytromycín)
- neoznačené a nežiaduce ingrediencie (benzylalkohol)
- etické bariéry (klinický stav pacienta)

LITERATÚRA

Bakoš, E. 2004: Chirurgia, učebné texty FSV a ZUKF Nitra, 96 s.
Berlin, C. M. jr 1997: Advances in pediatric phar-

macology and toxicology. *Pediatr*, 44, s. 545-574

Đurišová, A., Kriška, M. 2001: Farmakokinetika liečiv u novorodencov a malých detí. *Čs. pediatr*, 56, s. 137-142

Đurišová, A. 2002: Zásady farmakoterapie v detskom veku. In: Kriška, M. a kol. *Memorix klinickej farmakológie*. SAP, s. 145-154

Đurišová, A., Kriška M. 2003: Lieky a laktácia. *Čes.-slov. Pediatr.*, 58, 10, s. 649-652.

Đurišová, A. 2003: Liekové interakcie u detí. In: Magulová, L., Božeková, L., Kriška, M. a kol.: *Interakcie liečiv v klinickej praxi*. SAP, Bratislava, s. 42-51.

Đurišová, A. 2004: Antimikrobiálna chemoterapia v neonatológii. *Acta Chemother.*, 13, 2-3, s. 77- 80.

Đurišová, A. 2004: Zlyhanie farmakoterapie v detskom veku. *Čes.-slov. pediatr.*, 59, 11, s. 589-594.

Katzung, B. G. et al. 1994: Základní a klinická farmakologie. Nakladatelství a vydavatelství H&H Jinočany, 1072 s.

Kriška, M. a kol. 2002: Memorix klinickej farmakológie. SAP, 879 s.

Kriška, M., Đurišová, A. 2003: Rizikové liečivá. In: Magulová L., Božeková L., Kriška, M. a kol.: *Interakcie liečiv v klinickej praxi*. SAP, Bratislava, s. 37-41.

Loebstein, R., Koren, G. 1998: Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring in neonates and children. *Pediatr. rev*, 19, s. 423-428.

Magulová, L., Trnovec, T. 2000: Farmakokinetické interakcie liečiv. *Pharma Journal*, 10, s. 130-32.

Magulová, L., Kriška, M. 2002: Liekové interakcie. In: Kriška, M. a kol.: *Memorix klinickej farmakológie*. SAP, s. 169-179.

Niederhauser, V. P. 1997: Prescribing for children: Tissues in pediatric pharmacology. *Nurse-*

Pract, 22, s. 16-26.

Reinhardt, D. (Hrsg.) 2004: Therapie der Krankheiten im Kindes-und Jugendalter, 7. Auflage, Springer,

Webové stránky venované uvedenej problematike:

<http://www.bcpm.be/dosc/AC%202005%20Programme-05-01-15.18.draft.pdf>

<http://www.actmagazine.com/appliedclinicaltrials/articleDetail.jsp?id=80205>Príklady dávkovania liekov u detí x dospelých:

http://www.tag-der-gesundheitsforschung.de/dateien/tuebingen_osswald1.pdf

Oto Masár a Ján Murgaš
masar@fnnitra.sk