

Specifika metabolismu léčiv v dětském věku

Petra Matalová, Michal Buchta

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Nejvýznamnější vývojové změny farmakokinetiky se týkají clearance léčiv, která se odvíjí primárně od funkčnosti jaterních a renálních eliminačních cest.

Kvantitativně nejvýznamnější hepatální eliminační cestou I. fáze metabolismu je enzymatická rodina cytochromu P450 (CYP). Aktivita jeho nejdůležitější formy, CYP3A4 je u plodu a novorozenců velice malá, mezi 6.–12. měsícem věku však dosahuje již 50 % hodnot dospělého. Katalytická aktivita CYP2D6 je ve fetálních játrech asi 1 % aktivity u dospělého, u novorozenců do jednoho měsíce je zhruba 30 % a u dětí do 5 let zhruba 70 %. U CYP2C9 je do 5. měsíce věku aktivita asi 50 %, poté se již blíží aktivitě dospělých.

Ontogenetické změny II. fáze metabolismu jsou zatím prostudovány méně. U novorozenců se na konjugčních reakcích podílí ze dvou třetin sulfotransferázy, zatímco UDP-glukuronosyltransferázy zhruba z jedné třetiny. S rostoucím věkem se jejich podíl na metabolismu obrací. Jaterní eliminace léčiv může být ovlivněna také transportními proteiny, například P-glykoproteinem, o jejichž ontogenezi je toho známo jen velmi málo.

Extrahepatální metabolismus je zastoupen především enzymy tenkého střeva a plic. O jejich vývojových změnách nejsou však dostupná téměř žádná data.

Nezralost enzymatických systémů může být příčinou specifických nežádoucích účinků léčiv u dětí. Pro adekvátní a zároveň bezpečné dávkování léčiv je nutné zohlednit ontogenetické změny jednotlivých enzymatických systémů v závislosti na stáří dítěte.

Klíčová slova: farmakokinetika, děti, léčiva, metabolismus.

Specifics of Metabolism in Children

The most significant developmental changes in pharmacokinetics relate to drug clearance, which is based primarily on the functionality of the hepatic and renal elimination pathways.

Quantitatively, the most important hepatic elimination pathway of phase I metabolism is the cytochrome P450 (CYP) enzymatic family. The activity of its most important form, CYP3A4, is very low in foetus and newborns, but between 6 and 12 months of age it already reaches 50% of adult values. The catalytic activity of CYP2D6 in the foetal liver is about 1% of the activity in adults, in newborns up to one month it is about 30% and in children up to 5 years about 70%. In CYP2C9, the activity is about 50% by the age of 5 months, after which it is close to the activity of adults.

Ontogenetic changes of phase II of metabolism are less known so far. In neonates, two-thirds of sulfotransferase is involved in conjugation reactions, whereas UDP-glucuronosyltransferase accounts for about one-third. With increasing age, their share in metabolism is reversed. Hepatic elimination of drugs may also be affected by transport proteins, such as P-glycoprotein, of which very little is known about ontogenesis.

Extrahepatic metabolism is mainly represented by enzymes of the small intestine and lungs. However, almost no data is available on their developmental changes.

The immaturity of enzymatic systems can cause specific side effects of drugs in children. For adequate and at the same time safe dosing of drugs, it is necessary to consider the ontogenetic changes of individual enzymatic systems depending on the age of the child.

Key words: pharmacokinetics, children, drugs, metabolism.