

kapacity NAT2 bylo při užívání isoniazidu spojeno s vysokým rizikem hepato- a neurotoxicity u dětí (41). Polymorfismus NAT2 je také spojován s různou mírou senzitivity na inzulin a rizikem rozvoje inzulínové rezistence u pomalých metabolizátorů (42). U těchto dětí bylo zjištěno také zvýšené riziko vzniku akutní lymfoblastické leukemie (43, 44).

Extrahepatální metabolismus

Enzymy metabolizující léčiva se vyskytují také v tenkém střevě, ledvinách, plicích a kůži. O ontogenezi extrahepatálních forem CYP je k dispozici jen velmi málo informací. Jako nejvýznamnější se jeví možnost biotransformace léčiv ve střevní stěně enzymy CYP3A4 a 3A5. Studie provedená u dětí od narození do 18 let ukázala, že u 50 % dětí do 6 měsíců není podrodina CYP3A v tenkém střevě exprimována (45). Data o metabolismu v kůži, ledvinách a plicích u dětské populace chybí. Snad s výjimkou metabolismu benzo(a)pyrenů v plicní tkáni formou CYP1A1/2 je u dětí význam extrahepatálního metabolismu léčiv pravděpodobně zanedbatelný. Naopak forma CYP1B1, lokalizovaná extrahepatálně, má zásadní fyziologický význam, jelikož se podílí na biosyntéze steroidů a retinolů (46).

Nežádoucí účinky léčiv spojené se specifiky biotransformace u dětí

Gray baby syndrom

Po podání chloramfenikolu novorozencům, zejména předčasně narozeným (před 37. gestačním týdnem), byl pozorován rozvoj abdominální distenze, zvracení, hypotermie, cyanózy, kernikteru a kardiovaskulární instability. Vazomotorický kolaps, který zapříčiňuje skvrnitost kůže a její popelavě šedé zbarvení, vedl k označení gray syndrom (38).

Expres UGT enzymů je ve fetálních játrech v jednotkách procent úrovně dospělého, u novorozenců jejich exprese vzrůstá k desítkám procent a hodnot dospělého dosahují ve věku 2 měsíců až 4 let. Nezralý enzymatický komplex vede při podání chloramfenikolu k jeho kumulaci v oběhu a vysokým sérovým hladinám. Molekula chloramfenikolu pak vytěšňuje nekonjugovaný bilirubin z albuminu, což vede ke kernikteru (39, 40).

Toxicita SSRI u novorozenců

V důsledku podávání antidepresiv ze skupiny SSRI těhotným ženám může být někdy u novorozenců pozorována jejich toxicita a abstinční příznaky v důsledku hyperserotonogenního stavu. Ten je zapříčiněn nezralostí CYP2D6 a CYP3A4 ve fetálním i novorozeneckém věku, které metabolizují nejběžnější SSRI (47).

K abstinčnímu syndromu se nejběžněji řadí tremor, neklid, zvýšený svalový tonus, výraznější pláč, poruchy spánku a poruchy příjmu potravy. Odeznívá do 5 dnů od narození. Serotoninová toxicita je zapříčiněna zvýšenou koncentrací serotoninu v CNS dítěte, kde vyvolává metabolické poruchy včetně hypoglykemie, zvracení, zvýšenou rigiditu, poruchy regulace teploty a křeče (48).

Sedativní účinky benzodiazepinů v mateřském mléce

Benzodiazepiny užívané matkou přestupují ve větší či menší míře do mateřského mléka.

Vlivem nezralosti a polymorfismu enzymů CYP2C a CYP3A4 dochází k hromadění benzodiazepinů v organismu dítěte a způsobují letargii, sedaci, nedostatečné přísátí k prsu, ochablost a neadekvátní odpověď na podněty (49). Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány především při užívání diazepam, klonazepam a alprazolamu. Ostatní benzodiazepiny jsou však alespoň při užívání nízkých dávek považovány za bezpečné (50).

Hepatotoxicita antikonvulziv

Jedním z nejčastějších idiosynkrastických nežádoucích účinků léčiv je hepatotoxicita. Je také jedním z nejobávanějších nežádoucích účinků antikonvulziv u dětí, především fenytoinu, karbamazepinu a valproátu. Valproát může před svou mitochondriální oxidací podléhat biotransformaci prostřednictvím CYP2C9 a CYP2A6 na toxický metabolit, který snižuje viabilitu hepatocytů a množství glutationu. Právě enzymatická kapacita CYP2C9 je nejvyšší po narození a s věkem klesá (51). Hepatotoxicita karbamazepinu a fenytoinu je většinou pozorována v kombinované terapii antikonvulziv a je způsobena vyššími hladinami toxických metabolitů. U dětí se však vyskytuje vzácně (52).

Propofolový infuzní syndrom

Jedná se o soubor příznaků indukovaných podáním vysokých dávek injekčního celkového

anestetika propofolu v infuzní terapii. Mezi nejčastější příznaky patří metabolická acidóza, rhabdomyolýza, hyperkalémie, hepatomegalie, selhání ledvin, hyperlipidémie, srdeční arytmie Brugada typu a rychle progredující srdeční selhání (53).

Mechanismus vzniku tohoto syndromu není zcela objasněn, stejně jako důvod vyšší citlivosti dětí k jeho vzniku. Ze současných poznatků vyplývá, že propofol je strukturálně podobný koenzymu Q a díky tomu interferuje s elektronovým tokem na cytochromu C. Kromě toho inhibuje oxidaci mastných kyselin, jejichž hladina se zvyšuje v plazmě. To je způsobeno inhibicí karnitinpalmitoyltransferázy I a II. Ve vysokých dávkách propofol rozpojuje mitochondriální dýchací řetězec přímou inhibicí specifické ATPázy, jež vede ke snížení syntézy ATP, buněčné hypoxii a metabolické acidóze. Riziko vzniku syndromu se zvyšuje s dávkou a dobou podávání. Rizikové dávky jsou pravděpodobně nad 4 mg/kg/hod (54).

Nežádoucí účinky pomocných látek

K optimalizaci farmaceutických vlastností jsou do většiny léčivých přípravků kromě samotné účinné látky přidávány také látky pomocné, jako jsou rozpouštědla, povrchově aktivní látky, konzervační činidla, barviva, sladidla nebo nosiče. Tyto látky však mohou také podléhat biotransformaci, během které může docházet k patologickým dějům podmiňujícím poškození zdraví dětí.

Mezi nejznámější pomocné látky, které jsou spojovány s alterací zdraví u dětí, patří propylen glykol, diethylen glykol, etanol, polysorbát a benzylalkohol.

Diethylen glykol byl používán jako rozpouštědlo sulfonamidů a paracetamolu. Užití těchto přípravků vedlo k desítkám úmrtí. Diethylen glykol je v játrech metabolizován na svůj konečný produkt kyselinu 2-hydroxyethoxyoctovou, která je nefro- a neurotoxická (55). První fází toxicity je rozvoj GIT příznaků s rozvojem metabolické acidózy a alterace vědomí. Při prohloubení toxicity se přidávají známky renálního poškození s oligurií až anurií, které může vést bez adekvátní léčby k úmrtí. Při poslední fázi se rozvíjí neurologické deficity, plegie až kóma (56).

Polysorbát PS20 a PS80 je nejčastěji používanou povrchově aktivní látkou různých lékových forem. V 80. letech byl polysorbát použit jako pomocná látka u intravenózního vitamínu E. Při