podání předčasně narozeným novorozencům způsoboval závažnou trombocytopenii, jaterní a renální selhání, hepatomegalii, ascites a četná úmrtí v důsledku kardiogenního šoku. K tomu docházelo v důsledku neadekvátních dávek PS20 a PS80 v přípravku a předávkováním zapříčiněným nezralostí jaterních enzymů a kumulací polysorbátu v organismu dítěte. Na základě těchto zkušeností byl kolektivem švýcarských autorů navržen tzv. bezpečnostní faktor (Progressive Pediatric Safety Factor), což je koeficient, pomocí kterého lze vypočítat maximální dávky polysorbátu pro daný věk dítěte při jeho použití jako pomocné látky v léčivých přípravcích (57).

Benzylalkohol byl využíván jako pomocná bakteriostatická látka. Jeho podání u předčasně narozených novorozenců vedlo k metabolické acidóze, progresivní bradykardii, gaspingu a následné smrti. Meziproduktem benzylalkoholu je toxická kyselina benzoová, která vzniká po reakci s alkoholdehydrogenázou. Konečným produktem je pak bezpečná kyselina hippurová. Nezralý enzymatický systém u předčasně narozených novorozenců (butyrát-CoA ligaza) vede k akumulaci kyseliny benzoové v oběhu a její toxicitě (58).

Etanol i propylenglykol jsou současně metabolizovány nezralou alkoholdehydrogenázou, což vede při neadekvátním dávkování k patologické biotransformaci a kumulaci těchto látek v organismu. Snížená clearance těchto látek u novorozenců vede ke kardiálním, renálním a respiračním nežádoucím účinkům. Opatrnosti je třeba při podávání léčiv, která obsahují etanol a propylenglykol jako pomocné látky. Mezi běžná léčiva, ve kterých jsou obě tyto látky obsaženy, patří Stoptussin, Tussin, Epanutin či Euphangin (58).

Vliv metabolismu léčiv na jejich dávkování u dětí

Výše zmíněné vývojové změny v metabolismu xenobiotik mají význam i pro dávkování léků v klinické praxi. Úroveň maturace enzymů je nejdůležitějším faktorem determinujícím rychlost metabolismu léčiv u malých dětí. Po ukončení procesu zrání mají hlavní vliv na clearance léčiv změny v intrahepatální cirkulaci, hepatální transportní systémy a metabolická kapacita jater. Jedinečný vývojový vzorec každého enzymu a proměnlivé tempo tohoto vývoje prakticky znemožňují vytvoření jednoduchých obecných postupů pro dávkování léčiv u dětí. Přesto se v klinické praxi lze řídit určitým dávkovacím schématem založeným především na věku dítěte. Názorně ho shrnuje obrázek 2.

U novorozenců a kojenců do 2 měsíců by měly být počáteční dávky léčiv co nejnižší vzhledem k jejich prolongovanému eliminačnímu poločasu. Úprava dávkování by měla být založena na léčebné odpovědi a na terapeutickém monitorování léku. To je založeno na pravidelném monitorování plazmatické hladiny účinné látky a stanovení optimálního dávkování a dávkovacího intervalu léku při nejnižší terapeuticky účinné dávce léku.

Ve věku 2–6 měsíců lze použít obecná dávkovací pravidla založená na tělesné hmotnosti dítěte. Aktivita většiny jaterních enzymů se v tomto věku blíží aktivitě a enzymatické kapacitě dospělého, a tudíž i eliminační poločas většiny běžně užívaných léčiv blíží úrovni dospělého věku. Dávka se tedy vypočítá jako násobek doporučené dávky pro dospělé a poměru hmotnosti dítěte ku hmotnosti dospělého.

Po 6. měsíci je dávkování možné s přepočtem z dávky pro dospělého na povrch těla dítěte. Doporučená dávka se vypočítá jako násobek doporučené dávky pro dospělé a poměru povrchu těla dítěte ku povrchu těla dospělého. Výjimku tvoří pouze léčiva, která jsou metabolizována pomocí CYP2D6 a UGT. Míra clearance prostřednictvím těchto enzymů vykazuje u dětí větší korelaci s tělesnou hmotností než povrchem těla. Dávkování morfinu, kodeinu, dextromethorfanu, atomoxetinu, ondansetronu a dalších by tedy mělo být normalizováno na tělesnou hmotnost dítěte (59).

U dětí starších 2 let je naopak většinou rychlejší metabolizace léčiv a vyšší aktivita enzymů než u dospělých. To má za následek rychlejší absorpci i clearance léčiv. Doporučené je tedy u těchto dětí podávání menších dávek v častějších intervalech a pokud je to možné, tak terapeutické monitorování pomocí měření plazmatických koncentrací (60).

Závěr

Současná úroveň vědeckého poznání farmakokinetiky u dětí, jakkoli je vysoká, stále zaostává za úrovní znalostí využívanou při farmakoterapii u dospělých. Problematika ontogeneze enzymatických systémů, odlišností ve farmakokinetice a biotransformaci jednotlivých léčiv u dětí je navíc značně obsáhlá. Pochopení této problematiky a uvědomění si rozdílů mezi dítětem a dospělým je důležité jak pro správný management adekvátní a účelné farmakoterapie, tak i pro předcházení závažným nežádoucím účinkům.

Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL LF_2020_009.

LITERATURA

1. Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
2. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Clin Pharmacol 2018; 58 Suppl 10: S10–S25.
3. Murry DJ, Crom WR, Reddick WE, Bhargava R, Evans WE. Liver volume as a determinant of drug clearance in children and adolescents. Drug Metab Dispos. 1995. 23: 1110–1116.
4. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev. 2003; 55(5): 667–686.
5. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010; 154(2): 103–116.
6. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. Cell Mol Life Sci. 2001; 58(5–6): 737–747.
7. Ring JA, Ghabrial H, Ching MS, Smallwood RA, Morgan DJ. Fetal hepatic drug elimination. Pharmacol Ther. 1999; 84: 429–445.
8. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013; 138(1): 103–141.
9. Alhersh E, Abushanab D, Al-Shaibi S, Al-Badriyeh D. Caffeine for the Treatment of Apnea in the Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Overview of Meta-Analyses. Paediatr Drugs. 2020; 22(4): 399–408.
10. Hakkola J, Pasanen M, Purkunen R, Saarikoski S, Pelkonen O, Mäenpää J, Rane A, Raunio H. Expression of xenobiotics metabolizing cytochrome P450 forms in human adult and fetal liver. Biochem Pharmacol. 1994; 48: 59–64.
11. Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. Eur J Biochem. 1998; 251(3): 893–898.
12. Kraus DM, Fischer JH, Reitz SJ, Kecskes SA, Yeh TF, McCulloch KM, Tung EC, Cwik MJ. Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. Clin Pharmacol Ther. 1993; 54(4): 351–359.
13. Blake MJ, Abdel-Rahman SM, Pearce RE, Leeder JS, Kearns GL. Effect of diet on the development of drug metabolism by cytochrome P-450 enzymes in healthy infants. Pediatr Res. 2006; 60, 717–723.
14. Gerónimo-Pardo M, Cuartero-del-Pozo AB, Jiménez-Vizuete JM, Cortiñas-Sáez M, Peyró-García R. Clarithromycin-nifedipine interaction as possible cause of vasodilatory shock. Ann Pharmacother. 2005; 39(3): 538–542.
15. De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3 A: ontogeny and drug disposition. ClinPharmacokinet. 1999; 37: 485–505.
16. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, Nemolato S, Castagnola M, Van Eyken P, Faa G, Fanos V. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology. Int J Immunopathol Pharmacol. 2014; 27(1): 5–13.
17. Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki SB, Manro JR,