

Úvod

Inhibitory protonové pumpy (proton pump inhibitors, PPI) patří mezi nejčastěji používaná léčiva u dětí. V posledních letech byl zaznamenán výrazný nárůst jejich preskripce, nejen v dospělém, ale i ve všech kategoriích dětského věku (1, 2, 3). Mezi základní indikace PPI patří onemocnění z gastroezofageálního refluxu (GERD), peptický vřed, hypersekreční stavy (např. Zollinger-Ellisonův syndrom), eozinofilní ezofagitida a eradikace infekce *Helicobacter pylori* (4, 5, 6). Navzdory prokázané účinnosti PPI přetrvávají v pediatrii oprávněné obavy týkající se jejich bezpečnosti a optimálního dávkování, a to jak u dětských pacientů obecně, tak zejména u mladších věkových skupin (novorozenci, kojenci). Tyto obavy souvisejí především s omezeným počtem schválených indikací pro nejmladší věkové skupiny, což vede k častému off-label použití, a dále s vysokou interindividuální variabilitou v odpovědi na léčbu (7, 8, 9, 10). Cílem tohoto článku je poskytnout přehled farmakologických vlastností PPI v pediatrické populaci, včetně dávkování a dostupných lékových forem. Zvláštní důraz je kladen na nutnost racionální preskripce ve vztahu k vlastní indikaci, výběru vhodného léčivého přípravku, délku terapie a znalosti bezpečnostního profilu PPI.

Mechanismus účinku a farmakodynamické aspekty PPI u dětí

PPI jsou substituované benzimidazoly, které svým **antisekrečním účinkem**

inhibují produkci žaludeční kyseliny prostřednictvím kovalentní vazby na H⁺/K⁺-adenosintrifosfátázu (H⁺/K⁺-ATPázu) (známou jako protonová pumpa) parietálních buněk žaludku, tím snižují žaludeční kyselost a tedy zvyšují žaludeční pH. PPI jsou slabé báze a proléčiva, která vyžadují aktivaci v kyselém prostředí. Po perorálním podání PPI v acidorezistentní lékové formě jsou absorbovány v tenkém střevě a krevním oběhem distribuovány do parietálních buněk žaludeční sliznice. Zde se selektivně kumulují v kyselém prostředí sekretorických kanálků (pH < 2), kde podléhají konverzi na aktivní sulfonamidovou formu. Tato forma se následně kovalentně a (ire)verzibilně váže na cysteinové zbytky na luminální straně protonové pumpy, čímž ji inaktivuje. Obnova sekrece kyseliny je možná po syntéze nových molekul H⁺/K⁺-ATPázy, což vysvětluje dlouhotrvající antisekreční účinek (více než 24 hodin) navzdory krátkému plazmatickému poločasu PPI (přibližně 1 hodina) (7, 8, 10).

Dalším prokázaným účinkem je **přímý protizánětlivý efekt** daný snížením exprese eotaxinu-3 jícnovými epitelálními buňkami skrze inhibici signalizace navozené Th2 cytokiny (2, 3). Tento mechanismus je obzvláště důležitý v léčbě eozinofilní ezofagitidy, kde PPI mohou být účinné i mimo svůj primární antisekreční efekt (3, 5).

Kojenci a malé děti metabolizují některé PPI rychleji než starší děti a dospělí, což může

vyžadovat vyšší dávky na kilogram tělesné hmotnosti k dosažení srovnatelné systémové expozice (7, 8). Naopak u malých kojenců (< 10 týdnů věku) může být clearance snižena, a proto mohou vyžadovat nižší dávkování (11). Klíčovou roli v metabolismu většiny PPI hraje enzymatický systém cytochromu P450, zejména izoenzymy CYP2C19 a CYP3A4. Genetický polymorfismus v genu pro CYP2C19 vede k významné interindividuální variabilitě v plazmatických koncentracích a klinické odpovědi, zejména u omeprazolu a esomeprazolu (9, 10). Právě zde se nachází klíčové rozdíly mezi dospělými a dětmi, které mají zásadní dopad na dávkování a účinnost léčby, více informací viz tabulka 1.

Farmakokinetické vlastnosti PPI u dětí

PPI jsou klíčovou součástí léčby onemocnění spojených s nadměrnou produkcí žaludeční kyseliny u dětí. Jejich farmakokinetika – tedy procesy absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) – se však u dětí, a zejména u novorozenců a kojenců, významně liší od dospělých (7, 8, 9, 10). Tyto rozdíly jsou dány především vývojovými změnami v gastrointestinálním traktu, funkci jater a ledvin.

Absorpce – PPI jsou proléčiva, která jsou nestabilní v kyselém prostředí, a proto jsou podávána ve formě enterosolventních pevných lékových forem. Po perorálním podání dochází k absorpci v tenkém střevě. U dětí je dosaže-

Tab. 1. Farmakodynamické účinky a vliv metabolismu PPI u dětí (upraveno dle 7, 8, 9, 10)

Parametr	Omeprazol/esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Vazba na pumpu	Cys813, Cys892	Cys321, Cys813	Cys813, Cys822	Cys813
Reverzibilita vazby	Částečně reverzibilní (omeprazol)	Částečně reverzibilní	Nevratná (trvalá inhibice)	Částečně reverzibilní
Hlavní metabolická cesta	CYP2C19 > CYP3A4	CYP2C19 a CYP3A4 (přibližně stejný podíl)	CYP2C19 > CYP3A4	Neenzymatická redukce > CYP2C19/3A4
Vliv polymorfismu CYP2C19	Velmi významný. AUC je u pomalých metabolizátorů (PM) 6–10× vyšší než u rychlých (EM).	Významný. AUC je u PM 4–5× vyšší než u EM.	Velmi významný. AUC je u PM 10× vyšší než u EM.	Nejméně významný ze všech PPI. AUC je u PM ~2× vyšší.
Farmakodynamický efekt	Zvyšuje pH žaludku > 4.	Zvyšuje pH žaludku > 4. Účinnost závislá na dávce.	Zvyšuje pH žaludku > 4. U kojenců (1,2 mg/kg) snížil AUC žaludeční i jícnové kyselosti.	Zvyšuje pH žaludku > 4.
Klinická poznámka	Účinnost u dětí > 1 rok je prokázána. U kojenců nebyl prokázán pozitivní vliv na symptomy GERD i přes snížení acidity v jícnu.	První PPI schválený pro děti > 1 rok.	Účinnost závislá na genotypu CYP2C19.	Data pro pediatrickou populaci jsou omezenější.

PM – poor metabolizer (pomalý metabolizátor), EM – extensive metabolizer (rychlý metabolizátor), GERD – onemocnění z gastroezofageálního refluxu, PPI – proton pump inhibitors (inhibitory protonové pumpy), AUC – area under the concentration-time curve

Pozn. CYS321, CYS813, CYS822, CYS892: Cysteinové zbytky na H⁺/K⁺-ATPáze, na které se váží aktivované PPI. CYS813 je na luminální straně (snadno přístupný), zatímco CYS822 je hluboko v transmembránových segmentech (pomalu přístupný).

Typ vazby: ireverzibilní vazba (pantoprazol, lansoprazol) znamená trvalejší inhibici, zatímco **reverzibilní vazba** (omeprazol, rabeprazol, esomeprazol) umožňuje rychlejší obnovu funkce (7, 8).