

Zvláštnosti farmakologie v dětském věku



Úvod do vývojové farmakologie
Farmakodynamické odlišnosti
Farmakokinetické odlišnosti

PEDIATRICKÁ FARMAKOLOGIE

- obtížný obor po stránce obsahové
metodologické
etické
- **Podávání léků u dětí je dosud převážně empirické**
 - a to i přes mnohé snahy uvést je na vědecký základ
 - data jsou často převzata z preklinických studií
 - klinický výzkum se rozvíjí pozvolna

Základní téze:

„DÍTĚ NENÍ JEN ZMENŠENÝ DOSPĚLÝ!“

PEDIATRICKÁ FARMAKOLOGIE

- Základní farmakologické principy platí u dětí i u dospělých, *avšak*

- **dětský věk není homogenní** (např. váhové rozpětí 1-70 kg!)

Vzhledem k fyziologicko-morfologickým odlišnostem v různých údobích vývoje dítěte

a) b) **existuje dosti vysoký stupeň variability** ve farmakodynamické odpovědi i ve farmakokinetice,

a to po stránce **kvantitativní**
i kvalitativní.

- Nejvíce odlišností: perinatálně a v 1. měsíci života zejména v důsledku přechodu z *intrauterinních, tj. anaerobních poměrů na postnatální aerobní podmínky.*

ZÁKLADNÍ VÝVOJOVÉ ETAPY

(European Medicines Evaluation Agency EMEA, ICH)

5 věkových skupin:

Nezralé dítě

předčasný porod

porod v termínu

pod 38 týdnů

24. - 37. týden

38. - 42. týden

Novorozenec

/Perinatální údobí

porod → 4. týden

39. t. – 1. týden života/

Kojenecký věk

1. → 24. měsíc

Dětský věk

2. – 11. rok

Adolescence

12 – 18 let

Dospělý věk

> 18 let

VÝVOJOVÁ FARMAKOLOGIE: PLACENTA

- **rozhraní - „interface“ mezi matkou a plodem**
 - vyvíjí se od 2. - 3. týdne gravidity (ihned po implantaci blastocysty)
 - do konce 4. týdne utvořena mateřská i embryonální část
- **placenta se během gravidity postupně zvětšuje, ALE i ztenčuje ⇒ přestup látek do plodu se s přibývajícím stupněm gravidity zvětšuje!**
- **pH embryonálně-fetálního kompartmentu se mění:**
- **časná organogeneze: pH mírně alkalické (odp. mateřské krvi)**
⇒ **snadnější průnik a kumulace slabě kyselých látek**
- **pozdní organogeneze, fetus: pH více kyselý,**
⇒ **kumulace slabě zásaditých látek v plodu.**

VÝVOJOVÁ FARMAKOLOGIE: PLACENTA

Termín „placentární bariéra“ není přesný – placenta neplní bariérovou funkci - plod před xenobiotiky – tedy i léky - významně nechrání

Placenta je extrémně permeabilní pro řadu chemických látek včetně léčiv!

⇒ léčiva přítomná v mateřské krvi přestupují přes placentu podle principů membránového transportu; čím více jsou lipofilní, tím snadněji.

PLACENTA

Klasifikace léčiv podle intenzity přestupu přes placentu do plodu – 4 skupiny:

1. **Žádný nebo zcela nepatrný transfer:** Heparin HMW i LMW, PAD, Insulin, hypofyzární a thyreoidální hormony
2. **Nízký placentární transfer = Fetální koncentrace jsou nižší než v mateřské krvi:** Dexametazon, některé cefalosporiny, kurariformí látky, karbamazepin
3. **Snadný placentární transfer = rovnovážné koncentrace mezi krví matky a plodu:** Digoxin, paracetamol, kofein, někt. beta-blokátory, amoxicilin, morfin
4. **Vysoký placentární transfer (excess)**
= fetální koncentrace jsou vyšší než v mateřské krvi, a to zejména pro omezený zpětný transport látky do mateřské cirkulace:
Diazepam, valproát, fenytoin, ketamin

„VADÍ – NEVADÍ“

PEDIATRICKÁ FARMAKOLOGIE

- Určitý stupeň variability existuje ve
- ***Farmakodynamice (PD)***

Ale ještě výraznější ve

- ***Farmakokinetice (PK)***

VÝVOJOVÁ FARMAKOLOGIE: FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI

VÝVOJ RECEPTOROVÝCH SYSTÉMŮ

Znalost ▪ časového rozvoje receptorů

- odpovídajících signálních a efektorových systémů

má význam pro cílenou prenatální a perinatální terapii
(*pacient „in utero“*)

RECEPTORY AUTONOMNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

- detekovatelné od 10. týdne gestačního vývoje
a to především: cholinergní - serotonergní – histaminergní, později i adrenergní
- po kvalitativní stránce jsou funkčně schopné odpovědi.

VÝVOJOVÁ FARMAKOLOGIE → : FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI

Ale pozor:

v časném fetálním období

receptory ještě nejsou fyziologicky stimulovány

- **humorální cestou** - endogenní působky, tj. neurotransmitery se ještě netvoří

⇒ receptory se na nich vyvíjejí relativně nezávisle.

- **Stimuly z receptorů nejsou vedeny neuronální cestou – anatomicko-morfologické „propojení“ nervovými vlákny (VNS, CNS) se vyvíjí až později**

⇒ Receptory jsou již v prenatálním údobí přítomny, ale jsou aktivovány pouze látkami přiváděnými z mateřské krve - endogenními či exogenně aplikovanými agonisty receptorů.

VÝVOJOVÁ FARMAKOLOGIE → : FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI

CHOLINERGNÍ RECEPTORY:

- Časnější maturace (kolem 10. gestačního týdne) a vyšší senzitivita než adrenergní receptory
- vyšší citlivost přetrvává asi do 10 let – děti jsou spíše „parasymptotropní“
- *proto blokáda parasymptotiku vyžaduje relativně vyšší dávky anticholinergik (např. atropinu) než u dospělých*

ADRENERGNÍ RECEPTORY:

- poněkud pozdější maturace než CHE receptory; z nich
- beta receptory dozrávají dříve (kolem 12. týdne gestace) než **alfa receptory**:
- alfa₁ postsynaptické receptory jsou plně funkční od 14. týdne gestace - je známa poměrně vysoká citlivost fetálních cév k vazoaktivním a kardiostimulačním látkám.

VÝVOJOVÁ FARMAKOLOGIE → :

FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI

■ BENZODIAZEPINOVÉ (BZ) RECEPTORY:

- v prenatálním údobí prakticky nejsou detekovatelné, rychle dozrávají perinatálně
- **Od 2.-3 dne života bývá již odpověď poměrně dobrá**
Diazepam – významné antikonvulzivum!

■ DOPAMINERGNÍ (DA) RECEPTORY:

- dopaminergní receptory i DA neurony dozrávají mnohem později, vyvíjejí se ještě dlouho v postnatálním vývoji
- **odpověď na dopamin a jiné dopaminergní látky může být u dětí nespolehlivá**

to má význam pro strategii léčby novorozenců a batolat, neboť řada patologických stavů je způsobena dysbalancí v dopaminergním systému.

FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI

Fyziologické poznámky k vývoji CNS

- **CNS má delší vývojovou periodu než jiné orgány**
- **Velmi komplexní vývoj (*stádia proliferace – diferenciace – migrace – synaptogeneze – axonální růst – myelinizace*)**
- **Hlavní struktury CNS jsou vytvořeny během proliferace v časně organogenezi, avšak**
 - **migrace neuronů do místa definitivní „destinace“ se ukončuje až několik měsíců po narození**
 - **buněčná diferenciace (vytváření spojů, myelinizace) trvá nejméně do 3. - 4. roku života**
 - **roli hrají i další fyziologické faktory: relativně větší hmota mozku v poměru k tělové hmotě, relativně vyšší krevní zásobenění, atd.**

FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI v reaktivitě CNS

- **MEMENTO: CNS v prenatálním vývoji a v útlém dětství je mnohem citlivější k chemickým vlivům**
 - **HEMATOENCEFALICKÁ BARIÉRA** se vyvíjí postupně od intrauterinního vývoje až do předškolního věku,
 - ☞ zpočátku je málo funkční!
 - Řada/většina látek vč. léků má **vyšší průnik do mozku** (morfin a jiné opioidy, ale pozor – endogenní látky: bilirubin)
- ⇒ **Rychlejší nástup a vyšší intenzita** terapeuticky žádoucích, ale i nežádoucích až toxických účinků na CNS (rostlinné jedy, návykové látky, nikotin atd.)

FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI:

Konkrétní příklady

Kvantitativně odlišná reaktivita u dětí:

- **DIGOXIN** - zdánlivě vyšší snášenlivost i vyšších dávek
↓ vnitřní aktivita i vazebná kapacita receptorů
 - *důležitou roli hrají i kinetické faktory* -
distribuční prostor, vazba na proteiny, eliminace atd.
- **SUXAMETONIUM** (perif. myorelaxans) ↓ reaktivita
- **THEOFYLIN, KOFEIN** ↑ reaktivita
- Některá antiepileptika:
 - VALPROÁT** – vyšší riziko hepatotoxicity než u dospělých
 - LITHIUM** – vyšší toxicita

FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI – KVALITATIVNÍ ROZDÍLY

- A. Paradoxní reakce na léčiva
- B. Specifické nežádoucí účinky
- C. Speciální indikace u dětí

Ad A. PARADOXNÍ REAKCE U DĚTÍ

Opačný účinek na CNS (stimulační místo inhibičního):

1. Některá hypnosedativa: *fenobarbital*
2. Benzodiazepiny: *midazolam, klonazepam*
3. H1-antihistaminika: *promethazin*
dimetinden (FENISTIL)

Naopak sympatomimetické „budivé“ aminy: *amfetamin*
se mohou projevovat tlumivě (komplexnější mechanismus)

FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI:

B. SPECIFICKÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Příklady:

- **Tetracykliny – poškození dentice
retardace růstu dlouhých kostí**
- **Glukokortikoidy – retardace růstu,
hormonální dysfunkce**
- **Fluochinolony – poruchy růstu chrupavek**
- **Antipyretika/analgetika: specifické reakce**
 - ✓ Aspirin – Ray syndrom
 - ✓ Pyrazolonová analgetika – riziko konvulzí
 - ✓ Analgetika na bázi anilinu – methemoglobinemie

FARMAKODYNAMICKÉ ZVLÁŠTNOSTI:

C. SPECIÁLNÍ INDIKACE U DĚTÍ

Příklady indikací, které se u dospělých nevyskytují a musí být léčeny i u nezralých novorozenců:

- RDS „respiratory distress syndrome“
- aspirace mekonia
- apnoické pauzy
- neuzavřený ductus arteriosus

PEDIATRICKÁ FARMAKOLOGIE

Farmakokinetická specifika

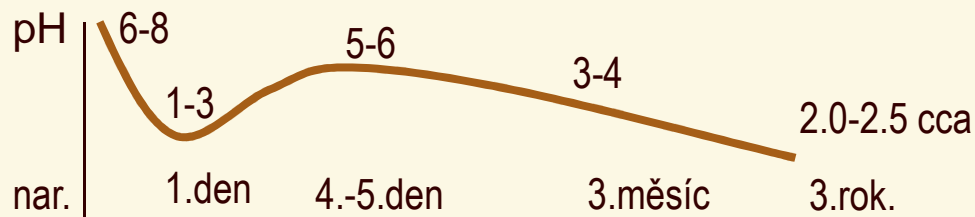
FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: ABSORPCE

Fyziologické poměry v GIT - VLIV NA VSTŘEBÁVÁNÍ LÉČIV

Odlišnosti v 1. měsíci života:

1. Nižší acidita žaludečního obsahu

Hodnoty pH žaludku po narození podléhají výrazným změnám



Důsledky:

- nedostatečně acidorezistentní léčiva se méně rozkládají -
⇒ větší vstřebaný podíl (vyšší biologická dostupnost)
- snížená disociace léčiv bazické povahy (alkaloidy, opiáty)
⇒ snadnější vstřebání z GIT

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: ABSORPCE →

2. Vyšší prostupnost střevní i žaludeční sliznice: i pro toxické proteiny, endotoxiny, imunokomplexy

Příčinou jsou morfologické poměry:

- jemnější struktura epitelu
- širší mezibuněčné prostory
- málo vyvinutá bariérová funkce membrán GIT

3. Pomalejší pasáž trávicím ústrojím

- zejména zpomalené vyprazdňování ze žaludku
- ale od 5.-6. měsíce je naopak tranzit v GIT výrazně urychlen

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: ABSORPCE

Další faktory ovlivňující vstřebání z GIT v 1. měsíci života:

4. Pomalá a nepravidelná střevní peristaltika

5. Málo vyvinuté intestinální klky

6. Nízká aktivita trávicích enzymů

- zejména lipázy, amylázy (alfa-amyláza),

7. Nízká produkce žlučových kyselin

⇒ *snížené vstřebání léčiv rozpustných v tucích minimálně do 4. měsíce*

8. Nezralost enzymů aktivního transportu léčiv přes membrány (nejen v GIT)

Memento: V 1. měsíci života je predikce rychlosti a rozsahu vstřebání z GIT obtížná, proto i perorální aplikace léčiv v novorozeneckém období je problematická, dáváme přednost parenterální aplikaci

INJEKČNÍ APLIKACE U NOVOROZENCŮ A KOJENCŮ

Ale pozor:

I.M. injekce raději též používat jen v krajním případě!

- **Opatrnost zvláště u dětí dystrofických, nepohyblivých:**
 - malá svalová hmota
 - nízký krevní průtok ve svalové tkáni
 - proto odvádění látky ze svalového (i podkožního) rezervoáru je nedostatečné (zvláště pozor na vazoaktivní látky!)
- Je-li u novorozenců a malých kojenců i.m. aplikace nutná, pak lépe do stehenního svalu – bývá lépe vyvinut než m. gluteus
- **Silně lokálně dráždivé látky** do svalu pokud možno nepodávat vůbec nebo s lokálním anestetikem
 - **Bolestivost:** depotní PNC, STM, erytromycin, hydrokortizon

Komplikace i.m. aplikace u malých dětí:

syndromy Hoigné, Nicolau – viz spec. farmakologie ATB

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: ABSORPCE

Další období života z hlediska vstřebání z GIT:

STARŠÍ DĚTI:

Perorální aplikace se stává nejvhodnější aplikační cestou:

- anatomické a fyziologické poměry blízké dospělým
- vstřebávání probíhá predikovatelným způsobem
- Dokonce **rychlejší tranzit** obsahu včetně podaných léčiv trávicím ústrojím
 - ⇒ kratší $t_{1/2}$ než u dospělých,
 - *je proto doporučováno rozdělit denní dávku na 4 dílčí dávky místo 3 dávek u dospělých*

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: VAZBA LÉČIV NA PLAZMATICKÉ BÍLKOVINY

U novorozenců je nižší vazebná kapacita plazmatických proteinů, zvl. albuminů pro léčiva

- *důvodem je především odlišná konformace proteinových struktur*

Důsledek: obecně vyšší volná frakce léčiva v plazmě

⇒ lze očekávat silnější účinek (terap. i toxický)

Riziko kompetice o vazná místa: léčivo - léčivo
léčivo - endogenní látka

Př. bilirubin - riziko jeho vytěsnění z vazby na albuminy plazmy **lékem** ⇒ vznik jádrového ikteru

První velká léková katastrofa v pediatrii 1956-sulfisoxazol

Další příklady: fenytoin (volná frakce v 1. měsíci 11 %, u dosp. 3,6 %
salicyláty, theofylin, kofein, diazepam

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: DISTRIBUCE

DISTRIBUČNÍ PROSTOR V_D

- nejvýraznější farmakokinetický rozdíl mezi dětmi a dospělými !!!
- složení těla ve smyslu poměr voda – tuk – sušina se výrazně mění s vývojem dětského organismu
- Voda je hlavním distribučním prostorem pro většinu léčiv
- Navíc vodní rovnováha u kojenců velmi labilní – týká se zvláště EC
 - vlivy: teplota a vlhkost prostředí, horečnaté stavy, potravní faktory a pitný režim

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: DISTRIBUČNÍ PROSTOR

■ <u>Celotělová voda:</u>	zralý novorozenec (3.5 kg)	75 %
	nezralý novorozenec (1.5 kg)	80-85 %
	5-měsíční dítě (7 kg)	60 %
	dospělý	55 - 60 %

■ <u>Extracelulární voda:</u>	zralý novorozenec (3.5 kg)	56 %
	nezralý novorozenec (1.5 kg)	60 %
	dospělý	30- 40 %

- ⇒ hlavní rozdíl mezi malými dětmi a dospělými je v poměru mezi vodou a sušinou v organismu,
- ⇒ přičemž většina léčiv se distribuuje v EC prostoru

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: DISTRIBUČNÍ PROSTOR

- Je dlouho známo, že u malých dětí je mnohem užší korelace mezi EC prostorem a povrchem těla než mezi EC a kg hmotnosti

⇒ **POVRCH TĚLA JE VHODNĚJŠÍM A PŘESNĚJŠÍM PARAMETREM PRO VÝPOČET DĚTSKÉ DÁVKY**
(zvláště v prvních měsících až letech, nejméně do 3 let věku).

Vztah mezi kg a m² na příkladu 8-měsíčního dítěte:

hmotnost 9 kg, tj. cca 1/8 hmotnosti dospělého

povrch těla 0.4 m², tj. cca 1/4 povrchu dospělého

⇒ **dětská dávka by měla odpovídat 1/4 a ne 1/8 dávky pro dospělého jedince**

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI:

ENZYMY I. FÁZE – OXIDATIVNÍ METABOLISMUS

- *Reakce typu demethylace či hydroxylace: při narození ještě nezralé*
 - *proto léčiva eliminovaná metabolizací mají nižší metabolickou clearance (Cl_m) a delší eliminační poločasy $t_{1/2}$*

Vývoj a dozrávání CYTOCHROMU P450:

- **prenatálně**: většina enzymů je kvalitativně funkční od 30. týdne gestace, ale aktivita nízká (plod se chová jako „pomalý metabolizátor“) = **nedostatečná detoxikace látek z matčiny krve**

- **postnatálně**:

Rozdílná maturace jednotlivých izoformem

- **CYP3A4** zvýší aktivitu během prvních 3 měsíců asi 5-násobně, pak jako u dospělých
- CYP 2D6 plynule zvyšuje aktivitu od narození do puberty
- CYP1A u novorozenců a kojenců velmi nízká kapacita, ale zvyšuje se „skokem“ v prepubertálním období (u fetu indukce kouřením matky!),

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI:

Enzymy II. fáze (konjugační)

- **Glukuronidace:** velmi nízká kapacita UGT v peri- a postnatálním období
 - aktivita UGT dosahuje hodnot dospělých až kolem 4. roku
 - ale jednotlivé subtypy dozrávají velmi individuálně
 - např. UGT 2B7 začíná být aktivní již od 24 týdne gestace

Důsledky nízké aktivity GT:

- riziko akumulace nemetabolizované látky, mnohem vyšší toxicita u malých dětí
- **Novější příklad toxicity: cisaprid** (prokinetikum, agonista H4 – receptorů: výskyt kardiotoxicity s prodloužením QT
- **Historický příklad: Chloramfenikol** - „gray baby syndrome“
- poprvé popsán 1959
- Symptomy: hypotermie – zvracení – acidóza – cyanóza – šedé zbarvení kůže – selhání jater - cirkulační selhání - smrt

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI:

Enzymy II. fáze (konjugační)

Další konjugační reakce:

- **Sulfase** je aktivní již v 1. měsíci, u některých léčiv (např. (paracetamol) nahrazuje nedostatečnou aktivitu jiných konjugačních enzymů
- **Acetylase** (INH, sulfonamidy) je přítomna v době porodu, ale aktivita nízká, jako u PM; fenotypická diference na SA RA patrná kolem 4-6 měsíců

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: BIOTRANSFORMACE U STARŠÍCH DĚTÍ

Děti nad 2 roky věku:

- **naopak většinou rychlejší metabolizace léčiv,**
- **vyšší aktivita enzymů než u dospělých***

To platí např. pro:

- teofylin ($t_{1/2} = 3.7$ hod. u školních dětí, u dospělých 5,5 h)
- antiepileptika

Jedním z důvodů je i relativně větší hmotnost jater
tedy vyšší počet funkčních hepatocytů

**Viz poznámka o rychlejší absorpci \Rightarrow doporučené podávání menších dávek, zato ale v častějších intervalech u dětí*

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: EXKRECE LEDVINAMI

Glomerulární filtrace: GF

- glomeruly morfologicky vyvinuty v 36. týdnu gestace, avšak
 - a) funkčně po narození zcela nezralé
 - b) velmi nízký průtok krve ledvinami

⇒ *GF u novorozence = cca 10 ml/min*
- GF se ale během prvních dnů života rychle zvyšuje, nejpozději kolem 1/2 roku se již hodnoty blíží dospělým

FARMAKOKINETICKÉ ZVLÁŠTNOSTI: EXKRECE LEDVINAMI

Tubulární sekrece: (TS)

- po narození rovněž nepatrná
- tubuly funkčně nezralé
- Cl_{PAH} u novorozence = 10 – 20 ml/min
v 6 měsících = 650 ml/min

ELIMINACE JAK JÁTRY, TAK LEDVINAMI

- JE V PERI- A POSTNATÁLNÍM OBDOBÍ NEDOSTATEČNÁ
- V pozdějším dětském věku jsou již hlavními faktory určujícími rozsah eliminace PATOLOGICKÉ STAVY

MEMENTO:

Znovu si zopakujme, že

☞ nejvíce kvalitativních rozdílů ve **farmakodynamice** i **farmakokinetice** se vyskytuje

v perinatálním období a v prvních dnech a týdnech života,

☞ v dalších údobích dětského věku se vyskytují spíše kvantitativní rozdíly, i když mnohdy velmi významné, které je nutno promítnout:

do volby léčiva - jeho dávky - aplikačního schématu.

KLINICKÝ VÝZKUM U DĚTÍ

FAKTA:

- 20% populace EU, tj. přes 1 mil. v 25 zemích tvoří děti pod 16 let
- více než 50 % léků podávaných dětem a 90% léků podávaných novorozencům nebylo nikdy testováno pro použití u dětí
- – podávání léků dětem je více či méně **empirické**
- Rizika:
 - Nežádoucí účinky, i trvalého rázu
 - Předávkování
 - Neúčinnost při poddávkování atd.

PROBLÉMY PEDIATRICKÉHO VÝZKUMU

- **Zavádění nového léku do pediatrické praxe je rizikovější než u dospělé populace**
 - KH trvají déle
 - Jsou obtížnější
 - Stojí více peněz (málo „profitabilní“)
 - Často naráží na etické problémy
 - Vyžadují Informovaný souhlas obou rodičů resp. zákonných zástupců - tj. CONSENT,
 - Ale i Svolení dítěte odpovídající jeho rozumové vyspělosti (obv. od 12 let) - tj. ASSENT
 - Je nedostatek zkušených dětských specialistů – center a zkoušejících lékařů

KLINICKÝ VÝZKUM U DĚTÍ

- **Hlavní principy iniciativ a opatření pro zlepšení zdraví dětské populace:**
 - Zlepšit **kvalitu a etickou úroveň** klinického výzkumu léků pro děti
 - Zvýšit **dostupnost** klinicky vyzkoušených léků pro děti
 - Zvýšit **informovanost** o dětských léčích,
- a to*
- bez nadpočetných (někdy i zbytečných, duplikovaných atd.) KHL u dětí
 - a bez zbytečného opožďování registrace - legislativních průtahů před uvedením vyzkoušených léků na trh.