

# Specifika farmakoterapie v neonatologii

**Petra Thomson**

Resident Pharmacist, Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust, London, The United Kingdom

První měsíc života je fází rychlého vývoje a zrání a farmakokinetika v tomto období novorozence je velmi specifická. Extrapolace dospělých dávek léčivých látek není v pediatrické praxi obvykle možná. Tento článek popisuje základní farmakokinetické principy u novorozenců, jejich dopad na terapii a zabývá se ve stručnosti častými komplikacemi a onemocněními kojenců v rané fázi života, které často vedou k hospitalizaci na specializovaných jednotkách neonatální intenzivní péče. Neonatologie je oblastí, kde farmaceut může významně přispět k bezpečné a efektivní farmakoterapii.

**Klíčová slova:** novorozenec, terapie, farmakokinetika, farmakologie, farmacie, komplikace, vitaminy.

## Specifics of pharmacotherapy in neonates

The first month of life is a phase of rapid growth and development, making the understanding of pharmacokinetics in neonates a unique challenge. Extrapolating adult medicine dose to neonates is rarely possible in practice. This article outlines basic pharmacokinetic principles in newborns, its impact on pharmacotherapeutical management and some common reasons for admission of neonates to neonatal intensive care units. These specific pharmaceutical issues present great scope for pharmacists to contribute to the safe and effective treatment of neonates.

**Key words:** neonate, pharmacokinetics, therapy, pharmacology, pharmacy, complication, vitamins.

Prakt. lékáren. 2012; 8(3): 118–122

## Úvod

Téměř všechny farmakokinetické parametry se mění s věkem jedince. Farmakoterapie v neonatologii nutně tyto principy aplikuje, aby se předešlo toxickým dávkám následkem předávkování a/nebo na druhé straně subterapeutickým hladinám léčivých látek v důsledku poddávkování. Bezpečnost a účinnost léčivých přípravků, zejména u kriticky nemocných novorozenců, nebývá podložena klinickým hodnocením. Informace o novorozeneckých dávkách léčiv pro předepisující lékaře v drtivé většině případů chybí a riziko nesprávného dávkování stoupá spolu s výskytem nežádoucích účinků.

## Terminologie

Novorozenecké období je klasifikováno jako postnatální období, tj. od narození do 27 dnů života u donošených i předčasně narozených dětí. Korekční věk u předčasně narozených miminek se odhaduje od očekávaného termínu porodu (1, 6).

### Klasifikace dle věku novorozence

gestační stáří	věk plodu v počtu plně dokončených týdnů počítaný od konce posledního menstruačního cyklu matky
postnatální věk	věk od narození
předčasné	< 37 týdnů
donošené	37–42 týdnů
prenášené	> 42 týdnů

### Klasifikace dle porodní hmotnosti

nízká porodní hmotnost (LBW)	< 2,5 kg
velmi nízká porodní hmotnost (VLBW)	< 1,5 kg
extrémně nízká porodní hmotnost (ELBW)	< 1 kg
intrauterinní růstová retardace	IUGR

## Neonatální farmakokinetika

**Absorpce** léčivé látky z místa podání do krevního oběhu je ovlivněna následujícími faktory (1, 2):

### Fyzikálně-chemické faktory:

- léková forma (desintegrace pevných léčivých forem, disoluce léčiva v žaludeční či střevní šťávě, uvolnění z forem s postupným uvolňováním)
- molekulová hmotnost
- hodnota pK a léčiva a pH GIT prostředí
- rozdělovací koeficient tuky/voda

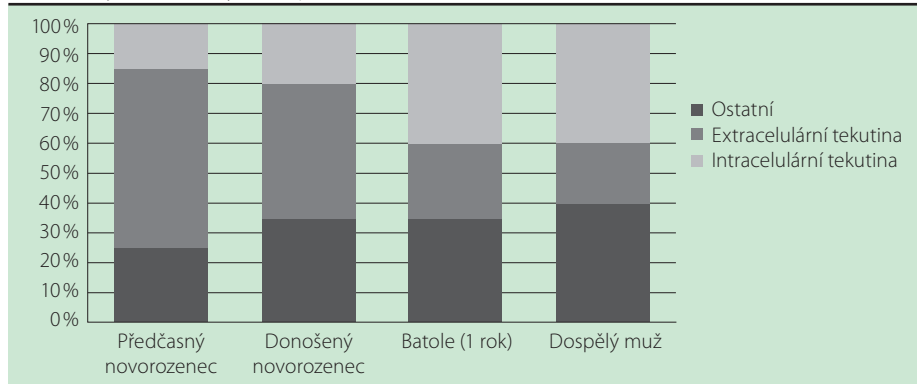
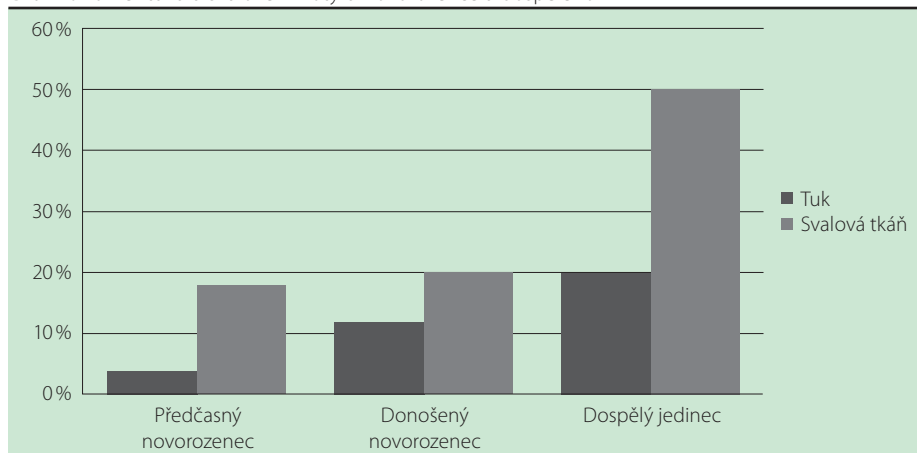
### Interindividuální faktory:

- tělesný povrch dostupný pro absorpci (zvýšený poměr tělesný povrch:váha u novorozenců je nutné zohlednit při dávkování léku)
- krevní zásobením kůže
- periferní vazodilatace (transdermální podání je u novorozenců nepředvídatelné i díky neúplně formovanému stratum corneum)
- gastrický obsah a rychlost vyprazdňování žaludku

- množství vylučované žluči do trávicího traktu
- bakteriální kolonizace střev
- onemocnění (syndrom krátkého střeva, biliární atrezie)
- svalová hmota (u novorozenců je zvýšená kapilární hustota, tzn. lepší vstřebávání po intramuskulárním podání oproti dospělým, kvůli zvýšené bolestivosti je však od tohoto způsobu podání upouštěno)
- snížená absorpce u sníženého srdečního výdeje
- prokrvení rektální sliznice (u novorozenců je absorpce per rectum větší než u starších dětí)

**Distribuce** tělesných kapalin je nejvíce proměnlivá během prvního roku života (graf 1). U předčasně narozených, ale i narozených v termínu je distribuční objem hydrofilních léčiv větší než u starších dětí. K dosažení terapeutických hladin u novorozence je nutná větší dávka na kg tělesné hmotnosti (např. suxamethonium, teofylin). Avšak nižší funkce nervosvalové ploténky a nižší sekrece acetylcholinu znamená, že dávka ve vodě rozpustných nedepolarizujících nervosvalových blokátorů (např. atrakurium) je stejná jak u novorozence, tak u dospělých (3).

Váhový poměr tuku a svalové hmoty je oproti dospělému jedinci menší (graf 2). U novorozenců dosahují léčiva závislá na redistribuci do tukové a svalové tkáně vyšších plazmatických

**Graf 1.** Objem tělní vody v kompartimentech v závislosti na věku**Graf 2.** Poměr tuku a svalové hmoty u novorozence a dospělého

hladin a mají protražovanější účinek (např. fentanyl, thiopental) (2).

Novorozenci mají redukováné hladiny albuminu a celkových cirkulujících proteinů v krevním oběhu. Tím klesá síla vazby léčiv na proteiny, stoupá volná frakce léčiva a tím i potenciál pro jeho větší účinek. Platí to zejména u kyselých léčiv, která se silně váží na albumin jako např. diazepam a fenytoin (4). Při terapeutickém monitorování lékových hladin fenytoinu u hypoalbuminémie je třeba vypočítat korekci hladiny, případně změřit hladinu volné frakce fenytoinu pro dostatečnou kontrolu epileptických záchvatů a toxicity. Zásaditá léčiva se spíše váží na u novorozenců redukováný alfa1-glykoprotein (např. propranolol, erytromycin nebo lidokain). Koncentrace alfa1-glykoproteinu se mění zejména při probíhajícím onemocnění. Zároveň má tento protein nízkou vazebnou kapacitu a může dojít ke snadnějšímu předávkování. Bilirubin u novorozenecké žloutenky kompetitivně vytěsňuje z vazby na plazmatické proteiny léčiva jako např. fenytoin. Kernikterus nastává pokud by se zvýšila vytěsněním z vazby na protein volná frakce bilirubinu v krvi, např. sulfonamidy, prezervační látkou benzylalkoholem či methylparabenem(5).

Hematoencefalická bariéra je u populace novorozenců nezralá a tím i propustná. Morfin

je rychleji distribuován do CNS a novorozenci jsou tak citlivější k jeho účinku ale i vedlejším účinkům. Kritické stavy jako např. sepsa, hypoxie, acidóza nadále integritu této bariéry poškozují (3).

**Metabolismus** je u novorozenců závislý především na hepatické krevní cirkulaci a zralosti enzymatického systému. Srdeční výdej a tím i hepatický oběh krve u novorozence stoupá se stupněm zrání. Eliminační poločas diazepamů a jeho hlavního účinného metabolitu N-desmetyldiazepamů je u novorozence prodloužen až na 100 hodin. Clearance fentanylu je u stavů zvýšeného intraabdominálního tlaku nižší, protože je játry méně metabolizován díky nezralému systému enzymů cytochromu P450. Konjugační a syntetická fáze metabolismu glukuronidace a sulfatace probíhají jen v limitovaném rozsahu. Klasický je příklad gray baby syndromu při podání standardních dávek chloramfenikolu, který je nemetabolizovatelný nezralými izoformami enzymu UDP-GT (3). Dávky léčiv jako např. kofein, teofylin, fenytoin, kodein, tramadol, betablokátory, midazolam je třeba u novorozenců a kojenců upravit dle věku kvůli nezralosti jaterních enzymů (2, 3).

**Exkrece** léčiva je závislá na rychlosti glomerulární filtrace (GFR), tubulární sekreci a reabsorpci. U donošených novorozenců je GFR na úrovni asi 25 % dospělých hodnot. U před-

časně narozených novorozenců starších 34 týdnů je dále GFR přímo úměrné hodnotám gestačního stáří. Po porodu renální funkce rapidně stoupá a dosahuje dospělých hodnot přibližně v rozmezí 2,5–5 měsíců (3, 5). Léčivé látky, které se vylučují renální cestou, jako například aminoglykosidová antibiotika nebo cefalosporiny, mají značně prodloužený poločas a hrozí riziko nadměrné akumulace a zvýšené incidence nežádoucích účinků, zejména pokud jde o léčiva s úzkým terapeutickým indexem (1). Renální tubuly jsou výrazně anatomicky a fyziologicky nezralé v novorozeneckém období. Opatrnosti je třeba u léčiv, které se vylučují tubulární sekrecí (aciclovir, ranitidin). Některé nežádoucí účinky ovlivňující vylučovací systém jsou často spojené právě s předčasnými novorozenci. Příkladem může být nefrokalcinóza u klíčkových diuretik (6).

Predikce dávek léčiva u novorozenců je jednodušší díky znalosti farmakokinetických změn jednotlivých fází vývoje jedince, hlubší znalosti fyziologie, možnosti měřit enzymatickou aktivitu in vitro a sofistikovaným počítačovým modelováním clearance a dávkových režimů (2).

### Příčiny hospitalizace

Nejčastější příčiny hospitalizace novorozenců na jednotku intenzivní neonatologické péče jsou následující:

- **Respirační obtíže** postihují okolo 80 % předčasně narozených dětí, z nichž některé je třeba podpůrně ventilovat. Dalšími častými onemocněními respiračního traktu v neonatologii jsou např. apnoe u předčasně narozených (zastavení dýchání na > 10 s), syndrom respirační tísně, transientní tachypnoe novorozenců, pneumothorax, zápal plic (pneumonie) novorozenců a kojenců, chronické onemocnění plic vyžadující kontinuální přívod kyslíku u kojenců, nebulizovaná léčiva a kombinaci diuretik. Obvyklá farmakoterapie u syndromu respirační tísně je léčba surfaktanty (1). U neonatální apnoe je novorozencům v praxi podáván i kofeincitrát nebo methylxantiny, jako např. aminofylin. U tohoto léčiva s úzkým terapeutickým oknem je nutné monitorovat plazmatickou hladinu teofylinu.
- **Komplikace nervové soustavy** zahrnují novorozenecké záchvaty, jejichž nejčastější příčina je perinatální asfyxie. Opakující se či prolongované křečovitě záchvaty se léčí antikonvulzivními preparáty, jako například fenytoin a fenobarbital, které zabraňují riziku poškození mozku. Interpretace sérových koncentrací antiepileptik v neonatologii je

specifická díky již zmiňované změně farmakokinetice. Metabolické poruchy jsou další možnou příčinou novorozeneckých křečí. Neonatální abstinenci syndrom obvykle nastává u drogově závislých rodiček. Abstinenci syndrom se objeví 2–3 dny po porodu, ale může se vyskytnout i později až po 21 dnech. Mezi klasické symptomy patří zvýšená iritabilita, poruchy spánku, problémy s příjmem potravy, respirační tíseň, gastrointestinální poruchy a záchvaty. U závažných projevů je nutná léčba, obvykle perorálním morfinem, případně chloralhydrátem, fenobarbitalem či klonazepamem s postupným redukováním dávek a pomalým vysazováním léčby za současného monitorování stavu novorozence. Indikátor úspěšné terapie je přibývání na váze a spánek navozený příjmem potravy (1).

#### ■ Endokrinní poruchy

**Hypoglykemie** nastává především u novorozenců s IUGR díky nižšímu stavu zásob energie. Dále díky zvýšené utilizaci glukózy u perinatální hypoxie, syndromu respiračního stresu, křečí a u miminek diabetických matek, popřípadě pokud matka užívala vysoké dávky beta-blokátorů (1). Pokud je hypoglykemie asymptomatická, terapie spočívá v redukcii intervalů mezi krmením, zvýšením objemu potravy nebo přidáním dextrózy do mléka. Nepodaří-li se kontrolovat glykemii tímto způsobem a je-li novorozenec symptomatický, podávají se obvykle bolusy 10% dextrózy následované kontinuální infuzí tohoto roztoku, případně glukagonem. Koncentrace dextrózy se může zvyšovat až na 50%, pokud není normální hladina cukru kontrolována. Perzistentní hypoglykemie může být způsobena hyperinzulinizmem, který se léčí diazoxidem a chlorothiazidem dlouhodobě, případně pankreatomií.

**Hyperglykemie** je častá u kojenců s ELBW, kterým je dlouhodobě podávána parenterální umělá výživa. Další možnou příčinou zvýšené hladiny cukru je stres způsobený infekcí, asfyxií nebo intrakraniální hemoragií. Terapie spočívá v podání infuze inzulínu (1).

**Neonatální tyreotoxikóza** nejčastěji nastává u matek s Gravesovou chorobou. Prevence rozvoje srdečního selhání a kolapsu u novorozence se řeší farmakologickou léčbou propylthiouracilem nebo karbimazolom. U závažného průběhu se podává jód (Lugolův roztok jodidu draselného), případně radiojód k blokaci tyroidní aktivity a propranolol ke kontrole symptomů.

**Kongenitální adrenální hyperplazie** patří mezi skupinu onemocnění způsobených enzymatickou insuficiencí, která ovlivňuje syntézu kortizolu, androgenů a aldosteronu. Farmakologická léčba spočívá v substituční terapii hydrokortizonem 20 mg/m<sup>2</sup>/den ve třech rozdělených dávkách a fludrokortizonu 50–100 µg dvakrát denně. Při nadměrných ztrátách sodíku se podávají sodné preparáty v dávce 5 mmol/kg/den. Při probíhající infekci nebo jiné formě stresu se dávky hydrokortizonu zvyšují až na trojnásobek, aby nenastala akutní adrenální krize. U této anomálie je nutná edukace rodičů v případech nadměrných ztrát tekutin (zvracení, průjem) (1).

■ **Infekční onemocnění** u matek s porodní komplikací znamená antibiotickou léčbu infekce i u novorozence, předepisovanou dle výsledků krevních kultur. Terapie infekce je u této skupiny nesmírně důležitá a výběr antibiotika je obvykle řízen místními doporučeními. Penicilin +/- aminoglykosid, případně cefalosporin jsou běžnou antimikrobiální kombinací u novorozenců. Dávky se řídí postnatálním věkem, váhou a renální funkcí. U suspektní meningitidy se nasazují dvojité dávky antibiotik. Kandidiáza je léčena nystatinem a později i mikonazolem, který je schválen pro použití u kojenců od 4 měsíců stáří. Příčinou může být puerperální mastitida způsobená mykotickým agens (1).

#### ■ Novorozenecká žloutenka

Příčinou hyperbilirubinémie v raném stadiu novorozenců (i donošených) je nezralý systém glukuronidace, současně zvýšená hemolýza s redukováným enteropatickým oběhem. Fototerapie 425–550 nm pomáhá procesu fotooxidace a zvyšuje clearance bilirubinu. Generované teplo může zkomplikovat rovnováhu tělních tekutin. Vytěsnění léčiva je nutné brát v potaz, zejména na jednotkách intenzivní péče (1, 2).

#### ■ Dysbalance tělních tekutin a elektrolytů

Novorozenci mají rozdílnou tělesnou kompozici oproti dospělým jedincům: rychlost metabolismu je 2× větší, potřebný objem vody k hydrataci je 4–5× větší a exkrece sodíku je na úrovni 1/10 dospělé funkce. Overload tekutin a současně i dehydratace je stejně kritická u novorozenců a rovnováhu tekutin je velmi důležitě pečlivě monitorovat (1). Abnormality sérových hladin vápníku, hořčíku, sodíku a draslíku a fosfátů jsou běžné u předčasně narozených miminek, novorozenecké asfyxie, infekcí a metabolických poruch. **Hyponatremie**

může nastat díky nevhodnému složení a toxicitě podaných intravenózních infuzních roztoků, nadměrným ztrátám tekutin, poruchám sekrece antidiuretického hormonu, popřípadě iatrogeně navozená diuretika. Riziko hyponatremie je třeba monitorovat, neboť důsledky mohou být fatální. Dalšími příčinami nízkých hladin sodíku mohou být malasorbce a syndrom krátkého střeva, kde hrozí i **hypokalemie**. Na druhou stranu **hypernatremie** je obvyklá u neprospívajících novorozenců s projevy nadměrného zvracení a průjmů. Terapie spočívá v parenterálním podání roztoků dextrózy. Neléčená hypernatremie vede k edému mozku a mozkové obrně. **Hypokalcemie a hypomagnezemie** jsou vzájemně propojeny. Korekce vápníku je navozena podáním hořčíku a obráceně. Hypokalcemie může nastat u porodní asfyxie, u novorozenců matek diabetiček a u předčasně narozených dětí (1, 2).

#### ■ Kardiologické obtíže

In utero je fetální srdeční výdej zajištěn z 95% cirkulací krve v ductus arteriosus (DA), který obchází plíce. Rychlý sled změn v cirkulaci nastává při porodu s prvním nádechem, kdy se ductus uzavírá. Průchodnost perzistujícího ductu se udržuje prostaglandiny. Nesteroidní protizánětlivé látky by neměly být podávány od 33. týdne těhotenství, protože hrozí riziko předčasného uzavření DA. U předčasně narozených DA zůstává otevřený, první linie terapie spočívá v restrikci tekutin, nasazení diuretik a udržení vysokých hladin hemoglobinu. Druhá linie bývá farmakologická terapie indometacinem nebo ibuprofenem. Pokud tato modalita selže, je nezbytná chirurgická cesta. Diuretika se také používají u novorozenců s kongestivním srdečním selháním a u chronického onemocnění plic. Nejčastěji používané jsou furosemid a spironolakton (1).

#### ■ Gastrointestinální obtíže

Po narození je žaludeční pH neutrální (pH 6–8) u předčasně narozených, ale i donošených novorozenců z důvodu přítomnosti reziduální alkalické amniotické tekutiny v žaludečním obsahu. U donošených novorozenců však hodnota pH rapidně po narození klesne (pH 1–3). U předčasně narozených tento proces trvá několik dní předtím, než se vytvoří potřebná acidita žaludečního obsahu. Žaludeční pH dětí se vyrovná dospělým hodnotám ve 2–3 letech života. Tento rozdíl pH žaludečních šťáv má přímý dopad i na rozsah gastrointestinální absorpce léčivých látek. Acidolabilní léky (např. peniciliny) mají tedy u novorozenců větší bio-

dostupnost než u starších dětí. Naopak léky povahou slabých kyselin s vysokým pKa (např. fenobarbital, fenytoin) existují v ionizované formě a jejich absorpce lipidovou membránou je snižena (1, 2). Nutné jsou loadovací dávky a udržovací režim terapie za současného monitorování hladin a klinického efektu. Rychlost gastrického vyprazdňování je prodloužená obecně u všech novorozenců a dosahuje dospělých parametrů v 6–8 měsících života. Následkem pomalejšího vyprazdňování a sporadické peristaltiky mohou být léčiva vstřebána oproti dospělé populaci v daleko větším rozsahu, díky prolongovanému kontaktu s gastrointestinální sliznicí. Mateřské mléko a nízkokalorická umělá výživa zrychlují gastrické vyprazdňování. Dalším specifickým v neonatologii, které přímo ovlivňuje dostupnost léčiv, je stupeň sekrece žluči a kolonizace GIT mikroflórou. Díky těmto faktorům nelze některá léčiva podat spolehlivě perorální cestou. Enterohepatický jaterní oběh není plně vyvinut a tímto se lék jen nespolehlivě metabolizuje a vstřebává. Například opioidní analog loperamid může u novorozenců vést k respiračním obtížím díky sníženému first pass efektu, čímž je dostupnost léčiva ke vstřebání nezralou hematoencefalickou bariérou zvýšená (1, 2). **Gastroezofageální reflux (GERD)** je léčen, pokud nastávají komplikace typu zánět jícnu, striktury, chronická aspirace a u neprosávajících novorozenců. Léčba zahrnuje antacida a algináty, domperidon, H<sub>2</sub>-antagonisty nebo inhibitory protonové pumpy. Polohování, fortifikace mléka, případně chirurgická operace jsou dalšími alternativami. **Nekrotizující kolitida** je komplikace neznámé etiologie nejčastěji multifaktorního rázu, která zahrnuje superinfekci bakteriemi produkujícími plyn a postihuje slizniční bariéru nezralého střevního traktu. Terapie zahrnuje antibiotika a parenterální umělou výživu, která umožní potřebné zabezpečení živin alternativní cestou, umožňující klid na reparaci poškozeného střeva (1).

### Běžná terapie u novorozenců

Předčasně narození jedinci mají nízké zásoby vitaminů. Obvykle se novorozencům mladším 35 týdnů podávají multivitaminové přípravky. Hlavními potřebnými jsou vitaminy rozpustné v tucích, dále železo a kyselina listová.

- **Vitamin K** je nepostradatelný v procesu srážení krve. Jeho nedostatek může zvýšit riziko krvácení, tzv. hemoragickou nemoc

novorozenců, kdy po narození chybí novorozenci vitamin K následkem jeho špatnému vstřebávání placentou. Krvácivost může nastat časně během týdne po narození, ale i později, tj. do 26. týdne věku života. Intrakraniální krvácení vede ve 30–50 % k úmrtí nebo závažnému mozkovému poškození. Riziko časně krvácivosti novorozence stoupá u matek léčených antiepileptiky nebo po traumatickém dlouhém porodu, u předčasně narozených novorozenců, u porodní asfyxie, dále u nemocných, potravu odmítajících kojenců s poruchou absorpce. Protrombinový a srážecí čas se prodlužuje a krvácení nastává v kůži, pupeční šňůře, membránách sliznice, vnitřních orgánech a mozku. Pozdější krvácení nastává u kojenců s jaterními poruchami a biliární obstrukcí. Běžná profylaktická dávka u všech novorozenců je 1 mg phytomenadionu intramuskulárně po porodu nebo dvě dávky (2 mg) perorálního phytomenadionu přímo po porodu a následně druhá dávka do 7 dnů po porodu. Kojenci výlučně na mateřském mléku potřebují další dávku 2 mg p.o. vitamínu K 1 měsíc po porodu a dále každý měsíc, dokud kojeneček nepřejde na umělou stravu (1).

- **Vitamin D** reguluje vstřebávání vápníku a fosfátů z GIT a jejich mobilizaci z kostí a zároveň retenci ledvinami. Mineralizace kostí probíhá ve třetím trimestru těhotenství. U novorozenců < 32 týdnů gestačního věku se proto doporučuje podávat 400 IU vitamínu D denně v prevenci poruchy kostí (křivice). Cholecalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) je rutinně podáván a doporučuje se i fosfát dle sérových hladin novorozence.
- Nedostatek **vitamínu A** u jaterních poruch, biliární obstrukce a malabsorpce má za následek sníženou funkci imunitního systému, dozrávání plic, růst, zrakové poruchy a jiné. Suplementaci vysokými dávkami retinolu u předčasně narozených miminek je nutné monitorovat kvůli riziku akutní toxicity. Vitamin A je nejčastěji podáván jako součást multivitaminových přípravků (1).
- **Železo.** Během prvních týdnů života se u všech novorozenců projeví nedostatek železa nízkými hladinami hemoglobinu. Pokud není zabezpečen příjem železa, může se zejména u předčasně narozených rozvinout anémie a právě tato skupina by měla být profylakticky suplementována

železem od věku 4–6 týdnů postnatálně v dávce 1–2 mg/kg/den elementárního železa až do úplného přejití na stravu, která zabezpečí dostatečný příjem vstřebatelného železa. V praxi to znamená suplementovat železo až do 12 měsíců života (1).

- **Kyselina listová.** Rutinní podávání kyseliny listové (50 µg denně, případně 500 µg týdně) je obvyklé u předčasně narozených. Vyšší dávky (500 µg/den u předčasně narozených nebo 1 mg/den u donošených novorozenců) se podávají, pokud nastane hemolýza a pacient má pozitivní Coombsův test (1).

### Závěr

Dle údajů Evropské lékové agentury (6) je až 90 % léčivých přípravků podáváno novorozencům jako off-label nebo bez licence. Klinický farmaceut ve Velké Británii hraje důležitou roli při kontrole vhodnosti terapeutického postupu, kritickému hodnocení indikované léčby, monitorování lékových hladin, úpravě dávek a dávkovacího režimu. Farmaceut dále přispívá k formulaci individuálně asepticky připravené parenterální výživy důležité pro novorozence v kritickém stavu na intenzivní péči.

### Literatura

1. Child health. First month of life. An open learning programme for pharmacists and pharmacy technicians. CPPE, The University of Manchester, 2006: 45–53.
2. Skinner AV. Neonatal pharmacology. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2010; 12: 3.
3. Cote CJ, Lerman J, Ward RM, Lugo RA, Goudsouzian N. Pharmacokinetics and pharmacology of drugs used in children. In: Cote CJ, Lerman J, Todres ID, eds. *A practice of anaesthesia for infants and children*. 4th edition, Elsevier, 2008.
4. Sumpter A, Anderson BJ. *Pediatric pharmacology in the first year of life*. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 469e75.
5. Costello I, Long PF, Wong IK, Tuleu C, Yeung V. *Paediatric Drug Handling*. Pharmaceutical Press, 2007.
6. European Medicines Agency. *Guideline on the investigation of Medicinal Products in the term and preterm Neonate*, London, October 2007. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003754.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003754.pdf)

Článek přijat redakcí 25. 2. 2012

Článek přijat k publikaci 23. 4. 2012

### PharmDr. Petra Thomson

Resident Pharmacist, Great Ormond Street Hospital  
NHS Foundation Trust  
London, The United Kingdom  
[petra.thomson@gosh.nhs.uk](mailto:petra.thomson@gosh.nhs.uk)