viac článkov

Charakteristika pediatrického pacienta

Zverejnené: 1. januára 2024 | Autor: PharmDr. Jana Michaličková



Vývoj organizmu v období detského veku je sprevádzaný anatomickými, fyziologickými a biochemickými zmenami. Farmakoterapia tejto skupiny pacientov si vyžaduje osobitnú pozornosť, nakoľko farmakokinetika a farmakodynamika liečiv je týmto vývojom ovplyvnená a robí z detských pacientov značne heterogénnu skupinu. Dostupná lieková forma pre pediatrického pacienta nie je samozrejmosťou, preto je typická "off-label" preskripcia.

Charakteristické rysy farmakoterapie pacienta detského veku:

- zmeny vo farmakokinetike a farmakodynamike liečiv – ovplyvnenie procesu ADME postupným starnutím organizmu má vplyv na dávku liečiva aj dávkovací režim,
- "off-label" použitie liekov – ide o prípad, kedy sa liek v pediatrickej populácii nepoužíva v súlade s SPC, avšak treba si uvedomiť, že častokrát je to jediná

dostupná liečba, ktorú môžeme zvoliť. Praktickým dôsledkom tejto preskripcie je často aj individuálna príprava liekov z liekových foriem určených pre dospelých, nakoľko adekvátny liek, v adekvátnej dávke pre pediatrického pacienta neexistuje,

- znížená compliance – vyplýva z aktuálnych kognitívnych a komunikačných schopností, prislúchajúcich k danému veku.

Delenie pediatrickej populácie podľa veku:

- predčasne narodené deti – tvoria samostatnú kategóriu, narodia sa pred 37 týždňom,
- novorodenci – do 28. dňa života,
- dojčatá a batoľatá – majú vek od 28 dní do 23 mesiacov,
- deti – od 2 do 11 rokov,
- adolescenti – od 11 do 17 rokov.

Každá skupina je niečím špecifická, ale vo všeobecnosti môžeme povedať, že čím je dieťa mladšie, tým viac odlišností, ktoré ovplyvňujú farmakokinetiku a farmakodynamiku liečiv v porovnaní s dospelým môžeme nájsť.

Zmeny vo farmakokinetike u pacientov detského veku

Faktory, ovplyvňujúce farmakokinetiku pacientov detského veku, sú najmä zmeny pH žalúdka, rýchlosť jeho vyprázdňovania, permeabilita sliznice GIT-u, veľkosť resorbčnej plochy. Odlišnosti sú aj v aktivite metabolických enzýmov, expresii transportérov, funkcii pankreasu a tvorby žlče, proces exkrécie je ovplyvnený funkciou glomerulárnej filtrácie.

Tieto zmeny v farmakokinetických parametroch je dôležité zohľadňovať nielen pri voľbe správnej dávky, ale aj volenie správnych dávkovacích intervalov.

Zmeny v absorpcii

Po narodení je pH žalúdočnej kyseliny prakticky neutrálne kvôli prítomnosti plodovej vody. Jeho pokles na hodnotu 1,5 – 3 nastane v priebehu 24 hodín, nasleduje návrat k neutrálnym hodnotám. Tieto hodnoty pH pretrvávajú z dôvodu nedostatočnej zrelosti parietálnych buniek, ktoré sú zodpovedné za sekréciu žalúdočnej kyseliny do 20. – 30. mesiaca života. Hodnoty pH dospelého človeka sa dosahujú približne okolo 3. roku. U predčasne narodených detí k prechodnému zníženiu pH nedochádza, nakoľko nemajú žalúdočnú kyselinu počas

prvých 14 dní života.

Takéto zmeny pH vedú k nižšej absorpcii liečiv povahy slabých kyselín (fenytoín, fenobarbital) a slabých zásad (ketokonazol) kvôli zníženej rozpustnosti. Na druhej strane liečivá, ktoré sú inaktivované žalúdočnou kyselinou (ampicilín, amoxicilín), sú u novorodencov a dojčiat lepšie resorbované.

Ďalším faktorom ovplyvňujúcim absorpciu liečiv je rýchlosť vyprázdňovania žalúdka a črevná motilita. Žalúdok sa vyprázdňuje pomalšie z dôvodu nezrelosti neuroregulácie tohto procesu, hlavne v období do 6 – 8 mesiacov. Niektoré štúdie naznačujú, že vyprázdňovanie žalúdka je rýchlejšie u dojčených detí, než u tých na umelej výžive. Prítomnosť tukov a bielkovín v potrave predlžuje vyprázdňovanie žalúdka. Vyprázdnenie žalúdka je urýchlené v prípade požitia tekutín, preto rýchlejšie zaberie orálna suspenzia než tableta.

Vzhľadom na dané skutočnosti je absorpcia perorálne podávaných liečiv u novorodencov a predčasne narodených detí nepredvídateľná a preferuje sa parenterálny spôsob aplikácie liečiv.

Zaujímavou možnosťou podania liekov u detí je bukálne podanie, kedy nedochádza k efektu prvého prechodu pečeňou. Využíva sa najmä v urgentných situáciách, typickým príkladom je liečivo midazolam.

Anatómia hemoroidálnych žíl u detí je rovnaká ako u dospelých, v prípade podania rektálnej liekovej formy môže liečivo dosiahnuť systémovú cirkuláciu ešte pred prvým prechodom pečeňou. Rektálne liekové formy nie sú vhodné pre predčasne narodené deti a novorodencov, vzhľadom na nepredvídateľnú absorpciu. Rizikom je aj poškodenie krehkej sliznice predčasne narodených detí, kedy môže dôjsť k infekcií a abscesu v dôsledku poškodenia.

Zmeny v distribúcii

Hlavný vplyv na distribúciu liečiv v organizme má celkový obsah vody, väzba na plazmatické bielkoviny a permeabilita jednotlivých membrán a bariér. Celkový obsah vody je najvyšší u predčasne narodených detí 80 – 90 %, u novorodencov je to 70 %, s postupným poklesom v dojčenskom a batoľacom veku na 60 %. Podobne to sledujeme aj s objemom extracelulárnej vody, kedy postupne dochádza k poklesu zo 40 % na 25 – 30 %. Vplyvom veku pozorujeme aj postupné zmeny lipidového kompartmentu. Pri narodení pozorujeme nárast telesného tuku z 10 na 15 %, nasledovaný nárastom na 20 – 25 % na konci 2. roku života, nasledované opätovným znížením na 10 – 15 % v adolescencii.

Následkom zmien celkovej a extracelulárnej vody sú nižšie plazmatické koncentrácie hydrofilných liečiv u novorodencov a detí do 2 rokov, ak vychádzame z dávkovania prepočítaného na váhu. Hydrofilné liečivá ako digoxín a paracetamol majú väčší distribučný objem u novorodencov ako u adolescentov. Na druhej strane lipofilné liečivá ako diazepam majú u novorodencov menší distribučný objem.

V porovnaní s dospelými pozorujeme u detí do 11 rokov menšie koncentrácie plazmatických bielkovín. Klinicky významné je to najmä u liečiv s vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny a úzkym terapeutickým indexom (napr. teofylín u novorodencov, aj niektoré antibiotiká ako ampicilín, vankomycín, cefazolín).

Zmeny v metabolizme

Metabolizmus je ovplyvnený aktivitou jednotlivých metabolických enzýmov, či už v prvej alebo druhej fáze metabolizmu. Fáza I. zahŕňa nielen metabolizmus liečiv pomocou izoenzýmov CYP450, ale aj flavín obsahujúce monooxydázy, alkohol a aldehyddehydrogenázy a esterázy. V druhej fáze metabolizmu sa uplatňujú konjugačné

reakcie (tá glutatiónová, zodpovedná za elimináciu paracetamolu, je už pri narodení na 65 -75 % aktivity dospelého jedinca).

Všeobecne možno povedať, že metabolizmus je znížený u novorodencov a detí do 2 rokov a postupne sa zrýchľuje, do týchto procesov však zasahujú aj komorbidity, genetický polymorfizmus a vonkajšie faktory.

Zmeny v eliminácii

Proces glomerulárnej filtrácie je znížený, preto je odbúravanie vo vode rozpustných liečiv

spomalené, normálne hodnoty sa dosiahnu v priebehu 3 – 5 mesiacov. Liečivá odbúravané primárne glomerulárnou filtráciou je nutné prispôsobenie dávky buď predĺžením dávkovacieho intervalu alebo znížením dávky.

Tubulárna sekrécia je pri narodení na úrovni 20 – 30 % dospelého jedinca, normálne hodnoty sú dosiahnuté okolo 15. mesiaca života, tubulárna resorpcia dosahuje normálne hodnoty až v 2 rokoch života.

Zmeny vo farmakodynamike pacientov detského veku

Zatiaľ čo vo farmakokinetike máme relatívne dostatočné množstvo informácii, vo farmakodynamike je situácia menej prehľadná a chýbajú informácie ako rast a vývoj tento parameter ovplyvňujú.

V literatúre môžeme naraziť na príklady ako vyšší výskyt kyselinou valproovou indukovanej hepatotoxicity u dojčiat. Vyšší prírastok na váhe pri použití atypických antipsychotík u adolescentov, alterovaný účinok warfarínu nezodpovedajúci dávke u detí s kongestívnym srdcovým zlyhávaním. Zvýšená citlivosť novorodencov na morfín a paradoxné reakcie pri použití benzodiazepínov u detí do 2 rokov sa dajú vysvetliť postupným dozrievaním jednotlivých neurotransmiterov a receptorov.

Legislatíva uplatňovaná vo výskume a vývoji pediatrických liekov

V 21. storočí môžeme pozorovať obrovský krok vpred v pediatrickom výskume a vývoji liekov, ktorý je podporený legislatívou, ktorá trend zvýšenia dostupnosti adekvátnej, bezpečnej a modernej terapie pre detských pacientov podporuje a súčasne deti chráni. V podmienkach Európskej únie bola takáto legislatíva prijatá v roku 2007. Jedná sa o

Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady EÚ 1901/2006 o liekoch na pediatrické použitie, takto je zriadená Európska pediatrická komisia (EPC).

Cieľom legislatívy je, aby mohli byť deti vo veku 0-17 rokov liečené rovnako kvalitnými liekmi ako dospelí a liekmi, ktoré sú určené pre ich vekovú kategóriu. Lieky pre deti majú byť vysoko kvalitné a ich výskum a vývoj má podliehať prísnym etickým kritériám.

Praktické výstupy tejto legislatívy:

- pre každý novoregistrovaný liek je nevyhnutný výskumný pediatrický plán (PIP) – plán, ktorý má zabezpečiť dáta nevyhnutné k vývoju a registrácii lieku pre pediatrické použitie,
- pre lieky, ktoré už sú na trhu dlhšie sa vypracováva povolenie pre uvedenie na trh pre pediatrické použitie (PUMA), využíva sa u liekov, ktoré už nie sú chránené právom na duševné vlastníctvo,
- finančná podpora výrobcov liekov, či ide o nový alebo už registrovaný liek,

- Európsky register klinických štúdií – sú v ňom vedené uskutočnené klinické štúdie, čím zabraňujeme prípadným duplicitným zapojeniam detí do týchto štúdií,
- výrobcovia môžu pri vývoji lieku osloviť bezplatne skupinu odborníkov EMA,
- bol vytvorený zoznam liekov, ktorých vývoj je prioritný.

V roku 2017 priniesla Európska komisia 10-ročný report jej implementácie. Výsledkom je nárast v počte liekov na pediatrické použitie, najmä v oblasti reumatológie a infekčných chorôb, avšak progres v oblasti ojedinelých ochorení detského veku bol veľmi malý. Úspechom je aj nárast klinických štúdií z 8,3 % v roku 2006 na 12,4 % v 2016.

V roku 2018 bol zverejnený akčný plán, ktorý chce lepšie implementovať túto legislatívu k podpore vývoja liekov pre deti. V roku 2023 vyšiel aj report, ktorý sa zameral na implementáciu akčného plánu v rokoch 2018 – 2022, zameriava sa na posilnenie zamerania na nenaplnené medicínske potreby (hlavne pre deti s rakovinou a zápalovými ochoreniami ciev), podporu inovácií, posilnenie kooperácie medzi jednotlivými agentúrami (EMA a FDA).

Je tu ešte pár skutočností, ktoré je dobré si uvedomiť:

- samoliečbu pediatrického pacienta častokrát volíme na základe opisu symptómov jeho opatrujúcej osoby, kedy môže dochádzať k nepresnostiam (časté napríklad práve v samoliečbe kašľa, kedy pacienti nesprávne rozlišujú pojmy suchý a vlhký kašeľ),
- u predčasne narodených detí, novorodencov a detí do 6 mesiacov odporúčame návštevu pediatra, nakoľko je veľmi ťažké vyhodnotiť závažnosť situácie bez potrebných vyšetrení,
- pediatrický pacient je pacient, ktorý si o sebe nerozhoduje sám a aktívne s ním o výbere liekov či výživových doplnkov väčšinou nekomunikujeme, v lekárni sa dokonca nemusí ani nachádzať, za užitie/neužitie liekov je zodpovedný rodič.
- Deti nemajú compliance ako dospelí, je oveľa nižšia. Preto treba čo najjednoduchší dávkovací režim a adekvátnu liekovú formu. Pri výbere liekovej formy dbáme na vek dieťaťa a jeho schopnosť prehĺtať, existujúce komorbidity (napr. črevná viróza). Compliance je závislá aj na dennom režime detí a ich stravovacích návykoch.
- Častokrát tu nie sme len pre malého pacienta, ale aj pre jeho rodičov, ktorí potrebujú upokojiť a vysvetliť, čo daná situácia pre dieťa obnáša, čo očakávať a ako k farmakoterapii pristupovať.