

Specifika farmakokinetiky v dětském věku

(absorpce, distribuce a exkrece)

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.¹, PharmDr. Jaroslav Matal, Ph.D.²

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Lékárna FN Olomouc

Lidský růst a vývoj zahrnuje řadu biologických pochodů. Vliv vývojových změn při lékové expozici bývá odvislý od tělesné kompozice (např. obsah vody v těle, koncentrace sérových proteinů) a funkce orgánů důležitých při metabolizaci (např. játra) nebo exkreci (např. ledviny) léčiv. V první dekádě života jsou tyto změny poměrně dynamické a nelineární, což může způsobovat obtíže při volbě vhodné dávky léčiva. V období růstu/vývoje mohou být také reakce na řadu léčiv odlišné. Volba správného léčiva a stanovení adekvátní dávky pro dítě je proto zcela zásadní. Tohoto cíle můžeme dosáhnout jen pokud budeme mít alespoň základní znalosti o tom, jak ontogeneze ovlivňuje farmakokinetiku léčiv.

Klíčová slova: děti, farmakokinetika, absorpce, distribuce, exkrece.

Differences in Pharmacokinetics in Children

Human growth and development consists of a continuum of biologic events. The impact of these developmental changes in drug disposition is largely related to changes in body composition (e.g. body water content, plasma protein concentrations) and function of organs important in metabolism (e.g. the liver) and excretion (e.g. the kidney). During the first decade of life, these changes are dynamic and can be nonlinear and discordant making standardized dosing inadequate. During rapid phases of growth/development drug disposition and response may be altered. The main goal is to optimize drug therapy in children. This can be achieved through fundamental understanding of how ontogeny influences pharmacokinetics.

Key words: children, pharmacokinetics, absorption, distribution, excretion.

Pediatr. praxi 2014; 15(6): 337–339

Úvod

Jedním z hlavních faktorů komplikujících farmakoterapii u dětí je odlišnost farmakokinetických dějů a jejich změny během vývoje dětského organismu. Výběr správného léčiva je tudíž podmíněn jejich znalostí. Klíčový význam může mít především snížená vazba na bílkoviny plazmy, relativně větší objem extracelulární tekutiny, nezralost enzymatických biotransformačních systémů a ledvin a nedokončený vývoj hematoencefalické bariéry (1).

Absorpce

Je definována jako průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve (plazmy). Uplatňuje se u všech cest podání s výjimkou intravenózního a intraarteriálního. Řada faktorů ovlivňujících absorpci léčiva je závislá na věku. Žaludeční pH je u donošeného dítěte při porodu neutrální (6–8) a v průběhu následujících 24–48 hodin dosáhne hodnot pH dospělého (1–3). Potom žaludeční sekrece opět klesá a u novorozence do 1 měsíce života je pH vyšší než 5. Mezi 1. měsícem a 2. rokem života se postupně snižuje k hodnotám pH dospělého (2). Ve věku 3 let se produkce kyseliny již vyrovná produkci u dospělých. Tyto změny závislé na věku úzce souvisí s vývojem žaludeční sliznice a relativně alkalické mléko konzumované kojenci dále snižuje žaludeční kyselost (3).

Bylo prokázáno, že tyto změny v žaludečním pH ovlivňují absorpci řady léčiv. Například kyselá léčiva, jako již nepoužívaná kyselina nalidixová, jsou lépe absorbována ve své neionizované formě. V zásaditém prostředí je větší frakce ionizována a jsou proto u novorozenců hůře absorbována (3, 4).

Vyprazdňování žaludku je u dětí do 6 měsíců výrazně pomalejší než u starších dětí a u dospělých. U dospělých je vyprazdňování žaludku bifazické (rychlá fáze následovaná exponenciální pomalou fází). U nedonošených novorozenců je žaludeční vyprazdňování pomalé a lineární, což může vést k vyšší absorpci např. penicilinů (3). Intestinální motilita je u novorozenců také zpomalená. Zatímco donošení novorozenci jsou v těchto funkcích kvalitativně srovnatelní s dospělými, u nezralých je motilita GIT chaotická. Správný vývoj gastrointestinální motility významně podporuje perorální příjem potravy.

Absorpce léčiv obecně ze žaludku je nevalná a probíhá až ve střevech, jelikož plocha žaludku je v porovnání se střevem malá. Léčiv, která se přímo absorbují v žaludku je poměrně málo. Určitou úlohu hraje i povaha léčiv, „šan-ci“ na resorpci již v žaludku mohou mít léčiva kyselé povahy. Teoreticky by se dalo soudit, že léky, které jsou u dospělých hůře vstřebatelné, by vzhledem k prodlouženému kontaktu

s žaludeční sliznicí a pomalému prázdnění žaludku, mohly mít u malých dětí lepší absorpci. Nicméně často se setkáváme spíše s tím, že mají léky u novorozenců zpomalenou a nekompletní absorpci. Až ve 3 měsících věku by měla být absorpce srovnatelná s absorpcí u dospělých (3).

Pankreatické a biliární funkce, bakteriální mikroflóra a aktivita enzymatických transportérů jsou u novorozenců nezralé. Mikroflóra zažívacího traktu kvalitativně odpovídá mikroflóře dospělého člověka teprve ve 4. roce věku.

Všechny tyto odlišnosti mají vliv na absorpci léčiv, a proto je u novorozenců a kojenců třeba počítat se zpožděním nástupu účinku perorálně podávaných léčiv (1).

U topicky aplikovaných léčiv je třeba brát v potaz menší tloušťku stratum corneum, a to zejména u předčasně narozených dětí (5). Poměr povrchu těla k váze je u dětí mnohem vyšší než u dospělých, tudíž lokálně aplikovaná léčiva mohou v porovnání s dospělými vykazovat mnohem vyšší absorpci a tím pádem i toxicitu (6).

Distribuce

Distribuce je proces, během kterého dochází k přestupu léčiva z krevního řečiště do tělesných tkání a orgánů. Postnatální změny v

tělesné kompozici, odlišnosti ve vazbě na plazmatické proteiny a tkáň a hemodynamické faktory (srdeční výdej, tkáňová perfúze a membránová permeabilita) ovlivňují distribuci léčiv u dětí (7).

U novorozenců a kojenců je nutno počítat se sníženým množstvím tělesného tuku (15 % tělesné hmotnosti vs. 20 % u dospělého) a svalu (25 % méně než u dospělého). Dále je potřeba počítat s větším objemem celkové tělesné vody (CTV). Po narození zaujímá CTV 70–75 % hmotnosti novorozence v porovnání s dospělým, u kterého je to jen 50–55 %. Také extracelulární komponenta je větší (40 % vs. 20 % u dospělého). Distribuční objem hydrofilních léčiv je zde proto větší. Příkladem může být gentamicin nebo amikacin, které mají u novorozenců větší distribuční objem, a ten má během dětství tendenci se postupně snižovat. Jelikož se aminoglykosidy na plazmatické proteiny váží jen minimálně, bývají tyto odlišnosti vysvětlovány zejména změnami v procentuálním zastoupení tělesné vody (3).

Hodnot dospělého člověka dosahuje distribuční objem přibližně kolem 9. měsíce postnatálního života. Prudký pokles se týká extracelulární tekutiny, která se u donošeného jedince ustaluje kolem 3. měsíce, u nedonošeného asi o 3 měsíce později. Intracelulární tekutina se chová opačně. Její obsah postupně narůstá přibližně do 3. měsíce (8). Změny v distribučním objemu jsou pro farmakokinetiku léčiv zásadní, proto je tento parametr součástí vzorců pro přesný výpočet dávkování pro nejmladší děti. Větší distribuční objem u nejmenších dětí znamená, že stejná dávka (vztaženo ke hmotnosti dítěte) může způsobit, že maximální plazmatická koncentrace bude nižší než u dospělého. Nicméně průměrné plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou na distribučním objemu nezávislé (3).

U novorozenců a kojenců je snížené množství plazmatických vazebných proteinů, což vede k vyšší volné frakci podaných léčiv. Na vyšších hladinách léčiv se podílí také vzestup hladin bilirubinu a volných mastných kyselin po narození (9). Ačkoli je koncentrace léčiv v určité tkáni výsledkem pasivní difuze po koncentračním spádu, exprese buněčných efluxních transportérů může tento stav změnit. Nejvíce známým a prozkoumaným transportérem je ABCB1 (označovaný též MDR1 nebo dříve označovaný jako P-glykoprotein), schopný exkretovat z buněk léčiva a jiná xenobiotika za fyziologických i patologických podmínek. Tkáň s nejvyšším obsahem ABCB1

jsou enterocyty, buňky renálních tubulů, hepatocyty a např. maligní buňky (10). Z hlediska ontogeneze P-glykoproteinu jsou k dispozici pouze omezená data. Studie provedená *post mortem* u novorozenců ve věku 23–42 týdnů gestačního věku ukazuje na stejnou lokalizaci, ale na nižší expresi ABCB1 ve srovnání s dospělým (11).

Exkrece

Exkrece léčiv zahrnuje děje, kterými tělo vylučuje mateřskou látku a její metabolity. Uskutečňuje se zejména ledvinami, ale také žlučí, stolicí, plicemi atp. Rychlost exkrece je značně variabilní a může být ovlivňována mnoha faktory jak ze strany léku, tak pacienta. Řada léčiv, včetně penicilinů, cefalosporinů, digoxinu a aminoglykosidů jsou ledvinami vylučovány v nezměněné podobě. Všechny jsou filtrovány glomeruly (filtrace závisí na velikosti molekuly), a některé jsou také reabsorbovány a vylučovány tubulárními buňkami (např. peniciliny, cefalosporiny a fenobarbital) (3).

Dozrávání renálních funkcí je dynamický proces začínající 9. týden gestačního vývoje a je ukončen ve věku 2 let. Takovýto vývoj je samozřejmě podmíněn správným vývojem ledvin, který je ukončen ve 36. týdnu (12).

Exkrece ledvinami probíhá glomerulární filtrací (GF) a aktivní tubulární sekrecí. Na výsledku se podílí i pasivní a aktivní tubulární reabsorpce. Při narození je jak GF, tak tubulární sekrece snižena, nicméně filtrace je vyvinuta relativně více.

U předčasně narozených novorozenců je počet glomerulů nižší, než u donošených, kteří mají počet glomerulů stejný jako dospělí. Proces zrání ledvinových struktur a funkcí je spojen s prodloužováním a vyhrávkou tubulů, zvýšeným průtokem krve ledvinami a zlepšením efektivity filtrace. Navíc je tok krve přemístěn z hlubších do více povrchových nefronů. Zlepšení GF záleží jak na gestačním, tak na postnatálním věku (3). GF je nedostatečně vyvinutá zejména v prvních šesti měsících života. Nejrychlejší vývoj nastává v prvních 2 týdnech postnatálního života a pokračuje v průběhu 8–12 měsíců po porodu. Hodnoty odpovídající 50 % GF dospělých je dosaženo přibližně v 6. týdnu života. V prvním roce věku GF dítěte odpovídá 90 % GF dospělého.

Tubulární sekrece je po narození také nedostatečná, a to zejména z důvodu špatné perfúze a nevyvinutého zásobování energií. Hodnot srovnatelných s dospělým organizmem je dosaženo až od 24. měsíce života (3).

Klasická představa je, že léky které jsou metabolicky inaktivovány v játrech, nejsou ovlivněny sníženými renálními funkcemi. Nicméně ve většině případů je metabolit (ať už aktivní nebo neaktivní) eliminován prostřednictvím GF nebo tubulární sekrece právě ledvinami. Redukovaná tubulární sekrece u nedonošených novorozenců může vyústit v nárůst plazmatických koncentrací neaktivního metabolitu, ale díky enterohepatálnímu cyklu může dojít ke zvýšení koncentrace původního léku (3).

Znalost těchto dynamických principů je klíčová v plánování a nastavování léčby u novorozenců. S rizikem kumulace léčiv nebo aktivních metabolitů vylučovaných ledvinami a také s jejich prodlouženým eliminačním poločasem musíme tedy počítat až do dvou let věku dítěte, přičemž největší riziko existuje v prvních třech měsících života. V tomto období se proto u většiny léčiv doporučuje prodloužit dávkovací intervaly nebo redukovat udržovací dávky. Obzvláště opatrní bychom měli být u nedonošených novorozenců (1, 3, 13, 14).

Závěr

Téma volby léků a odlišností ve farmakokinetice léčiv u dětí je poměrně obsáhlé. Výběr správného léčiva pro dítě nebo adolescenta je podmíněn znalostmi specifík ve farmakokinetice. Důležité je především zhodnocení renálních funkcí a s tím související schopnost eliminace léčiv. Také řada faktorů ovlivňujících absorpci a distribuci léčiv je závislá na věku. Pochopení této problematiky by mělo pomoci používat účelnou farmakoterapii, ale také předcházet závažným nežádoucím účinkům.

*Zpracováno s podporou grantu
IGA UPOL LF_2014_008.*

Literatura

1. Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
2. Rodbro P, Krasilnikoff PA, Christiansen PM. Parietal cell secretory function in early childhood. Scand J Gastroenterol. 1967; 2: 209–213.
3. Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem. 1997; 43(1): 222–227.
4. Silvers J, Poole JW. Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral administration. Pediatrics 1973; 51: 578–580.
5. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med. 2003; 18; 349(12): 1157–1167.
6. Amato M, Huppi P, Isenschmid M, Schneider H. Developmental aspects of percutaneous caffeine absorption in premature infants. Am J Perinatol. 1992; 9: 431–434.
7. Seyberth HW, Rane A, Schwab M. Pediatric Clinical Pharmacology. Heidelberg: Springer, 2011.

8. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(5): 667–686.
9. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boréus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human fetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 1971; 3(4): 189–193.
10. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 59–98.
11. Tsai C, Ahdab-Barmada M, Daoud MJ, Watchko JF. P-glycoprotein expression in the developing human central nervous system: cellular and tissue localization. *Pediatr Res* 2001; 47: Suppl: 436A.
12. Van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, van der Heijden BJ, Weber A, Sauer PJ, Neijens HJ, de Groot R. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 58(6): 650–659.
13. Johnson TN. The development of drug metabolizing enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology.* 2003; 192(1): 37–48.
14. Brion LP, Fleischman AR, Schwartz GJ. Gentamicin interval in newborn infants as determined by renal function and postconceptional age. *Pediatr Nephrol.* 1991; 5(6): 675–679.

Článek doručen redakci: 14. 8. 2014

Článek přijat k publikaci: 15. 9. 2014

MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP

a FN Olomouc

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

petra.matalova@fnol.cz

