



FARMAKOTERAPIA U DZIECI I NIE TYLKO

Pharmacotherapy not only in children



Maria Drożdżik¹, Marek Drożdżik²

1. Uniwersytet Medyczny w Łodzi
2. Katedra Farmakologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie: W pracy przedstawiono czynniki, które mogą wpływać na odpowiedź na leki w poszczególnych stadiach rozwoju organizmu, warunkując tym samym skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. W oparciu o przedstawione zmiany rozwojowe opracowano sposoby obliczania dawek, które umożliwiają ekstrapolację dawkowania u dorosłych na populację pediatryczną. Wskazano również inne potencjalne narzędzia (terapia monitorowana stężeniem leku, farmakogenetyka), które mogą służyć do optymalizacji dawkowania leków u dzieci.

Abstract: The study presents the factors that can affect the response to drugs at various stages of child's development, thus determining the effectiveness and safety of pharmacotherapy. Based on the presented developmental changes, methods of calculating doses were established to enable extrapolation of adult dosing to the paediatric population. Moreover, the article demonstrates other potential tools (therapeutic drug monitoring, pharmacogenetics) that may be used to optimise drug dosing in children.

Słowa kluczowe: lek, dawka, dzieci, farmakokinetyka, farmakodynamika.

Key words: drug, dose, children, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

DOI 10.53301/lw/145900

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.09.2021

Zaakceptowano do druku: 16.01.2022

Autor do korespondencji

Marek Drożdżik
Katedra Farmakologii,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
tel.: 91 466 15 89
e-mail: drozdzik@pum.edu.pl

Wstęp

Dawkowanie leków u dzieci opiera się w większości przypadków na danych klinicznych ustalonych w populacji osób dorosłych, co wiąże się niestety z brakiem uwzględnienia szeregu swoistych dla wieku rozwojowego zmiennych. Tezę tę sformułował już ponad 100 lat temu ojciec pediatrii amerykańskiej dr Abraham Jacobi stwierdzając, że „Pediatrizy nie mają do czynienia z miniaturami dorosłych kobiet i mężczyzn wymagającymi zmniejszonych dawek leków w przypadku chorób występujących w mniejszym organizmie, lecz (...) z pacjentami wymagającymi zastosowania odpowiedniego schematu dawkowania”. Od tego czasu poznano wiele czynników, zwłaszcza wpływających na farmakokinetykę leków, które modyfikują odpowiedź pacjenta pediatrycznego na leczenie. Niestety, w przypadku wielu stosowanych w codziennej praktyce klinicznej leków, brak jest bezpośredniej weryfikacji ich farmakokinetyki (w tym interakcji) i działania (w tym działań niepożądanych), a tym samym ustalenia dawkowania, wskazań i działań niepożądanych, w poszczególnych okresach rozwojowych dziecka. Wiąże się to z koniecznością stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami (*off-label*) lub też podawania niezgodnie z zaleceniami wytwórcy (*unlicensed use*). Szacuje

się, że w krajach UE około 50%, a nawet do 90% (w zależności od źródła danych) leków jest stosowanych u dzieci poza wskazaniami [1, 2]. Stąd też urzędy regulujące dopuszczenie leków do obrotu (np. Europejska Agencja Leków [EMA] i Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków [FDA]) zachęcają producentów do prowadzenia badań leków zapewniających odpowiednio wysoki poziom jakości w populacji pediatrycznej, za pośrednictwem inicjatyw, takich jak Europejska Sieć Badań w Pediatrii (Enpr-EMA) lub też powołując organy doradcze np. Komitet Pediatryczny (PDCO), które zajmują się stosowaniem leków u dzieci i młodzieży. Należy więc mieć nadzieję, że wraz z poszerzającą się wiedzą dotyczącą zmian rozwojowych, warunkujących skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii, opracowane zostaną adekwatne zalecenia terapeutyczne dostosowane do poszczególnych etapów rozwoju organizmu.

Farmakokinetyka

Dojrzewanie organizmu wiąże się z występowaniem szeregu zmian czynnościowych mających znaczący wpływ na losy leków w organizmie, tj. farmakokinetykę, na które składają się następujące procesy określane akronimem ADME: wchłanianie leku (*absorption*), rozmieszczenie

leku w organizmie, tj. dystrybucja (*distribution*), metabolizm, tj. biotransformacja (*metabolism, biotransformation*) oraz wydalanie (*excretion*). Optymalizacja dawkowania leków u dzieci wymaga zrozumienia i wzajemnego powiązania ontogenezy z danymi farmakokinetycznymi.

Na wchłanianie leku wpływa szereg czynników: mechanicznych, biologicznych i fizykochemicznych, determinujących przenikanie substancji przez bariery biologiczne organizmu, które w populacji pediatrycznej posiadają odmienną charakterystykę. Pierwszym z powyższych czynników jest pH, zmieniające się w poszczególnych odcinkach przewodu pokarmowego, mogące wpływać na stopień jonizacji oraz stabilność leku, jak również funkcję transporterów leków w błonie enterocytów [3]. Po urodzeniu, pH w żołądku noworodka jest wyższe niż u dorosłego i wynosi zazwyczaj 4-6. Skutkuje to zwiększoną biodostępnością leków ulegających degradacji w środowisku kwaśnym (amoksycylina, erytromycyna) u noworodków w porównaniu z dziećmi starszymi, jak również zmniejszonym wchłanianiem słabych kwasów (paracetamol, fenytoina, fenobarbital), których stopień jonizacji zwiększa się w środowisku bardziej zasadowym. Do kolejnych odmienności należy wydłużony czas opróżniania żołądka trwający 6-8 godzin (u osoby dorosłej 1-3 godziny), mogący prowadzić do opóźnionego wchłaniania leku, np. maksymalne stężenie paracetamolu występuje z opóźnieniem i jest wyższe z powodu zmniejszonego klirensu leku. Na farmakokinetykę tego leku wpływają również zwiększające się z wiekiem częstość, amplituda oraz czas trwania skurczów propulsywnych, jak również stopniowe dojrzewanie procesów biernego i czynnego wchłaniania leków, osiągające pełną aktywność w czwartym miesiącu życia. W związku z powyższymi zjawiskami biodostępność paracetamolu u noworodków i niemowląt (do drugiego miesiąca życia) jest 10-krotnie mniejsza w porównaniu do gorączkujących dzieci starszych. Podsumowując, szybkość wchłaniania większości leków jest mniejsza u niemowląt i dzieci młodszych w porównaniu do starszej populacji, a czas osiągnięcia stężenia maksymalnego jest wydłużony [4].

Następnym ważnym czynnikiem wpływającym na biodostępność leku jest zmienna aktywność enzymów jelitowych biorących udział w metabolizmie leków, mogąca determinować ilość wchłanianego leku. Dotychczasowe badania wykazały postępujący z wiekiem wzrost aktywności cytochromu P4501A1 oraz zmniejszenie aktywności S-transferazy glutationu. Znaczące wydają się również zmiany wydzielania żółci, wpływające na biodostępność leków lipofilnych poprzez zmianę stopnia ich rozpuszczalności.

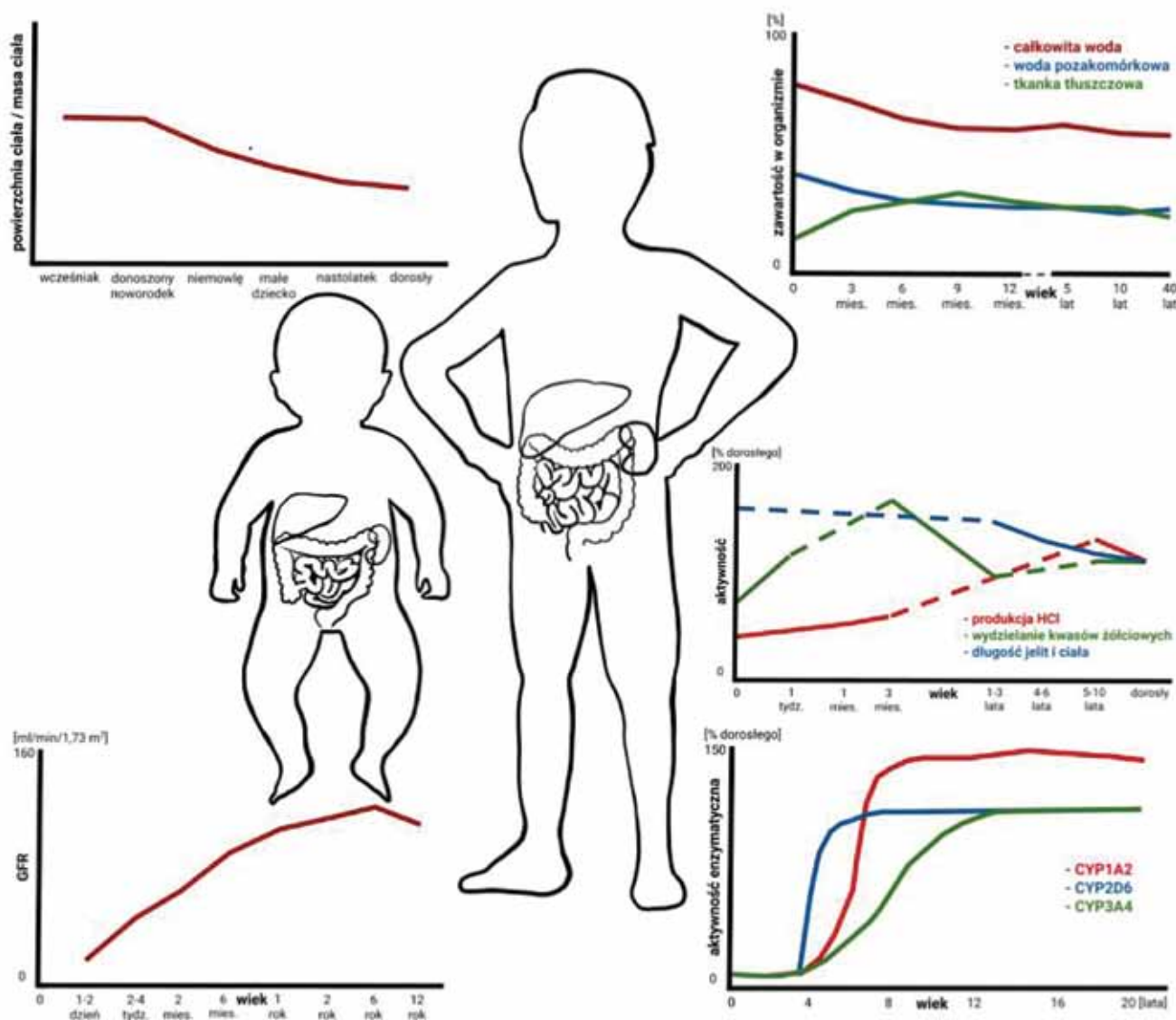
Wchłanianie leków, podanych inną drogą niż doustna, może być również odmienne u dzieci i populacji dorosłej. U noworodków i dzieci młodszych biodostępność leków metabolizowanych w wątrobie, po podaniu doobytynicznym, może być znacząco większa przede wszystkim z powodu niedojrzałości układów enzymatycznych. U wcześniaków, donoszonych noworodków i dzieci młodszych obserwuje się zwiększone wchłanianie przezskórne, prawdopodobnie uwarunkowane cieńszą warstwą rogową naskórka, większą zawartością wody oraz zwiększonym przepływem krwi przez skórę (w porównaniu z populacją dorosłą). W związku z powyższymi odmien-

nościami wchłonięta ilość leku po podaniu przezskórnym (glikokortykosteroidy, leki przeciwhistaminowe, środki odkażające) może przekraczać pożądane wartości terapeutyczne i prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych. Badania wskazały, że miejscowe leczenie wyprysku pieluszkowego już przez około dwa tygodnie może prowadzić do deregulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza a następnie do rozwoju jatrogennego zespołu Cushing'a. W praktyce klinicznej stosowanie steroidów powinno być ograniczone tylko do przypadków wymagających konieczności ich podawania przy minimalnym czasie ich stosowania (również należy wybierać preparaty o małej zdolności penetracji przezskórnej).

Dystrybucja leków opisuje rozmieszczenie leków w organizmie. Odzwierciedla ją objętość dystrybucji (hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w której lek po równomiernym rozmieszczeniu w organizmie osiągałby takie samo stężenie jak we krwi). Po osiągnięciu krążenia ogólnoustrojowego lek rozmieszcza się we krwi, tkankach i narządach. Na ten proces wpływa wiele czynników osobniczych, tj. stopień ukrwienia, przepuszczalność błon i różnice pH między tkankami a osoczem krwi, jak również zależnych od leku, tj. stopień wiązania z białkami osocza i tkankami, wielkość cząsteczki i jej właściwości fizykochemiczne. Leki o dużej objętości dystrybucji (lipofilne, niepolarne) charakteryzują się słabą zdolnością wiązania z białkami osocza, silnie wiążą się z tkankami obwodowymi i mają małą masę cząsteczkową. Większa całkowita zawartość wody w organizmie u noworodków (w porównaniu do dorosłych) przyczynia się do mniejszego stężenia leków hydrofilnych w osoczu przy podaniu leku dawkowanego na jednostkę masy ciała. Dodatkowo do takiego stanu rzeczy przyczynia się również wyższy stosunek wody do lipidów w tkance tłuszczowej noworodków. Znaczącym czynnikiem wpływającym na dystrybucję, ale także na metabolizm i działanie leków, jest także stopień wiązania z białkami osocza, ponieważ jedynie frakcja niezwiązana leku może przenikać do tkanek. Tak więc zmiany ilości, jak i składu białek osocza (szczególnie albuminy i kwaśnej α 1-glikoproteiny) mogą wpływać na objętość dystrybucji leków charakteryzujących się wysokim stopniem wiązania. U noworodków występuje albumina płodowa oraz obserwuje się wyższe stężenia endogennych substancji, posiadających zdolność wypierania leków z połączeń z białkami (w tym bilirubina i wolne kwasy tłuszczowe), które przyczyniają się do zwiększenia aktywnej biologicznie wolnej frakcji leku o dużym powinowactwie do albuminy (istotny klinicznie stopień wiązania: 90-95%). Również inne czynniki niż wiek, ale istotne dla neonatologów i pediatrów, mogą wpływać na stopień wiązania leku z białkami osocza: stany patologiczne zwiększające frakcję niezwiązaną leku, tj. hipalbuminemia w przebiegu mukowiscydozy, niedożywienie, choroby nerek i wątroby lub stany prowadzące do wzrostu stężenia kwaśnej α 1-glikoproteiny, tj. urazy, stany pooperacyjne, oparzenia, procesy zapalne i choroby nowotworowe, przyczyniają się do zwiększenia stopnia wiązania leków zasadowych (lidokaina, propranolol).

Kolejne procesy farmakokinetyczne, charakteryzujące się zmiennością zależną od wieku, dotyczą aktywności enzymów metabolizujących leki. Metabolizm/biotransformacja leków przebiega zazwyczaj w dwóch etapach. Do reakcji I fazy metabolizmu leków należą: utlenianie,

Rycina 1. Zmiany rozwojowe wpływające na farmakokinetykę.



redukcja oraz hydroliza, natomiast do reakcji II fazy: sprzężanie z kwasem glukuronowym, siarkowym, glutationem lub też aminokwasami oraz reakcje acetylacji i metylacji leków bądź ich metabolitów powstałych w reakcjach I fazy. Głównym celem powyżej wspomnianych procesów jest biotransformacja związków lipofilnych w związki hydrofilne, które znacznie gorzej przenikają przez błony biologiczne i mogą być usuwane z moczem. Głównym miejscem metabolizmu leków jest wątroba, w której we frakcji mikrosomalnej znajduje się układ enzymatyczny (izoenzymy cytochromu P450) katalizujący ponad 90% reakcji utleniania leków. Do najistotniejszych izoenzymów tej frakcji należą: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. W chwili narodzin, zwłaszcza u wcześniaków, obserwuje się mniejszą aktywność niektórych szlaków metabolicznych. Po urodzeniu obserwuje się istotny wzrost aktywności CYP2E1 oraz CYP2D6, zanika natomiast aktywność CYP3A7 (obecna u płodów i noworodków, pełni rolę ochronną metabolizując siarczany dehydroepiandrosteronu i teratogenne pochodne kwasu retinowego), która jest zastępowana przez CYP3A4. W pierwszym tygodniu życia obserwuje się już aktywność CYP2C9

i CYP2C19, a od pierwszego do trzeciego miesiąca pojawia się CYP1A2. Najważniejszym (dla biotransformacji leków) z izoenzymów cytochromu P450 jest CYP3A4, którego ekspresja jest zmniejszona u noworodków i niemowląt, co ma wpływ na farmakokinetykę, w tym leków stosowanych we wczesnym okresie życia pozapłodowego. W wyniku zmniejszonej aktywności substraty CYP3A4 (cyzapryd, antybiotyki makrolidowe, amidaron, glikokortykosterydy) są wolno metabolizowane i wydalane z organizmu, co może prowadzić do częstszego występowania działań niepożądanych u małych dzieci. Do najgroźniejszych z nich należy wielokształtny częstoskurcz komorowy typu *torsade de pointes* po cyzapirydzie. Z kolei u dzieci starszych i młodzieży aktywność CYP3A4 jest większa niż u dorosłych, stąd też leki są szybciej metabolizowane i wydalane z organizmu, np. zaobserwowano zwiększony klirens karbamazepiny. W praktyce lekarskiej zaleca się zwiększenie dawki tych leków w celu uzyskania stężenia terapeutycznego. Skutkiem niedojrzałości CYP2C9 oraz CYP2C19 (w mniejszym stopniu) jest wydłużony okres półtrwania leków, np. fenytoiny: u wcześniaków ok. 75 h, u donoszonych noworodków ok. 20 h. Szybkość metabolizmu fenytoiny maleje wraz z wie-

kiem: w okresie noworodkowym wynosi ok. 14 mg/kg/dzień, w okresie dojrzewania 8 mg/kg/dzień. Aktywność izoenzymu CYP2D6 znacznie wzrasta po narodzinach, osiągając w 28 dobie życia 20% wartości dorosłych. Badania kliniczne wskazują na konieczność uwzględnienia powyższej zależności i traktowania noworodków oraz niemowląt jako wolnych metabolizerów. Przyjmuje się, że dzieci w wieku ok. 10 lat osiągają aktywność CYP2D6 porównywalną do osoby dorosłej. Aktywność metaboliczna CYP1A2, której substratem jest teofilina, stopniowo wzrasta po urodzeniu i może przekraczać wartości obserwowane u dorosłych ok. 6 miesiąca życia. Aktywność charakterystyczna dla dorosłych osiągana jest w wieku dojrzewania. W praktyce lekarskiej należy u dzieci stosować wyższe dawki teofiliny.

Znacznie słabiej poznana jest ontogeneza układów enzymatycznych katalizujących reakcje II fazy metabolizmu leków. Wydaje się iż aktywność enzymów II fazy jest również mniejsza w chwili urodzenia niż u osób dorosłych. Tak więc leki wymagające glukuronidacji będą miały dłuższy okres półtrwania oraz mogą podlegać przemianom w odmiennych niż u dorosłych szlakach metabolicznych. U noworodków i dzieci młodszych obserwuje się zmniejszoną zdolność glukuronidacji paracetamolu, co jest uwarunkowane mniejszą aktywnością izoform transferazy glukuronowej (UGT) UGT1A6 oraz UGT1A9 (w mniejszym stopniu). Aktywność UGT2B7 (glukuronidacja morfiny) stwierdzana jest już u 24-tygodniowych wcześniaków i wzrasta stopniowo do 28-40 tygodnia życia płodowego. Tak więc noworodki i niemowlęta nie są w stanie syntezować wystarczającej ilości aktywnego metabolitu morfiny (6-glukuronianu morfiny), wymagając wyższych dawek leku. Zmniejszona aktywność enzymów katalizujących reakcje glukuronidacji jest przyczyną hiperbilirubinemii u noworodków. Zastosowanie fenobarbitalu, jako induktora UGT-az, prowadzi do wzrostu wydajności reakcji sprzęgania bilirubiny i jej dalszej eliminacji. Odwrotnie do glukuronidacji – u noworodków, niemowląt i dzieci młodszych obserwuje się znamienne większą wydajność reakcji sprzęgania z kwasem siarkowym, co umożliwiłoby częściowe sprzęganie paracetamolu z kwasem siarkowym (u dorosłych podlegającego jedynie glukuronidacji), a tym samym większym bezpieczeństwem stosowania leku [4, 5].

Eliminacja leków z organizmu może dotyczyć ich postaci niezmienionej lub też metabolitów powstałych w wyniku wyżej wymienionych przemian. Większość leków jest usuwana z moczem przez nerki, ale niektóre mogą być też eliminowane z żółcią przez wątrobę, z kałem przez przewód pokarmowy, ze śliną przez gruczoły ślinowe, z potem przez gruczoły potowe, z wydychanym powietrzem przez płuca a także z mlekiem przez gruczoły mlekowe.

Najczęściej proces eliminacji opisuje się za pomocą klirensu (tj. objętości osocza, która została oczyszczona z leku w jednostce czasu) oraz okresu półtrwania (tj. czasu, w którym stężenie leku w krwi zmniejszy się o połowę wartości wyjściowej). Klirens leku w dużej mierze zależy od funkcji nerek i wątroby, tak więc fizjologiczne zmiany rozwojowe tych narządów, jak i ich stany patologiczne, znajdują swoje odzwierciedlenie w parametrach farmakokinetycznych. Filtracja kłębuszkowa u noworodków donoszonych wynosi ok. 2-4 ml/min/m² powierzchni ciała (u wcześniaków 0,6-0,8 ml/min/m²) i stopniowo wzrasta, aż do 8-12 miesiąca życia, kiedy osiąga wartości charakterystyczne dla osób dorosłych (90 ml/min/1,73 m²). Przez ten okres zwiększa się przepuszczalność błony filtracyjnej oraz nerkowy przepływ krwi, co przyczynia się do wzrostu filtracji kłębuszkowej. Podobnie rozwija się transport cewkowy, osiągając dojrzałość w przeciągu pierwszych 12 miesięcy życia. Niejednorodny rozwój nerek (filtracji i transportu cewkowego) nakazuje jednak zachować dużą ostrożność przy podawaniu leków eliminowanych przez nerki u dzieci, szczególnie w 1-2 tygodniu życia. Klinicznie zaobserwowano znaczne wydłużenie okresu półtrwania aminoglikozydów u dzieci do 6 miesiąca życia (w wyniku zmniejszonej filtracji kłębuszkowej). Niedojrzałość transportu cewkowego co najmniej do 7 miesiąca życia może upośledzać wydalanie leków zależnych od jego aktywności: cefalosporyny, digoksyny, diuretyków tiazydowych oraz furosemidu [6-9].

Farmakodynamika

Niestety, nadal niewiele wiadomo na temat wpływu rozwoju organizmu na farmakodynamikę, tj. odpowiedzi na leki związaną z ich działaniem w miejscach docelowych (np. receptory, enzymy). Z tego względu dzieci określa się niekiedy jako „farmakodynamiczne sieroty”. Zaobserwowano m.in. zależność między wiekiem a działaniem famotydy, tj. zwiększonym zahamowaniem wydzielania kwasu solnego u dzieci. Inne badania wskazały odmienną odpowiedź farmakodynamiczną na leki, związaną z ich oddziaływaniem na receptory (cyklosporyna) bądź ze stosunkiem stężenia we krwi do efektu klinicznego (midazolam jako lek uspokajający), większą częstość paradoksalnych odpowiedzi na difenhydraminę, większą częstość występowania otyłości w czasie terapii lekami przeciwpsychotycznymi oraz większą hepatotoksyczność kwasu walproinowego (malejąca z wiekiem) [9, 11].

Farmakoterapia

Przedstawione powyżej odmienności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, występujące w wieku rozwojowym oraz brak bezpośrednich badań w populacji pediatrycznej, sprawiają trudności w doborze odpowiedniej dawki

Tabela 1. Przykłady zmian okresu półtrwania leków (godzina) zależne od wieku (zaadaptowane z [10]).

Izoenzym	Lek	Noworodek	Niemowlę	Dziecko	Dorosły
CYP1A2	Teofilina	24-36	7	3	3-9
CYP 2C9	Fenytoina	30-60	2-7	2-20	20-30
CYP2C19	Fenobarbital	70-500	20-70	20-80	60-160
	Diazepam	22-46	10-12	15-21	24-48
CYP3A	Karbamazepina	8-28	-	14-19	16-36

(a niekiedy i leku) w codziennej praktyce klinicznej. Ze względu na opisane powyżej odmienności pomiędzy dorosłymi i dziećmi w różnych fazach rozwoju bezpośrednia ekstrapolacja klinicznego zastosowania leku stosowanego u pacjentów dorosłych nie zawsze jest odpowiednia, co było wielokrotnie przyczyną występowania wielu działań niepożądanych u dzieci (np. talidomid – działanie teratogenne, chloramfenikol – zespół szarego dziecka; tetracykliny – przebarwienia zębów).

Ze względu na niedostateczną wiedzę o czynnikach wpływających na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków opracowane schematy dawkowania leków, szczególnie dla dzieci poniżej 8. roku życia, obarczone są pewnymi niedoskonałościami. Najczęściej dawki leku szacowane są w oparciu o masę ciała dziecka, co jest najprostszą metodą ale niekoniecznie najdokładniejszą. Przyjmuje się, że u dzieci do 10. roku życia bardziej odpowiednie jest ustalanie dawki leku w zależności od powierzchni ciała. U 6-miesięcznych noworodków niedoszacowanie dawki przy uwzględnieniu masy wynosi ok. 56%, natomiast w przypadku powierzchni ciała ok. 22%. Niedoszacowanie dawki wynika głównie ze względnie większego klirensu nerkowego u dzieci na kg masy ciała, co może przyczynić się do nieskuteczności leczenia. Warto jednak nadmienić, iż współczynnik terapeutyczny większości leków przekracza 50%, co minimalizuje kliniczną manifestację niedoszacowania dawki. Powyższe trudności określenia adekwatnego dawkowania wynikają z przyjęcia założenia o liniowej zależności między masą i powierzchnią ciała. Jednakże procesy wzrostu i dojrzewania nie zawsze przebiegają liniowo, ze względu na zależne od wieku zmiany składu ciała oraz rozwój narządów, które zmieniają się dynamicznie, zwłaszcza w pierwszej dekadzie życia.

Uwzględnienie powierzchni ciała, jako parametru służącego do obliczania wielkości dawki jest powszechnie stosowane, jednakże – jak wspomniano powyżej – obarczone pewnym błędem. Do obliczenia powierzchni ciała służy szereg nomogramów (uwzględniających również inne zmienne), które nie są pozbawione wad. Oryginalny nomogram służący do określenia powierzchni ciała opracowany przez Du Bois i Du Bois przyjmie wartość standardowej powierzchni jako $1,9 \text{ m}^2$. Z tego względu wartości obliczonego klirensu są właściwe jedynie dla dzieci o masie ciała powyżej 7 kg. Przyjęcie jako standardowej powierzchni ciała o wartości $1,73 \text{ m}^2$ (stosując powyższy model), prowadzi zazwyczaj do przeszacowania wartości klirensu o ok. 10% (co jest pochodną nierównomiernego rozwoju powierzchni skóry, jelit, pęcherzyków płucnych i błony filtracyjnej). Opisane powyżej dwa modele są najczęściej stosowane w codziennej praktyce klinicznej, jednakże nie są pozbawione pewnych niedoskonałości. Ich ograniczenia są najbardziej widoczne u noworodków, niemowląt i dzieci młodszych (np. zastosowanie powierzchni ciała do obliczenia dawki prowadzi do jej niedoszacowania o ok. 22% u 6-miesięcznych niemowląt, natomiast przyjęcie masy ciała do kalkulacji dawki leku wiąże się z jej niedoszacowaniem o 56%).

Kolejne metody obliczeń, które umożliwiają ekstrapolację dawek ustalonych dla populacji dorosłej, również nie są pozbawione wad. Uwzględniają one wiek, masę lub powierzchnię ciała oraz dawkę dla osób dorosłych jako podstawę obliczeń (Tabela 2).

Tabela 2. Metody obliczania dawek u dzieci.

Metoda	Dawka u dzieci
Równanie Frieda (dla dzieci poniżej 2. roku życia)	wiek (miesiące)/150 x dawka dla dorosłych
Równanie Young'a (od 2. roku życia do 12. roku życia)	wiek (lata)/wiek (lata) + 12 x dawka dla dorosłych
Równanie Clarka	masa ciała (funt)/150 funtów x dawka dla dorosłych
Równanie oparte na zmodyfikowanej masie ciała	masa ciała (kg)/50 kg x dawka dla dorosłych
Równanie oparte na wielkości powierzchni ciała	powierzchnia ciała (m^2)/ $1,73 \text{ m}^2$ x dawka dla dorosłych
Równanie Gowlinga (powyżej 12. roku życia)	dawka dla dorosłego x wiek (lata)/24

Powyższe wzory nie uwzględniają jednakże zmian rozwojowych, stąd też i ich niedoskonałości. Nie są one w jednakowym stopniu odpowiednie dla dzieci w poszczególnych grupach wiekowych. W podsumowaniu można stwierdzić, że równania uwzględniające powierzchnię ciała są najbardziej odpowiednie dla dzieci do 2. roku życia. Powyższe równania stają się coraz mniej odpowiednie dla pacjentów wraz ze wzrostem ich wieku. Natomiast równania uwzględniające zmodyfikowaną masę ciała (tj. przyjęcie masy ciała dorosłych jako 50 kg), wydają się najlepszym dostępnym sposobem ustalania wielkości dawki dla dzieci powyżej 10. roku życia. Powyższe równanie wydaje się bardziej odpowiednie od równania przyjmującego masę ciała dorosłego wynoszącą 68 kg (150 funtów) (równanie Clark'a). Ostatnie z przytoczonych powyżej równań przyjmuje masę ciała bliższą średniej rzeczywistej masie ciała, którą uwzględnia się przy ustalaniu dawkowania u dorosłych (tj. 70 kg). Jednakże określenie dawkowania leku w oparciu o masę ciała właściwą dla pacjentów dorosłych, prowadzi do stosowania zbyt małych dawek u dzieci, co jest spowodowane większym klirensiem leków (na kilogram masy ciała) u dzieci. Dlatego, przy określaniu dawek u dzieci przyjęcie 50 kg, jako referencyjnej masy, ciała jest właściwe. Powyższe sposoby określania dawki wydają się być odpowiednie w początkowym okresie farmakoterapii, lecz mogą się okazać nieadekwatne w czasie długotrwałego podawania leku, podczas którego należy uwzględnić swoiste dla wieku odmienności, zwłaszcza farmakokinetyczne. Optymalizacja dawkowania leków u dzieci wymaga więc wzajemnego powiązania ontogenezy z parametrami określającymi losy leków w organizmie i efektami działania leków. Najbardziej odpowiednie, ale też dostępne w ograniczonym stopniu, jest korzystanie z zakresu dawkowania ustalonego w czasie badań klinicznych u dzieci w odpowiednim wieku. U dzieci starszych i młodzieży nie obserwuje się natomiast znamiennych odmienności funkcjonowania organizmu w porównaniu do młodych osób dorosłych (z wyjątkiem zależnych od wieku różnic biodostępności) [12, 13].

Możliwości optymalizacji farmakoterapii

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi – w przypadku niektórych leków, zwłaszcza o wąskim współczynniku terapeutycznym (tj. leków, w przypadku których istnieje niewielka różnica pomiędzy zakresem stężeń

terapeutycznych i stężeniem potencjalnie toksycznym), istnieje możliwość dostosowania sposobu dawkowania leków w oparciu o pomiar ich stężenia w osoczu/surowicy/pełnej krwi. W tym celu pobiera się zazwyczaj próbkę krwi w stanie stacjonarnym, tj. stanie dynamicznej równowagi pomiędzy procesami wchłaniania i eliminacji, ustalającym się po ok. 5 okresach półtrwania danego leku. Tak ustalana racjonalna farmakoterapia pozwala na dostosowanie schematu dawkowania, który umożliwia osiągnięcie stężeń w zakresie terapeutycznym. U dzieci częściej niż u dorosłych, ze względu na odmienności farmakokinetyki oraz nierównomierny rozwój czynnościowy narządów, występuje potrzeba prowadzenia terapii zindywidualizowanej. W praktyce klinicznej w pediatrii najczęściej zalecane jest monitorowanie stężenia we krwi antybiotyków aminoglikozydowych (amikacyna, gentamycyna), wankomycyny, teofiliny, digoksyny, metotreksatu oraz leków przeciwpadaczkowych (karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina) [14, 15].

Farmakogenetyka – jest kolejną z możliwości optymalizacji terapii. Umożliwia ona dobór leku lub też jego dawki w zależności od konstytucji genetycznej. W literaturze opisano wiele wariantów genetycznych, zwłaszcza dotyczących enzymów metabolizujących leki, a informacja o wpływie czynników genetycznych na odpowiedź na leki umieszczona jest w charakterystyce produktu leczniczego ok. 80 leków. W przypadku leków stosowanych w pediatrii rekomendowane (ale nie wymagane) jest określanie polimorfizmu genu metylotransferazy tiopuryny (TPMT), który umożliwia ustalenie dawki leków będących substratami tego enzymu, tj. azatiopryny (AZA), 6-merkaptopuryny (6-MP) oraz 6-tioguaniny, w celu uniknięcia mielotoksycznego działania u wolnych metabolizerów. W oparciu o dane genetyczne można ustalić dawkę początkową leku u wolnych metabolizerów na 5-15%, a u pacjentów o pośrednim metabolizmie na 70% standardowej dawki terapeutycznej 6-MP lub AZA. Implikacje kliniczne ma również oznaczanie polimorfizmu genu kodującego CYP2D6, który katalizuje konwersję kodeiny i tramadolu do aktywnych metabolitów, odpowiednio morfiny oraz M1, w celu uniknięcia depresji ośrodka oddechowego (u tzw. ultraszybkich metabolizerów) lub też braku działania analgetycznego (u wolnych metabolizerów) [16, 17].

Piśmiennictwo

1. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320: 79-82.
2. Zygadło E, Kozaczuk P. Leki pediatryczne – stary problem, nowe spojrzenie. *Farmakoekonomika Szpitalna*. 2009; 8: <http://leki-informacje.pl/110>
3. Drozdziak M, Oswald S. Expression and Regulation of Drug Transporters and Metabolizing Enzymes in the Human Gastrointestinal Tract. *Curr Med Chem*. 2016; 23: 4468-4489
4. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology – drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2006; 349: 1157-1167
5. Leeder SJ. Ontogeny of drug-metabolizing enzymes and its influence on the pathogenesis of adverse drug reactions in children. *Curr Ther Res*. 2001; 62: 900-912

6. Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41: 1077-1094
7. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014; 19: 262-276
8. Kaguelidou F, Kassai Koupai B, Durrieu G. Pediatric pharmacology. *Therapie*. 2018; 73: 111-112
9. van den Anker J, Reed MD, et al. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol*. 2018; 58 Suppl 10: 10-S25
10. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, et al. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011; 3: 53-72
11. Lowry JA, Jones BL, Sandritter TL, et al. Chapter 60: Principles of drug therapy. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 404-416.
12. Lesar TS. Errors in the use of medication dosage equation. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1988; 152: 340-344
13. Elias GP, Antoniali C, Mariano RC. Comparative study of rules employed for calculation of pediatric drug dosage. *J Appl Oral Sci*. 2005; 13: 114-119
14. Soldin OP, Soldin SJ. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. *Ther Drug Monit*. 2002; 24: 1-8
15. Boreus L. The role of therapeutic drug monitoring in children. *Clin Pharmacokinet*. 1989; 17: 4-12
16. Neyro V, Jacqz-Aigrain E, Adam de Beaumais T. Pharmacogenetics and application in pediatrics. *Therapie*. 2018; 73: 157-163
17. Adam de Beaumais T, Jacqz-Aigrain E. Pharmacogenetics: Applications to Pediatric Patients. *Adv Pharmacol*. 2018; 83: 191-215