

## SPECIFIKA FARMAKOTERAPIE V PEDIATRII

PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D.

Ústav aplikované farmacie FAF MUNI Brno

Pediatrická populace zahrnuje širokou věkovou skupinu dětí a dospívajících od narození do 18 let věku, které se liší fyziologií, vývojem metabolismu i schopností přijímat danou lékovou formu. Evropská léková agentura (EMA) ve svých pokynech rozděluje děti do pěti základních věkových skupin (viz tab. 1).<sup>1/</sup> Nejrizikovější a nejcitlivější skupinou jsou z pohledu farmakoterapie nedonošenci a novorozenci, kteří mají nevyzrálý hepatální a renální systém, odlišný distribuční objem, nižší orální absorpci a zvýšené riziko průniku látek do centrálního nervového systému (CNS). Skupina kojenců a batolat (od 1 měsíce do 2 let) je z hlediska farmakologie extrémně nehomogenní skupinou pacientů. V tomto období dochází k dozrávání orgánů, imunitní soustavy a CNS, rychlost vývoje je však velmi individuální.<sup>2/</sup> U dětí a adolescentů postupně dozrávají metabolické a eliminační systémy a přibližují se k metabolismu dospělých.

Pro všechny věkové kategorie by měly být dostupné léky, které jsou vyráběny ve vhodné lékové formě. Přestože už od roku 2006 je v platnosti evropské nařízení č. 1901/2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití<sup>3/</sup>, většina dostupných léčivých přípravků byla testována pouze u dospělých osob. V důsledku toho je mnoho léčiv u dětí používáno tzv. off-label způsobem. Takové podávání není svévolné nesprávné užívání, jde o podání léčiv, která nemají doporučené dávkování pro dětský věk, nejsou dostupná v lékových formách a dávkách vhodných pro děti a k dosažení vhodné dávky nebo k usnadnění polknutí musí být často upravena.<sup>4/</sup> „Off-label“ použití léků je v tomto kontextu podávání jiným než schváleným způsobem, např. v jiné dávce nebo pro jiné indikace, odlišnou cestou podání nebo podávání jiné věkové skupině dětí, než pro jakou je léčivý přípravek schválen. Pokud je lékař nucen používat léčiva „off label“ způsobem, je povinen dle § 5 (3) odstavce g) vyhlášky č. 329/2019 Sb. o předepisování léčivých přípravků při poskytování zdravotních služeb vyznačit na receptu překročení indikace uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SPC).

### FARMAKOKINETIKA

Jedním z hlavních faktorů, které komplikují farmakoterapii u dětí a dospívajících, je odlišnost farmakokinetických dějů a jejich často velmi rychlé změny během vývoje dětského organismu.

Zásadní význam má snížená vazba exogenních látek na bílkoviny plazmy, relativně větší objem extracelulární tekutiny, nezralost enzymatických biotransformačních systémů a ledvin a nedokončený vývoj hematoencefalické bariéry.

### ABSORPCE

Míra enterální absorpce je v novorozeneckém věku obtížně predikovatelná. Ovlivňuje ji pomalejší evakuace a vyšší pH žaludku (produkce HCl se vyrovná produkci u dospělých až ve věku 3 let), nižší obsah žlučových kyselin ve žluči a nevyzrálá sekreční funkce pankreatu. Absorpci po perorálním podání ovlivňuje i skutečnost, že u novorozenců je velmi časté zvracení a také, že střevní mikroflóra se teprve vyvíjí a kvalitativně odpovídá mikroflóře dospělého člověka teprve ve 4. roce věku života. Všechny tyto odlišnosti mají vliv na absorpci léčiv, a proto je u novorozenců a kojenců třeba počítat se zpožděním nástupu účinku perorálně podávaných léčiv.<sup>4/</sup>

U topicky aplikovaných léčiv je třeba brát v potaz menší tloušťku *stratum corneum*, stejně jako skutečnost, že poměr povrchu těla k hmotnosti je u dětí mnohem vyšší než u dospělých. Z toho vyplývá, že lokálně aplikovaná léčiva mohou v porovnání s dospělými vykazovat mnohem vyšší absorpci, a tím pádem i toxicitu. Jódové dezinfekční přípravky tak mohou při použití u novorozenců ovlivňovat funkce štítné žlázy, některé pomocné látky používané v mastech a krémech mohou u nedonošených novorozenců vyvolat systémové toxické reakce apod.<sup>2/</sup> Pleny působí jako okluzivní obvaz a zvyšují absorpci látek z kůže.<sup>5/</sup>

U starších dětí jsou anatomické a fyziologické poměry blízké dospělým, vstřebávání probíhá predikovatelnějším způsobem. Tranzit obsahu trávicím ústrojím je však rychlejší oproti dospělým, biologický poločas je u mnoha léčiv kratší než u dospělých. Při nutnosti udržení žádoucí koncentrace léčiva je doporučováno rozdělit denní dávku, např. na čtyři dílčí dávky místo tří dávek běžných u dospělých.<sup>4/</sup>

### DISTRIBUCE

U novorozenců a kojenců je nutno počítat se sníženým množstvím tělesného tuku a svaloviny, stejně jako je potřeba počítat s větším

**Tab. 1** Věkové skupiny dětí a cesta podání léku dle EMA<sup>14/</sup>

terminologie	věk	způsob aplikace léčiv
nedonošení novorozenci (preterm newborn infants)		parenterální sonda
novorozenci (term newborn infants)	0–27 dní	klyzma
kojenci a batolata (infants and toddlers)	28 dní – 2 roky	+ p. o. roztoky a suspenze, čípky, kapsle k vysypání
děti (children)	2–11 let	+ tablety, kapsle (od 6 let k polykání)
adolescenti (adolescents)	12–16/18 let	

objemem celkové tělesné vody.<sup>4/</sup> Celkově je možné konstatovat, že v novorozeneckém věku je zásadně vyšší distribuční objem pro hydrosolubilní látky, hodnot dospělého člověka dosahuje distribuční objem přibližně kolem devátého měsíce postnatálního života. 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. U novorozenců a kojenců je snížené množství plazmatických vazebných proteinů, což vede k vyšší volné frakci podaných léčiv.<sup>2/</sup>

## METABOLISMUS

Metabolismus léků a dalších cizorodých látek obvykle probíhá dvoustupňově. Enzymatické systémy reakcí I. typu se začínají objevovat u plodu již v časném prenatálním období a u donošeného novorozence dosahují přibližně 50–70 % kapacity dospělých. Naopak u dětí mezi prvním až šestým rokem je enzymatická aktivita relativně vyšší než u dospělých. Clearance léčiv je u této věkové skupiny zvýšená a jejich eliminační poločas zkrácený. Adolescenti pak již mají enzymatickou aktivitu stejnou jako dospělí.<sup>4/</sup> Zrychlený metabolismus se u některých léčiv jeví jako protektivní a do jisté míry chrání organismus před jejich toxickými účinky. Částečně se na tom podílí fakt, že poměr hmotnosti jater k hmotnosti těla je u dětí vyšší, a tudíž i metabolismus je intenzivnější. Příkladem může být paracetamol: děti ve věku 1–6 let jsou relativně odolnější k jeho hepatotoxickým účinkům a smrtelné předávkování je u nich poměrně vzácné.<sup>6/</sup>

Nejdůležitějšími enzymy I. fáze metabolismu xenobiotik jsou bezesporu cytochromy P450 (CYP). K nejdůležitějším patří podrodina CYP3A, její podíl činí zhruba 35 % všech jaterních CYP a podílí se na metabolismu přibližně 52 % léčiv. Aktivita CYP3A4 je prenatálně a u novorozenců velice malá, mezi 6 až 12 měsícem věku však exprese CYP3A4 dosahuje již 50 % hodnot dospělého jedince.<sup>7/</sup> Podíl CYP2D6 v játrech dospělého člověka se pohybuje kolem 5 % celkové enzymatické aktivity, přičemž se podílí na metabolismu zhruba 20 % léčiv. Mezi nejznámější substráty patří kodein, dextromethorfan, atomoxetin, betablokátory a antidepressiva. Katalytická aktivita CYP2D6 je ve fetálních játrech asi 1% ve srovnání s aktivitou u dospělého. Množství enzymu, a tedy i jeho metabolická aktivita po narození postupně narůstá, u novorozenců do jednoho měsíce je aktivita zhruba 30% a u dětí do 5 let zhruba 70% ve srovnání s dospělým.<sup>7/</sup>

Enzymatické systémy, které jsou zodpovědné za reakce II. typu (většinou konjugací reakce), vyvráždí výrazně pomaleji než systémy I. fáze. Hodnot srovnatelných s dospělými dosahují tyto enzymatické pochody po dvou letech života.<sup>2/</sup>

Enzymy II. fáze mají za úkol konjugovat metabolit vzniklý v první fázi s produktem endogenního metabolismu. Nejdůležitějšími enzymy II. fáze jsou UDP-glukuronyltransferázy (UGT). Této konjugaci podléhá přibližně 50 % léčiv.

Enzymatické systémy kartáčového lemu střeva, které se mohou podílet na biodegradaci některých léků, rovněž vyvráždí až v průběhu prvních dvou let života.<sup>2/</sup>

## ELIMINACE

Exkrece léčiv zahrnuje děje, kterými tělo vylučuje mateřskou látku a její metabolity. Uskutečňuje se zejména ledvinami, ale také žlučí, stolicí, plícemi atd. Rychlost exkrece je značně variabilní a může být ovlivňována mnoha faktory jak ze strany léku, tak pacienta. Dozrání renálních funkcí je ukončeno zhruba ve věku 2 let. Takovýto vývoj je samozřejmě podmíněn správným vývojem ledvin, který je ukončen ve 36. týdnu těhotenství.<sup>4/</sup> S rizikem kumulace léčiv nebo aktivních metabolitů vylučovaných ledvinami a také s jejich prodlouženým eliminačním poločasem je třeba počítat až do dvou let věku dítěte, přičemž největší riziko kumulace léčiv existuje v prvních třech měsících

života. V tomto období se u většiny léčiv doporučuje prodloužit dávkovací intervaly nebo redukovat udržovací dávky.<sup>4/</sup> Hepatální/biliární exkrece je u novorozenců negativně ovlivňována funkční nezralostí inervace gastrointestinálního traktu, která zpomaluje jak evakuaci žlučníku, tak motilitu celého gastrointestinálního traktu. Výrazně zpomalení průchodu střevního obsahu prodlužuje dobu, po kterou mohou látky vstupovat do enterohepatálního oběhu, což zvyšuje jejich recirkulaci a prodlužuje jejich setrvání v těle.<sup>2/</sup>

## FARMAKODYNAMIKA

Specifika farmakodynamiky léčiv u dětí nejsou dostatečně známá. V některých případech se reakce na podání léčiva u dětí a dospělých značně liší. Asi nejznámější lékovou skupinou, kde děti jeví častější paradoxní reakce, jsou benzodiazepiny. První případ paradoxní reakce na benzodiazepin byl popsán v roce 1960.<sup>8/</sup> Typickými projevy jsou zvýšená úzkost, agitovanost, neklid, křeče a násilné chování. Vyskytuje se při podání vyšších dávek. Mechanismus není do dneška zcela objasněn, uvádí se, že jednou z příčin je mutace v genu pro GABA<sub>A</sub> receptor.<sup>4/</sup> Podle studie Vašákové a kol. byla incidence paradoxních reakcí při užití midazolamu 1,8 %.<sup>9/</sup> To koreluje se zjištěným výzkumné skupiny Massanari a kol., kdy paradoxní reakce při užití midazolamu jevílo 1,4 % dětí.<sup>10/</sup>

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV SPECIFICKÉ PRO DĚTSKÝ VĚK

Většina nežádoucích účinků léčiv u dětí je shodná s nežádoucími účinky u dospělých. Nejčastěji se vyskytují kožní symptomy (exantém, urtika) a gastrointestinální obtíže (průjem, nauzea a zvracení). Mezi nejtypičtější nežádoucí účinky specifické pro dětský věk patří Reyův syndrom, Grey syndrom, poruchy vývoje kostí, zubů a pojivových tkání způsobené tetracykliny a poruchy tělesného růstu vyvolané kortikosteroidy. V současné době se uvedené syndromy vyskytují vzácně, protože léčiva způsobující takto významné nežádoucí účinky se u dětí téměř nepoužívají.

## REYŮV SYNDROM

Reyův syndrom je vzácné a závažné onemocnění, které se vyskytuje zejména u dětí a adolescentů. Jeho vznik se nejčastěji spojuje s podáním kyseliny acetylsalicylové při virovém onemocnění. Jedná se o kombinaci jaterního postižení a nezářlivé encefalopatie, často spojené s edémem mozku, které se obvykle objevují za 3–5 dní po prodělaném infekčním onemocnění. Role kyseliny acetylsalicylové je v patogenezi Reyova syndromu stále nejasná, syndrom se může vyskytnout i po podání jiných léčiv – diklofenaku, kyseliny valproové, pivampicilinu, tetracyclinech, zidovudinu.<sup>4/</sup> Nicméně po doporučení nepodávat kyselinu acetylsalicylovou u febrilních dětí výskyt tohoto závažného syndromu výrazně poklesl.<sup>11/</sup>

## GREY SYNDROM

Grey syndrom (Gray baby syndrome, syndrom šedého dítěte) se může vyskytnout při podávání chloramfenikolu. UGT je v kojeneckém věku, zejména u nedonošených novorozenců, nezralá a neschopná chloramfenikol metabolizovat. S tím pak souvisí i nedostatečná renální exkrece tohoto léčiva, u kterého nedošlo ke konjugaci. Mezi příznaky patří zvracení, dechové potíže, abdominální distenze, cyanóza, slabost a kardiovaskulární kolaps.<sup>4/</sup> V současné době se s tímto syndromem nesetkáváme.

## PORUCHY VÝVOJE KOSTÍ, ZUBŮ A POJIVOVÝCH TKÁNÍ

Tetracykliny nepatří v pravém slova smyslu mezi toxická antibiotika, nicméně se ukládají v rostoucích zubech a růstových zónách chrupavek. Pokud se podávají dětem v době tvorby chrupu, dochází k dysplazii skloviny, hypoplazii a tvorbě žlutých, fasetovaných zubů s vysokým sklonem ke kazivosti. K depozici léčiva v zubech a kostech nejspíše dochází vlivem chelátotvorných schopností tetracyklinů a tvorby tetracyklin-kalcium orthofosfátového komplexu. Tetracykliny zároveň velmi dobře prostupují přes placentární bariéru a kvůli teratogennímu riziku a riziku

závažné hepatotoxicity u matky jsou v těhotenství kontraindikovány. Tato rizika byla nicméně prokázána u tetracyklinu, který už u nás není systémově používán. Pro doxycyklin prokázána nebyla, ale nutno dodat, že pro něj máme k dispozici jen omezené množství studií dostatečné kvality.<sup>12/</sup> Tetracyklinová antibiotika jsou dle SPC doporučena k použití u dětí od 8 nebo 12 let věku, někteří autoři ale uvádějí nevhodnost jejich používání až do 16 let.<sup>4/</sup>

Často diskutovanou otázkou je podávání fluorochinolonů u dětí a adolescentů. Bylo prokázáno poškození růstových chrupavek u mláďat několika druhů laboratorních zvířat, u dětí a dospívajících jsou proto chinolony kontraindikovány, s výjimkou těžkých případů bronchopulmonálních infekcí u pacientů s cystickou fibrózou a jiných vitálních indikací. Tento striktní postoj k jejich užívání je velmi často kritizován, někteří autoři považují riziko chinolony indukované artropatie za irrelevantní a požadují rozšíření jejich používání v pediatrické populaci. V posledních letech proto byly přínosy a rizika této léčby posuzovány v řadě klinických studií. V systematickém přehledu a metaanalýze byla celková míra výskytu nežádoucích účinků u dětí užívajících systémové chinolony 5,39 % a nejčastější byly gastrointestinální reakce (míra výskytu 2,02 %). Incidence chinolony indukovaných muskuloskeletálních nežádoucích účinků u dětí byla 0,76 % a postižení muskuloskeletálního systému se zdá být nezávažné a reverzibilní. Nicméně při jeho vyjádření v absolutních číslech je významné. Použití systémových fluorochinolonů u pediatrické populaci je proto vhodné se vyhnout, a to i s ohledem na jejich nepříznivý vliv na rozvoj mikrobiální rezistence.<sup>13/</sup>

## PORUCHY TĚLESNÉHO RŮSTU

Poruchy růstu byly ojediněle popsány při podávání řady léčiv, například methylfenidátu, kotrimoxazolu, deferoxaminu a při dlouhodobém podávání interferonu  $\alpha$ . Nejčastěji jsou poruchy růstu připisovány užívání kortikosteroidů. Vysoké dávky a dlouhodobé užívání systémových kortikosteroidů snižují růstovou rychlost, a tím negativně ovlivňují dospělou výšku, i když v řadě indikací jen potencují poruchu růstu způsobenou následkem chronického zánětu. Bezpečná dávka s ohledem na tělesný růst není známa, za významnější je považována kumulativní dávka než dávka denní.<sup>4/</sup> Co se týče vlivu inhalačních kortikosteroidů (IKS), které mají omezenou biologickou dostupnost, názory se liší. Některé studie tuto závislost při podávání nízkých dávek nepotvrdily, a to ani v případě, že se jednalo o dlouhodobé podávání; jiné zase dokládají, že IKS, zejména však ve vysokých dávkách, mají na růstové parametry vliv. V potaz je samozřejmě nutné brát také to, že špatně léčené nebo těžké astma samo o sobě tělesný růst negativně ovlivňuje.

## DÁVKOVÁNÍ LÉKŮ U DĚTÍ

Velikost dávky léčiva, kterou nemocný dostává, stanovuje různým způsobem:

**Dávka dle tělesné hmotnosti:** Dávka se udává v miligramech (gramech) na kilogram tělesné hmotnosti (např. dávkování paracetamolu u dětí).

**Dávka dle tělesného povrchu:** Tělesný povrch je vypočítáván z tělesné hmotnosti a tělesné výšky, pro výpočet se používá několik vzorců (výsledky se liší jen nepatrně). Dávka se udává v miligramech (gramech) na metr čtvereční tělesného povrchu (anglická zkratka BSA – body surface area).

**Dávka na základě terapeutického monitorování léčiv:** měří se koncentrace léčiva (příp. jeho metabolitů) ve vzorcích krve nemocného odebraných v definovaném časovém intervalu od poslední podané dávky léčiva. Na základě naměřených hodnot, při zvážení klinického stavu nemocného a s přihlédnutím k farmakokinetice léčiva se optimalizuje další dávkování léku. V léčebném schématu je dávka léku udávána např. jako cílová hodnota AUC, např. AUC 5 (mg/ml x min), výpočtem je pak získána dávka léku v miligramech (onkologická terapie, např. karboplatina).

Při podávání léčivých přípravků dětem je ideální dodržovat dávkování doporučené výrobcem pro příslušnou věkovou nebo hmotnostní skupinu pacientů, uvedené v SPC jednotlivých léčivých přípravků. Složitější situace nastává, pokud je nutné použít přípravek, který není pro věkovou skupinu nemocného dítěte registrován, a nemá tedy klinicky testované a doporučené dávkování. Zde musí být především posouzen stupeň vývoje funkcí orgánů uplatňujících se u jednotlivých farmakokinetických dějů – vzhledem k věku a zdravotnímu stavu dítěte. Bohužel neexistuje jediný univerzální spolehlivý a široce aplikovatelný vzorec pro přepočtení dávek pro dospělé na dávky bezpečné a účinné u dětí. Obecně se při stanovování velikosti dávky léčiva pro dítě využívá relativně těsné korelace mezi věkem a povrchem těla dítěte. Ve srovnání s hmotností se předpokládá, že povrch těla lépe koreluje s bazálním metabolismem. Bazální metabolismus lépe predikuje distribuci a zejména metabolismus léčiv. Jeden ze známých způsobů výpočtu je následující:

přibližná dávka pro děti = (povrch těla dítěte v m<sup>2</sup>/1,7) x dávka pro dospělého

Povrch těla lze odečíst z nomogramu dle hmotnosti a výšky. Tento výpočet se používá do věku 15 let, u starších dětí lze dávkovat léky jako u dospělých při zohlednění rozdílů v hmotnosti. Při výpočtu dávkování léčiv u dětí se přihlíží k několika základním parametřům, a to zejména jestli je lék vylučován renálně nebo hepatálně a jaký má distribuční objem.

## LÉKOVÉ FORMY A APLIKAČNÍ CESTY LÉČIV

Pediatrické lékové formy mají svá specifika, která vyplývají zejména z věku a vývoje kognitivních schopností léčeného dítěte. Těžce nemocné děti obvykle vyžadují parenterální podávání léčiv, pro méně závažná onemocnění a dlouhodobou terapii se snažíme volit perorální podávání, ve specifických případech lze s výhodou využít i jiné aplikační cesty (inhalační, nazální, rektální).

**Perorální aplikace:** V novorozeneckém věku je značně nespolehlivá a obtížně predikovatelná. Jak je výše popsáno, je ovlivněna pomalejší evakuací žaludku, vyšším pH gastrického obsahu, nižším obsahem žlučových kyselin ve žluči a nevyzrálou sekreční funkcí pankreatu. U starších věkových kategorií je perorální podávání už mnohem spolehlivější, s predikovatelnou farmakokinetikou.

**Rektální aplikace:** Tento způsob podání je spojen s řadou výhod. Systémová absorpce je relativně rychlá, obchází se metabolismus prvního průchodu játry a vlastní aplikace je u novorozence relativně snadná. Nevýhodou je nepredikovatelný odchod stolice.<sup>2/</sup>

## INDIVIDUÁLNÍ PŘÍPRAVA LÉČIV

Hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP) zdaleka nepokryjí potřeby pediatrií, kteří jsou tak nuceni řadu léků používat v režimu off-label. Dostupná léková forma HVLP bývá často nevhodná pro podávání dětem a je třeba připravit daný léčivý přípravek magisteraliter.<sup>15/</sup> Lékárník by měl při magisteraliter přípravě přednostně použít atestovanou farmaceutickou surovinu v lékopisné kvalitě. Pokud tato není k dispozici, nezbyvá než upravit HVLP do lékové formy aplikovatelné dětem. Pokud je HVLP ve formě mikropellet, nelze v žádném případě pelety drtit a následně smíchávat s plnicí směsí. Při přípravě je třeba brát v potaz i citlivost malých dětí na použité pomocné látky obsažené v přípravcích. Jedná se například o konzervancia (benzylalkohol), některá sladidla, barviva a rozpouštědla (etanol, propylenglykol).<sup>15/</sup>

## PERORÁLNÍ PEVNÉ LÉKOVÉ FORMY

V současné době jsou v lékárně nejčastěji připravovanou lékovou formou pro pediatrické pacienty želatinové tobolky. Jako plnivo pro pediatrické pacienty je doporučeno použít plnicí směs dle ČSL 4 (škrob 70 %, laktóza 29,9 %, koloidní bezvodý oxid

křemičitý 0,1 %) nebo samotnou laktózu.<sup>14/</sup> Pokud je tato léková forma určena dětem, které nejsou schopny tobolku spolknout, slouží želatinová tobolka jako primární obal, jejíž obsah se vysypává do dětské stravy, čaje apod.<sup>15/</sup>

### PERORÁLNÍ TEKUTÉ LÉKOVÉ FORMY

Perorální tekutiny se v pediatrii používají velmi často, neboť pro pacienta z pohledu polykání obvykle nepředstavují žádný problém, lze je podávat i pomocí výživové sondy; obvykle jsou užívány vodné roztoky a suspenze. Primárními požadavky jsou zajištění jejich stability, přesné dávkování a přijatelná chuť. Pro přípravu a stabilizaci perorálních tekutin se využívají pomocné látky, jejichž použití je u pediatrických přípravků omezené. Základním rozpouštědlem pro přípravu perorálních tekutin v pediatrii je čištěná voda nebo voda na injekci. Pokud je to nutné z důvodu zvýšení rozpustnosti účinné látky nebo zvýšení stability roztoku, lze omezeně použít přísady ethanolu nebo glycerolu 85%. Obě látky mají v případě použití u novorozenců a kojenců své striktní limity. U novorozenců je třeba se vyhnout také hyperosmotickým roztokům, jako jsou prostý sirup, 70% roztok sorbitolu nebo 85% roztok glycerolu. U kojenců, batolat a menších dětí tato restrikce již neplatí, zůstává však nutnost zohlednit citlivost dětského organismu k ethanolu a antimikrobním látkám.<sup>15, 16/</sup>

### REKTÁLNÍ LÉKOVÉ FORMY

K rektálními lékovými formami patří zejména čípky, dále pak rektální roztoky (klysmata). Čípky podle velikosti rozlišujeme na čípky pro děti (1 g) a čípky pro dospělé (2 g), na trhu jsou dostupné i formy na odlévání čípků o hmotnosti 0,42 g (stilli), vhodné pro novorozence. Čípkové základy jsou lipofilní (oleum cacao, massa pro suppositoriis) a hydrofilní. V pediatrické praxi jsou vhodné pouze lipofilní základy, protože hydrofilní jsou hygroscopické a sliznici více dráždí.<sup>14, 15/</sup>

### ZÁVĚR

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 znalostí těchto změn. Současné vědecké poznatky o farmakokinetice u dětí, byť jsou na vysoké úrovni, stále nedosahují úrovně znalostí používaných při farmakoterapii dospělých. Pochopení a uvědomění si rozdílů mezi dětmi a dospělými je klíčové pro správné řízení účinné a cílené farmakoterapie i pro prevenci závažných nežádoucích účinků. Důležitý je rovněž výběr vhodné lékové formy a výpočet optimální dávky pro dítě.

### LITERATURA

- Evropská léková agentura. Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population, CPMP/ICH/2711/99. Dostupné na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/paediatric-medicines-overview/paediatric-regulation>
- Švihovec J, et al. Farmakologie 1. vyd. Praha: Grada Publishing 2018: 962.
- Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1901/2006 ze dne 12. prosince 2006 o léčivých přípravcích pro pediatrické použití a o změně nařízení (EHS) č. 1768/92, směrnice 2001/20/ES, směrnice 2001/83/ES a nařízení (ES) č. 726/2004. Dostupné na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/ALL/?uri=CELEX%3A32006R1901>
- Matalová P. Klinická farmakologie dětského věku. Online. Disertační práce. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, Lékařská fakulta 2014. Dostupné na: <https://theses.cz/id/lf9i8m/>
- Seyberth HW, Kauffman RE. Basics and dynamics of neonatal and pediatric pharmacology. Handb Exp Pharmacol 2011; 205: 3–49.
- Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev 2003; 55 (5): 667–686.
- Matalová P, Buchta M. Specifika metabolismu léčiv v dětském věku. Klin Farmakol Farm 2020; 34 (4): 159–166.
- Mancuso CE, et al. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. Pharmacotherapy 2004; 24 (9): 1177–1185.
- Vasakova J, et al. Midazolam and its effect on vital signs and behavior in children under conscious sedation in dentistry. Physiol Res 2020; 69 (Suppl 2): S305–S314.
- Massanari M, et al. Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy. Clin Pediatr (Phila) 1997; 36 (12): 681–684.
- Belay ED, et al. Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. N Engl J Med 1999 340 (18): 1377–1382.
- Cross R, et al. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood—time to rebuild its reputation? Expert Opin Drug Saf 2016; 15 (3): 367–382.
- Li S, et al. Safety of Quinolones in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Paediatr Drugs 2022; 24 (5): 447–464.
- Klovřzová S. Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě – I. Prakt. Lékáren 2011; 7 (6): 276–278.
- Klovřzová S. Individuálně připravovaná léčiva pro pediatrii. Galén 2013: 103.
- Klovřzová S, Šklubalová Z. Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě II. – perorální roztoky a suspenze. Prakt. Lékáren 2012; 8 (2): 80–84.

**Farmakoterapeutické informace**, nezávislý lékový bulletin pro lékaře a farmaceuty, vychází jako měsíčník (letní dvoměsíčník). Je členem Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB) od roku 1996. Jeho záměrem je předkládat kvalitní, aktuální a nezávislé odborné informace. Témata jsou připravena vybraným odborníkem, rukopisy procházejí redakčním zpracováním, odbornou oponenturou členů Redakční rady a nezávislým recenzním řízením. Poděkování patří všem zúčastněným.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Na domovské stránce [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) jsou v sekci Publikáční činnost dostupné v elektronické podobě. V tištěné podobě jsou dále pravidelnou přílohou Časopisu českých lékárníků.

**Odborná redakce:** Mgr. Dagmar Dolinská, PharmDr. Kateřina Viktorová, MUDr. Tomáš Boráň

**Redakční rada:** prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., Kardiologie Nemocnice na Homolce; doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústav farmakologie 3. LF UK; PharmDr. MVDr. Vilma Vranová, Ph.D., Farmaceutická fakulta MUNI; prof. MUDr. Jaroslav Živný, DrSc., člen výboru Spolku českých lékařů v Praze

**Kontakt na redakci:** e-mail: [redakcefi@sukl.cz](mailto:redakcefi@sukl.cz); **Korespondenční adresa:** Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10