

Farmakokinetički aspekti doziranja lekova u pedijatriji

Katarina Vučićević, Branislava Miljković

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11000 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Određena praktična, etička i regulatorna ograničenja postoje kada su u pitanju kliničke studije koje uključuju pedijatrijsku populaciju pacijenata. Zbog toga se studije uobičajeno sprovode nakon ispitane farmakokinetike (FK) i efikasnosti/bezbednosti leka u odraslih uz razmatranje fizioloških karaktersitika novorođenčadi, odojčadi, dece i/ili adolescenata u zavisnosti od podgrupe pacijenata kojoj je lek namenjen. Fiziološki procesi koji obuhvataju sazrevanje funkcionalnih organa utiču na FK procese i njihov uticaj može biti kvantitativno i kvalitativno različit u odnosu na odrasle, utičući tako na režim doziranja leka. Najveće razlike u FK procesima u odnosu na odrasle pacijente uočene su kod novorođenih beba i odojčadi, dok se kod dece FK procesi približavaju procesima kod adolescenata i odraslih, i lakše ih je predvideti. Specifičnosti u FK leka neophodno je uzeti u obzir prilikom definisanja optimalnog režima doziranja leka, uz razmatranje eventualnih specifičnosti u farmakodinamici leka kod pedijatrijskih pacijenata. Vrednosti FK parametara i režimi doziranja se najčešće definišu na osnovu godina, telesne mase ili površine tela. U kliničkoj praksi se pri definisanju početnih režima doziranja leka koriste godine i telesna masa. Međutim, prepoznata je potreba da se pacijent prati i da se režim doziranja individualno prilagodi svakom pacijentu prema njegovim fiziološkim i karakteristikama bolesti.

Ključne reči: farmakokinetika, varijabilnost, doziranje, pedijatrija

Autor za korespondenciju: doc. dr Katarina Vučićević
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,
Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450,
11000 Beograd, Srbija
tel: 011-3951-373
e-mail: kacav@pharmacy.bg.ac.rs

Uvod

Novorođenčad, odojčad, deca i adolescenti razlikuju se od odraslih sa socijalnog, psihosocijalnog, bihevioralnog i medicinskog aspekta. Doktor *Abraham Jacobi* je prepoznao osnovu farmakoterapije pedijatrijskih pacijenata u činjenici da ova populacija ne predstavlja minijaturne odrasle pacijente kojima se samo smanjuju doze lekova proporcionalno telesnoj masi, godinama ili površini tela na osnovu dobijenih podataka iz kliničkih studija u odraslih, već zahtevaju specifičan pristup (1).

Određena praktična, etička i regulatorna ograničenja postoje kada su u pitanju kliničke studije koje uključuju pedijatrijsku populaciju pacijenata (2-4). Zbog toga se studije uobičajeno sprovode nakon ispitane farmakokinetike (FK) i efikasnosti/bezbednosti leka u odraslih uz razmatranje fizioloških karaktersitika podgrupe pedijatrijskih pacijenata (5).

Dispozicija lekova u pedijatriji

Fiziološki procesi koji obuhvataju sazrevanje funkcionalnih organa od trenutka rođenja utiču na FK procese leka i njihov uticaj može biti kako kvantitativno tako i kvalitativno različit u odnosu na odrasle pacijente.

Resorpcija

Ekstravaskularni put primene leka u ovoj populaciji pacijenata pokazuje razlike u brzini i stepenu resorpcije ne samo u odnosu na odrasle već i unutar podgrupa pedijatrijske populacije. Brzina resorpcije ima značaja kada je u pitanju primena pojedinačne doze leka. U tom slučaju, ako se lek brže resorbuje pre će se postići maksimalne koncentracije leka u krvi odgovorne za efikasnost, ali i bezbednost primene leka. Stepenu resorpcije ukazuje na izloženost organizma leku. Ukoliko je stepen resorpcije smanjen, to je neophodno razmotriti primenu veće doze leka kako bi se obezbedila terapijska efikasnost leka (6-8).

Per os primena. Promene u pH vrednostima različitih delova gastrointestinalnog trakta (GIT) mogu direktno uticati, kako na stabilnost, tako i na stepen jonizacije leka, što se odražava na relativnu količinu leka koja je dostupna za resorpciju. Prilikom rođenja želudačni pH je neutralan i tokom prvih 48 sati života padne na oko 1-3, a zatim se postepeno povećava do 8. dana života na neutralnu vrednost. Do 2-3 godine života vrednost pH želuca polako opada i tada dostiže vrednosti kao kod odrasle osobe. Tokom neonatalnog perioda želudačni pH dovodi do smanjenja bazalnog lučenja hlorovodonične kiseline i ukupne zapremine želudačnog soka (9). Tako, oralno primenjeni lekovi koji su nestabilni u kiseloj sredini, npr. benzilpenicilin (penicilin G), ampicilin, amoksicilin, eritromicin, u novorođenčadi će pokazati veću biološku raspoloživost (BR) u odnosu na decu i odrasle. S druge strane, lekovi slabe kiseline,

npr. fenobarbiton, mogu zahtevati veće oralne doze kako bi se postigla terapijska koncentracija leka u plazmi (6, 9). Osim toga, na sposobnost solubilizacije, a tako i na resorpciju liposolubilnih lekova, može uticati bilijarna funkcija koja je različita zavisno od godina. Nedovoljno razvijena konjugacija i transport žučnih soli u intestinalni lumen dovodi do niskih intraduodenalnih nivoa leka uprkos prisustvu koncentracija leka u krvi koje premašuju vrednosti kod odraslih. Želudačno pražnjenje i intestinalna pokretljivost određuju brzinu kojom lekovi stižu do tankog creva. Po rođenju do prve nedelje života dolazi do produženog želudačnog pražnjenja, koje iznosi 6-8 h, što može uticati na brzinu resorpcije (vreme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije i maksimalna koncentracija leka), dok ukupna izloženost organizma leku može ostati nepromenjena. Slično, motorika creva se povećava od rođenja do 2 godine života, povećavajući frekvencu, amplitudu i dužinu prenosnih kontrakcija (9). Pojedine studije su proučavale resorpciju lekova (npr. fenobarbiton, sulfonamidi, digoksin) i makromolekula (npr. arabinoza, ksiloza) kod pedijatrijske populacije i pokazale da su procesi pasivnog i aktivnog transporta potpuno razvijeni do 4. meseca života. Opšte govoreći, brzina resorpcije većine lekova je sporija kod novorođenčadi i mlade odojčadi, nego kod starije dece, što znači da je kod njih potrebno više vremena za postizanje maksimalne koncentracije leka u krvi. Osim toga, usled nedovoljno formiranog organizma, površina intestinuma je manja po rođenju. Aktivnost enzima prisutnih u GIT i P-glikoproteina značajno utiče na resorpciju pojedinih lekova. Akutne dijareje koje su česte u detinjstvu mogu značajno da smanje stepen resorpcije lekova usled skraćenog vremena koje lek provede u intestinumu. U Tabeli I predstavljene su promene u resorpciji lekova u zavisnosti od pedijatrijskih pacijenata.

Tabela I Specifičnosti procesa resorpcije iz gastrointestinalnog trakta (GIT) u pedijatriji (6, 7)

FIZIOLOŠKI PARAMETAR	novorođenčad	odojčad	deca	farmakokinetičke promene
<i>Želudačni pH</i>	↑	↑	normalno	↑BR lekova nestabilnih u kiseloj sredini (npr. penicilin G, ampicilin) ↓BR slabih organskih kiselina (fenobarbiton)
<i>Želudačno i intestinalno vreme pražnjenja</i>	↓, promenljivo	↑	↑	Moguća eliminacija putem fecesa značajnog udela doze teofilina iz preparata sa odloženim oslobađanjem lekovite supstance pre resorpcije leka
<i>Bilijarna funkcija</i>	nezrela	slično kao kod odraslih	kao kod odraslih	↑resorpcija masti i liposolubilnih vitamina D i E u odojčadi i dece u poređenju sa novorođenčadima
<i>Pankreasna funkcija</i>	nezrela	slično kao kod odraslih	kao kod odraslih	↑hidroliza i BR rastvora za oralnu primenu u obliku estara (klindamicin, hloramfenikol) kod odojčadi i dece u poređenju sa novorođenčadima
<i>Mikroorganizmi u GIT</i>	↓	slično kao kod odraslih	kao kod odraslih	↑BR digoksina kod novorođenčadi u poređenju sa odraslim

↑ - povećan; ↓ - smanjen

Rektalnim putem se lek primenjuje ukoliko usled nauzeje ili epileptičnih napada lek nije moguće primeniti *per os* putem. Proces sazrevanja ne menja značajno resorpciju leka unutar različitih podgrupa pedijatrijske populacije. Ovaj put primene ima mnogobrojna praktična ograničenja, koja se prvenstveno ogledaju u defekaciji koja je izuzetno česta tokom prvih meseci života (čak i do 7 puta na dan) posebno kod odojčadi koja doje. Takođe, kod novorođenčadi prisutan je veći broj visoko-amplitudnih kontrakcija na nivou rektuma nego kod odrasle osobe što može dovesti do izbacivanja čvrstih oblika lekova, smanjujući resorpciju npr. eritromicina i paracetamola. BR lekova koji se u visokom stepenu metabolizuju može biti značajno povećana pri rektalnoj primeni lekova u novorođenčadi i odojčadi. Razlog je nedovoljno sazrela aktivnost metaboličkih enzima.

Perkutana resorpcija. Odnos ukupne površine tela i telesne mase (TM) u odojčadi i mlađe dece premašuje vrednosti u odnosu na odrasle, a debljina epiderma i *stratum corneum* je manja u dece, tako da sistemska izloženost transdermalnim preparatima (npr. kortikosteroidi, antihistaminici, antiseptici) može biti znatno veća nego kod odraslih, pri čemu postoji opasnost i od toksičnih efekata u pojedinim slučajevima.

Intramuskularna primena. Smanjen protok krvi kroz mišiće i nedovoljno razvijene muskularne kontrakcije mogu smanjiti brzinu intramuskularne resorpcije lekova kod novorođenčadi. Međutim, uticaj navedenih faktora može biti zanemaren relativno većom gustinom skeletno-muskularnih kapilara u odojčadi nego kod starije dece. Resorpciju leka je generalno teško predvideti, jer je vrlo varijabilna kod ovog načina primene leka.

Inhalaciona primena lekova je česta u odojčadi i dece. Iako je primarni cilj terapije postizanje lokalnog efekta, mnogi lekovi pokazuju i sistemski efekat (npr. primena kortikosteroida).

Raspodela

Promene u raspodeli leka u pedijatrijskoj populaciji posledica su izmenjene permeabilnosti membrane, izmenjenog vezivanja lekova za proteine plazme, vezivanja lekova za proteine tkiva i zapremine ekstracelularne tečnosti u odnosu na ukupnu telesnu tečnost (Tabela II).

Permeabilnost membrane je visoka kod novorođenčadi. Krvno-moždana barijera takođe nije potpuno formirana (čemu doprinosi ekspresija i funkcija P-glikoproteina) i njena propustljivost može omogućiti prolaz leka do centralnog nervnog sistema rezultirajući tako njegovom toksičnošću. Tako prva generacija antihistaminika, koji su liposolubilni i prolaze krvno-moždanu barijeru mogu dovesti do umora, pospanosti, letargije i poremećaja kognitivnih funkcija.

Sa aspekta **vezivanja lekova za proteine plazme** uočeno je da je koncentracija slobodne frakcije većine lekova veća u pedijatrijskoj populaciji nego kod odraslih. Kod novorođenčadi ukupna koncentracija proteina je 59 g/L (kod odraslih iznosi 72 g/L) i osim niže koncentracije, proteini imaju i manji kapacitet za vezivanje lekova kod novorođenčadi (9). Po rođenju koncentracija albumina iznosi 35-37 g/L, a potom lagano raste tokom prve godine života, kada dostiže nivo kao kod odraslih od 45-48 g/L. Pojedine endogene supstance (npr. bilirubin, slobodne masne kiseline) takmiče se za mesta za vezivanje na albuminu sa pojedinim lekovima, te postoji veliki potencijal za pojavu viših nivoa bilirubina u novorođenčadi i odojčadi koje jetra ne može (usled malog metaboličkog kapaciteta) da konjuguje i on ostaje slobodan dovodeći do kernikterusa (oštećenje mozga). Koncentracija α 1-kiselog glikoproteina je niska po rođenju i do prve godine života dostiže nivoe kao kod odrasle osobe (9).

Količina ukupne **telesne tečnosti** se od rođenja, kada iznosi 70-90 %, smanjuje, tako da u 12-13. godini života iznosi 60% TM (25% ekstracelularna i 35% intracelularna tečnost) kao kod odrasle osobe. Hidrofilni lekovi, kao što su aminoglikozidni antibiotici, raspodeljuju se u visokom stepenu u ekstracelularnu tečnost i samim tim imaju veće vrednosti volumena distribucije (Vd) kod novorođenčadi u odnosu na odojčad i decu, ali i odrasle osobe. To bi značilo da su potrebne veće doze leka izražene po kg TM sa ciljem postizanja preporučene terapijske koncentracije leka. Posebnu pažnju potrebno je obratiti u slučaju gojazne dece kada se TM ne sme koristiti za procenu režima doziranja aminoglikozidnih antibiotika.

Količina masnog tkiva raste od rođenja (10-15% TM) i do prve godine života iznosi 20-25% TM. Dalje se takođe povećava, a posebno veliki skok u procentu masnog tkiva uočava se kod devojčica u pubertetu. Shodno tome, liposolubilni lekovi (npr. diazepam, flunitrazepam) imaju više vrednosti Vd u odraslih i dece nego u novorođenčadi i odojčadi.

Tabela II Specifičnosti procesa raspodele lekova u pedijatriji (6, 7)

FIZIOLOŠKI PARAMETAR	novorođenčad	odojčad	deca	farmakokinetičke promene
<i>Ukupna telesna tečnost i ekstracelularna tečnost</i>	↑	↑	slično kao kod odraslih	↑Vd hidrosolubilnih lekova (npr. gentamicin) Vd _(34-48nedelja) =0.52±0.1 L/kg Vd _(1-4godine) =0.38±0.16 L/kg Vd _(10-16godine) =0.31±0.12L/kg Vd _(odrasli) =0.3 L/kg ↓Vd liposolubilnih lekova (npr. diazepam)
<i>Masno tkivo</i>	↓	↓	↑ od 5-10 god.	Vd _(odojčad) =1.3-2.6 L/kg Vd _(odrasli) =1.6-3.2 L/kg
<i>Proteini plazme</i>	↓	↓, slično kao kod odraslih	kao kod odraslih	↑Vd i koncentracije slobodne frakcije fenitoina u novorođenčadi i odojčadi

↑ - povećan; ↓ - smanjen; Vd – volumen distribucije

Metabolizam

Protok krvi kroz jetru, aktivnost enzima i hepatičkih transportnih sistema određuje vrednost hepatičkog klirensa leka (10, 11). Aktivnost enzima I i II faze metabolizma je generalno smanjena po rođenju i postepeno se povećava, ali različitim trendom (Tabela

III i IV). Aktivnost enzima uključenih u oksidacione reakcije je znatno smanjena po rođenju, dovodeći do produžene eliminacije lekova kao što su fenitoin i diazepam.

Od **CYP450** izoenzima CYP3A7 je prisutan u najvećoj koncentraciji u fetalnoj jetri, a nešto manje CYP3A5, dok pojedini autori govore i o prisustvu CYP1A1 izoenzima, dok se CYP2E1 javlja tek u 8-9. nedelji života. Ostali izoenzimi CYP450 prisutni su ili u vrlo niskim koncentracijama ili su potpuno odsutni. CYP3A7 je izoenzim koji je vrlo aktivan i ima maksimalnu aktivnost tokom prvih nedelja života, a potom se njegov nivo smanjuje, dok s druge strane CYP3A4 koji je najvažniji izoenzim u metaboličkim reakcijama kod odrasle osobe, u 1. mesecu života poseduje 30-40% aktivnosti kao kod odrasle osobe .

Familija CYP2C izoenzima je prisutna u niskim nivoima i oni poseduju trećinu aktivnosti odrasle osobe od 1. meseca do godinu dana. Postoje podaci koji ukazuju da ovi izoenzimi mogu biti indukovani fenobarbitonom.

CYP1A2 izoenzim je identifikovan u beba 1-3 meseca života gde poseduje trećinu aktivnosti odrasle osobe, dok u 1. godini života aktivnost odgovara 50% aktivnosti odrasle osobe, a u 3. godini nivo i aktivnost odgovaraju odrasloj osobi. Ima značajnu ulogu u reakcijama demetilacije kofeina.

Kod dece u 5. godini života aktivnost CYP2D6 iznosi 2/3 aktivnosti kod odrasle osobe. Uočen je i genetički polimorfizam ovog izoenzima kod dece.

CYP2E1 je prisutan u niskim koncentracijama u jetri novorođenčadi i njegova aktivnost brzo raste, tako da 1-10. godine života ima aktivnost kao kod odrasle osobe.

Osim navedenih i drugi enzimi uključeni u reakcije I faze metabolizma, kao što su monoamino oksidaza, aldo-ketoreduktaze, esteraze, dehidrogenaze, epoksid hidrolaze, imaju uglavnom smanjenu aktivnosti po rođenju. Tako se potpuna aktivnost alkoholne dehidrogenaze postiže tek u 5. godini života.

Tabela III Specifičnosti aktivnosti izoenzima CYP450 uključenih u metabolizam lekova u pedijatriji (6, 7)

izoenzim CYP450	novorođenčad	odojčad	deca	adolescenti	farmakokinetičke promene
2D6	↓ (20% aktivnosti odrasle osobe)	↓	kao kod odraslih	kao kod odraslih	↓ O-demetilacija kodeina do morfina u novorođenčadi i odojčadi dovode do ↓ efikasnosti i loše kontrole bola ↑ $t_{1/2}$ diazepama u novorođenčadi i odojčadi 25-100h u poređenju sa decom 7-37h i odraslima 20-50 h, usled ↓ oksidacije
2C19	↓	kao kod odraslih (u 6. mesecu)	↑ (maksimalna aktivnost 3-4. god.)	kao kod odraslih (tokom puberteta se ↓)	↓ $t_{1/2}$ fenitoina od 80h (0-2 dana po rođenju), preko 15h (3-14 dana) do 6h (14-150 dana po rođenju). ↑ metabolizam
2C9	↓	kao kod odraslih (u 1-6. mesecu)	↑ (maksimalna aktivnost 3-10. god.)	kao kod odraslih (tokom puberteta se ↓)	karbamazepina u odojčadi i dece u poređenju sa novorođenčadima i odraslim pacijentima
3A4	↓ (30-40% aktivnosti odrasle osobe)	kao kod odraslih (u 6. mesecu)	↑ (maksimalna aktivnost 1-4. god.)	kao kod odraslih	

↑ - povećan; ↓ - smanjen; $t_{1/2}$ – poluvreme eliminacije

Aktivnost enzima uključenih u **reakcije konjugacije** takođe se menja od rođenja različitim trendom (Tabela 4). Aktivnost acetil transferaze u odraslih osoba u citozolu jetre, procenjena prema acetilovanju para-amino-benzojeve kiseline, oko 3 puta je veća nego u citozolu fetalne jetre. S druge strane, aktivnost metil transferaze je kod novorođenčadi povećana, a potom se smanjuje. Aktivnost glukuronil transferaze je smanjena u poređenju sa odraslom osobom sve do oko 1-1.5 godine. Smatra se da ima ulogu u nastanku žutice kod novorođene dece (12). Reakcije sulfo konjugacije kod pedijatrijske populacije pacijenata preuzimanju ulogu konjugacije sa glukuronskom kiselinom, jer je aktivnost sulfotransferaze praktično već „zrela” po rođenju.

Konjugovanje sa glicinom može biti alternativni put konjugacije lekova umesto sa glukuronskom kiselinom, kao npr. kod salicilata.

Tabela IV Specifičnosti aktivnosti enzima II faze metabolizma u pedijatriji (6, 7)

ENZIM TRANSFERAZA	novorođenčad	odojčad	deca	adolescenti	farmakokinetičke promene
<i>N-acetil</i>	↓	↓	kao kod odraslih (u 1-3 godini)	kao kod odraslih	↓acetilacija sulfapiridina (metabolit sulfasalazina) što dovodi do ↑ neželjenih reakcija (mučnina, glavobolja, abdominalni bolovi)
<i>metil</i>	↑(50% veća nego kod odraslih)	kao kod odraslih	kao kod odraslih	kao kod odraslih	
<i>glukuronozil</i>	↓	kao kod odraslih (u 6-18. mesecu)	kao kod odraslih	kao kod odraslih	odnos glukuronid i sulfo konjugata paracetamola se povećava sa godinama novorođenčad-0.34, deca-0.8, adolescenti-1.61, odrasli-1.8-2.3
<i>sulfo</i>	↓(10-20% aktivnosti odrasle osobe)	↑ (za pojedine supstrate)	↑ (za pojedine supstrate)	kao kod odraslih	

↑ - povećan; ↓ - smanjen

Osim kvantitativnih, kod pedijatrijske populacije pacijenata dolazi i do kvalitativnih promena u metabolizmu lekova. Tako je uočen različit metabolički put pojedinih lekova u pedijatrijskoj populaciji pacijenata u odnosu na metabolizam kod odrasle osobe. Kofein je jedan od metabolita koji nastaje kod dece, dok kod odraslih nije identifikovan kao metabolit biotransformacije teofilina. Smatra se da kofein doprinosi ukupnoj efikasnosti i toksičnosti teofilina kod dece i zbog toga se kod njih efekat teofilina javlja pri nižim koncentracijama. U metabolizmu paracetamola kod dece

primarno dolazi do reakcije sulfonovanja, dok se kod odraslih paracetamol primarno konjuguje sa glukuronskom kiselinom.

Izlučivanje

Većina lekova i hidrofилnih metabolita izlučuje se putem bubrega. Funkcionalni kapacitet bubrega se povećava sa godinama. Glomerularna filtracija zavisi od kapaciteta glomerula, protoka krvi kroz bubrege i stepena vezivanja leka za proteine plazme. Aktivnost glomerularne filtracije se izjednačuje sa istom kod odrasle osobe u otprilike 3-5. mesecu života, kod novorođenčadi ona iznosi 20-40 mL/min/1.73m² (9, 13). Nasuprot tome, kapacitet tubularne sekrecije ima malo sporiji trend rasta i tek oko 1. godine života postiže vrednosti kao kod odrasle osobe (Tabela 5). Kapacitet bubrega za proces sekrecije penicilina, sulfonamida i cefalosporina značajno je smanjen u neonatalnom periodu, smanjujući tako ukupnu eliminaciju lekova (9).

Tabela V Specifičnosti procesa renalnog izlučivanja lekova u pedijatriji (6, 7)

RENALNO IZLUČIVANJE	novorođenčad	odojčad	deca	farmakokinetičke promene
<i>Glomerularna filtracija</i>	↓	kao kod odraslih (u 1. god.)	kao kod odraslih	80% famotidina se izlučuje nepromenjeno urinom u starije dece i adolescenata ↑ <i>t</i> _{1/2} penicilina usled ↓izlučivanja putem glomerularne filtracije i
<i>Tubularna sekrecija</i>	↓	skoro kao kod odraslih	kao kod odraslih	tubularne sekrecije potreban produžen interval doziranja u novorođenčadi i odojčadi u odnosu na decu i adolescente
<i>Tubularna reapsorpcija</i>	↓	skoro kao kod odraslih	kao kod odraslih	

↑ - povećan; ↓ - smanjen; *t*_{1/2} – poluvreme eliminacije

Promene na nivou izlučivanja mogu imati velike posledice po režim doziranja lekova u pedijatrijskoj populaciji pacijenata. Tako npr. gentamicin čija eliminacija zavisi prevashodno od glomerularne filtracije, primenjuje se na 36-48 h kod prevremeno rođene novorođenčadi, dok se kod rođenih u terminu primenjuje na 24 h (14).

Poluvreme eliminacije (*t*_{1/2}) leka zavisi od zapremine telesne tečnosti u kojoj je lek raspodeljen i kapaciteta eliminacionih organa (jetre i bubrega) da lek uklone iz organizma. S obzirom na razlike u vrednostima Vd mnogih lekova kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata i razlike u procesima eliminacije, uobičajeno su vrednosti *t*_{1/2} manje

kod pedijatrijske populacije pacijenata, što utiče na potrebne ili niže doze ili produžen interval doziranja leka.

Odabir optimalnog režima doziranja za pedijatrijske pacijente

Razmatranja režima doziranja lekova su neophodna kada je u pitanju primena lekova u pedijatrijskoj populaciji. U odabiru optimalnog režima doziranja lekova, treba koristiti preporuke date u relevantnim kliničkim vodičima za ovu populaciju pacijenata, a ne bazirati preporuku na osnovu doze i intervala doziranja leka za odrasle pacijente (15). Odabir optimalnog i provera adekvatnosti propisanog režima doziranja podrazumeva sledeće aspekte:

1. Razmatranje specifičnosti fizioloških karakteristika pacijenta i njihov uticaj na FK i FD leka. U prethodnom poglavlju su opisane FK specifičnosti leka koje se mogu očekivati kod novorođenčadi, odojčadi, dece i adolescenata, a koje je neophodno uzeti u obzir prilikom odabira optimalnog režima doziranja leka. Osim opisanih specifičnosti procesa resorpcije, raspodele, metabolizma i izlučivanja, u pedijatriji su moguće razlike u efikasnosti samog leka. Npr. kod dece je veća verovatnoća da dođe do ekstrapiramidalnih neželjenih efekata metoklopramida nego kod odraslih, jer su terapijske doze za lečenje nauzeje bliže onima koje dovode do neželjenih reakcija (1). Osim toga, često karakteristike same bolesti mogu doprineti promeni u navedenim FK procesima i efektima leka.
2. Procena adekvatnosti doziranja leka prema godinama, telesnoj masi i/ili površini tela. U referentnoj literaturi uobičajeno se režimi doziranja izražavaju prema godinama ili TM pacijenta. Zbog razlika u fiziološkom razvoju između novorođenčadi, odojčadi, dece i adolescenata potpuno je razumljivo zbog čega se režimi doziranja na ovaj način definišu. Međutim, *a priori* se pretpostavlja da je sazrevanje organa koje doprinosi FK procesima leka konzistentno unutar svake od starosnih kategorija pedijatrijskih pacijenata. Kako su mnoge studije potvrdile da postoje značajne FK varijabilnosti unutar svake od pomenutih grupa pedijatrijskih pacijenata, to ne upućuje na adekvatnost definisanja režima doziranja leka samo prema starosnim kategorijama. Dodatno, doziranje leka prema godinama podrazumeva definisan jedan režim doziranja za standardnog pacijenta svake od podkategorija, što upućuje da taj režim doziranja ne bi bio adekvatan za pacijente čija npr. TM odstupa od očekivane za dati uzrast (15-17).

S druge strane, ni korišćenje samo TM kao jedinog parametra doziranja leka nije opravdano, jer se vrednosti FK parametara ne menjaju linearno od rođenja do adolescentnog perioda iako TM raste sa godinama. Iako su godine i TM u korelaciji,

uočeno je da vrednosti FK parametara prilagođene TM pacijenta ipak mogu varirati kao posledica godina (18). Zbog toga su uobičajeno vrednosti FK parametara i preporučeni režimi doziranja lekova definisani prema TM za svaku od grupa pedijatrijskih pacijenata. Korišćenje samo TM za preračunavanje doze lekova često dovodi do subdoziranja odojčadi i dece, a predoziranja novorođenčadi i gojaznije dece i adolescenata. Kod gojazne dece i adolescenata neophodno je uzeti u obzir karakteristike procesa raspodele i eliminacije leka i shodno tome, preračun optimalne doze izvršiti na osnovu ukupne TM, idealne TM, mišićne TM ili eventualno nekog drugog parametra koji opisuje veličinu organizma pacijenta (19). Dakle, neophodno je proceniti da li je TM odgovarajuća za uzrast deteta, što je vrlo jednostavno uz upotrebu nomograma u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Posebno treba proveriti sa roditeljima kada je TM poslednji put izmerena, zbog relativno brzih promena u vrednostima TM kod dece.

Korišćenjem nomograma moguće je proceniti površinu tela iz podataka o telesnoj masi i visini pacijenta. Površina tela je u boljoj korelaciji sa minutnim volumenom srca, protokom krvi kroz bubrege, zapreminom ekstracelularne tečnosti i brzinom glomerularne filtracije od TM, te bi se moglo zaključiti da ima prioritet za preračunavanje doza leka. Međutim, određena ispitivanja ukazuju da bi definisanje doze leka na osnovu površine tela moglo dovesti do predoziranja pedijatrijskih pacijenata (7). Kako se ovaj parametar ne koristi tako često ni u odrasloj populaciji za doziranje lekova (osim za pojedine lekove u terapiji kancera), tako nije prepoznat njegov značaj ni u pedijatrijskoj populaciji (20, 21). Osim toga, ograničenja u korišćenju površine tela se ogledaju u korišćenju različitih obrazaca za procenu površine tela i mogućim greškama pri upotrebi nomograma.

1. Razmatranje mogućih interakcija između lekova ukoliko je u pitanju kombinovana terapija, kako na nivou svakog od FK procesa tako i na nivou farmakodinamike leka. Međutim, interakcije sa hranom mogu biti od većeg kliničkog značaja, posebno interakcije sa mlekom kod novorođenčadi i odojčadi. Imajući u vidu mogućnost ishrane i do 5-6 puta na dan, i eventualnu interakciju leka sa mlekom na nivou resorpcije, trebalo bi proceniti na koji način je moguće izbeći eventualnu interakciju (1).
2. Procena brzine primene leka koja predstavlja odnos doze i intervala doziranja, a koja je direktno proporcionalna klirensu leka i željenoj koncentraciji u plazmi. Prilikom definisanja optimalnog režima doziranja pored razmatranja uticaja bolesti i razvoja organa na FK i aspekte efikasnosti, treba posebno razmotriti dnevni ritam tj. period budnosti deteta, koji se često zanemari (22, 23). Ovaj period je znatno kraći nego kod odraslih pacijenata i može biti kraći od 12 h u toku dana. U pojedinim slučajevima moguće je korigovati interval doziranja leka, ali to sa sobom povlači i korekciju doze leka, tako da brzina primene tj.

ukupna dnevna doza leka bude nepromenjena. Osim toga, neophodno je naglasiti roditeljima da „tri puta na dan” ne podrazumeva „na svakih 8 h” već primenu leka u toku budnog perioda deteta tri puta. U slučajevima kada je neophodna primena u jednakim vremenskim intervalima koji podrazumevaju buđenje deteta, mogla bi se alternativno razmotriti primena preparata sa odloženim oslobađanjem, ukoliko postoje takve formulacije.

- Potreba za praćenjem koncentracije leka (TDM) razmatra se kada su nivoi leka u korelaciji sa efektom, kada lek ima varijabilnu FK, usku terapijsku širinu. Tako se u pedijatriji uobičajeno prate nivoi aminoglikozidnih antibiotika, antiepileptika. Iz izmerenih nivoa leka mogu se proceniti vrednosti FK parametara i uz tumačenje dobijenih nivoa leka i odstupanja vrednosti FK parametara od prosečnih, optimizirati režim doziranja (22, 24). Osim praćenja koncentracije leka, prate se i očekivani odgovor ili moguće neželjene reakcije (npr. uticaj terapije kortikosteroidima na rast).

U Tabeli VI prikazani su preporučeni režimi doziranja pojedinih lekova za pedijatrijske i odrasle pacijente, uz objašnjenje koji FK procesi doprinose razlici u režimu doziranja između različitih starosnih kategorija.

Tabela VI Preporučeni režimi doziranja pojedinih lekova u pedijatrijskoj populaciji pacijenata (6)

LEK	UOBIČAJEN REŽIM DOZIRANJA				FARMAKOKINETIČKI PROCES KOJI DEFINIŠE RAZLIKE U REŽIMIMA DOZIRANJA
	novorođenčad	odojčad	deca	odrasli	
<i>Gentamicin</i>	2.5 mg/kg na 12h	2.5 mg/kg na 6-8h	2.5 mg/kg na 8h	1-2 mg/kg na 8h	raspodela i izlučivanje putem bubrega
<i>Klindamicin</i>	15 mg/kg na 8h	10 mg/kg na 6-8h	10 mg/kg na 6-8h	8-12 mg/kg na 8-12h	metabolizam
<i>Karbamazepin</i>	-	3-10 mg/kg na 8h	3-10 mg/kg na 8h	5-8 mg/kg na 12h	metabolizam
<i>Fenitoin</i>	2.5-4 mg/kg na 12h	2-3 mg/kg na 8h	2.3-2.6 mg/kg na 8h	2 mg/kg na 12h	metabolizam
<i>Fenobarbiton</i>	3-4 mg/kg na 24h	2.5-3 mg/kg na 12h	2-4 mg/kg na 12h	0.5-1 mg/kg na 12h	raspodela i metabolizam
<i>Teofilin</i>	0.5 mg/kg/h	0.6-0.7 mg/kg/h	1-1.2 mg/kg/h	0.5-0.7 mg/kg/h	metabolizam
<i>Digoksin</i>	4-8 µg/kg na 24h	7.5-12 µg/kg na 24h	3-8 µg/kg na 24h	1.4-4 µg/kg na 24h	raspodela i izlučivanje putem bubrega i farmakodinamički faktori

Zaključak

Pedijatrijski pacijenti predstavljaju osjetljivu populaciju pacijenata. U cilju unapređenja farmakoterapije ovih pacijenata postoji jasna potreba za većim brojem kliničkih studija, ali postoje mnogobrojna ograničenja za sprovođenje ispitivanja u ovih pacijenata. Uobičajeno, režimi doziranja za pedijatrijske pacijente postavljaju se nakon dobijenih rezultata farmakokinetičkih i studija o efikasnosti i bezbednosti leka u odraslih, i ekstrapolacije određenih podataka na pedijatrijske pacijente, uz razmatranje fizioloških karakteristika same podgrupe kojoj je lek namenjen. Vrednosti farmakokinetičkih parametara su uobičajeno u korelaciji sa godinama, telesnom masom ili površinom tela. Stoga se u referentnoj literaturi režimi doziranja definišu po kilogramu telesne mase za svaku od starosne kategorije pacijenta. Kako se i pored ovakvih preporuka o doziranju leka, uočava velika varijabilnost u farmakokinetici i farmakodinamičkom odgovoru, u kliničkoj praksi postoji jasna potreba da se pacijent prati i da se režim doziranja individualno prilagodi svakom pacijentu prema njegovim fiziološkim karakteristikama, karakteristikama bolesti i terapije.

Literatura

1. Barker C, Nunn AJ, Turner S. Paediatrics. In: Walker R, 5th editor. Clinical Pharmacy and Therapeutics. London: Churchill Livingstone; 2011. p. 132-48.
2. Bellanti F, Della Pasqua O. Modelling and simulation as research tools in paediatric drug development. Eur J Clin Pharmacol. 2011;67(S1):75-86.
3. Kern SE. Challenges in conducting clinical trials in children: approaches for improving performance. Expert Rev Clin Pharmacol. 2009;2(6):609-17.
4. Le Guellec C, Autret-Leca E, Odoul F, Jonville Bera AP, Paintaud G. Pharmacokinetic studies in neonatology: regulatory and methodologic problems. Therapie. 2001;56(6):663-8.
5. Cella M, Knibbe C, de Wildt SN, Van Gerven J, Danhof M, Della Pasqua O. Scaling of pharmacokinetics across paediatric populations: the lack of interpolative power of allometric models. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(3):525-35.
6. 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;349(12):1157-67.
7. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet. 2006;45(11):1077-97.
8. Pokrajac M, Miljkovic B, Vučićević K, Petronijević M. Pregled farmakokinetike u razvoju leka i terapiji. In: Prostran M, Stanulović M, Marisavljević D, Đurić D, editors. Farmaceutska medicina - odabrana poglavlja. Beograd: Hemofarm AD, Vršac; 2009. p. 810.
9. Strolin Benedetti M, Baltés EL. Drug metabolism and disposition in children. Fundam Clin Pharmacol. 2003;17(3):281-99.
10. Kanamori M, Takahashi H, Echizen H. Developmental changes in the liver weight- and body weight-normalized clearance of theophylline, phenytoin and cyclosporine in children. Int J Clin Pharmacol Ther. 2002;40(11):485-92.

11. Blanco JG, Harrison PL, Evans WE, Relling MV. Human cytochrome P450 maximal activities in pediatric versus adult liver. *Drug Metab Dispos.* 2000;28(4):379-82.
12. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Glucuronidation in humans. Pharmacogenetic and developmental aspects. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(6):439-52.
13. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Ait-Djafer Z, Legras B, et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int.* 2003;64(4):1425-36.
14. Pacifici GM. Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in the neonate: a review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(4):419-27.
15. Holford N. Dosing in children. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(3):367-70.
16. Anderson BJ, Holford NH. Tips and traps analyzing pediatric PK data. *Paediatr Anaesth.* 2011;21(3):222-37.
17. Baber N, Pritchard D. Dose estimation for children. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(5):489-93.
18. Abernethy DR, Burckart GJ. Pediatric dose selection. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(3):270-1.
19. Mulla H, Johnson TN. Dosing dilemmas in obese children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(4):112-7.
20. Rogers PC, Meacham LR, Oeffinger KC, Henry DW, Lange BJ. Obesity in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(7):881-91.
21. Sawyer M, Ratain MJ. Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs.* 2001;19(2):171-7.
22. Rowland M, Tozer T. *Clinical pharmacokinetics. Concepts and applications.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
23. Bauer L. *Applied clinical pharmacokinetics.* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
24. Vučićević K, Miljković B, Rakonjac Z, Janković B, Prostran M. Određivanje serumske koncentracije aminoglikozidnih antibiotika u cilju individualizacije terapije kod novorođenčadi. In: Zdravković D, editor. *Problemi u pedijatriji 2011.* Beograd: Zavod za udžbenike; 2012. p. 73-88.

Pharmacokinetic aspects in dosing regimen in paediatrics

Katarina Vučićević, Branislava Miljković

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Clinical trials in paediatric patients are limited due to certain practical, ethical and regulatory aspects. Accordingly, after performing pharmacokinetic (PK) and efficacy/safety clinical trials in adults, clinical trials in paediatrics might be carried on by taking into consideration physiological characteristics of neonates, infants, children and adolescents. Physiological changes are reflected in maturation of functional organs and they change PK processes in quantitatively and/or qualitatively manner in comparison to adults that affect drug dosing regimen. The major differences in PK are observed in neonates and infants, while PK in children and adolescents are approaching those in adults and they are easier to predict. When defining dosing regimen both PK characteristics of drug and specific pharmacodynamic features has to be considered. Values of PK parameters, as well as doses are usually based on age, body weight and body surface area. In clinical practice it is recognised concomitant use of age and body weight based dosing regimens. However, clinical practice revealed an evidence for the need to individually adjust dosing regimen to each patient according to his physiological and disease characteristics.

Key words: pharmacokinetics, variability, dosing regimen, paediatrics
