

SIGURNOST PRIMJENE I INTERAKCIJE LIJEKOVA U Dječjem uzrastu

MILICA BAJČETIĆ*

Djeca su posebno ranjiva grupa pacijenata kada je u pitanju sigurnost lijekova kojim se liječe. Nedostatak informacija o sigurnosti, efikasnosti i kvaliteti lijekova kojim se pedijatrijski pacijenti liječe direktna je posljedica dugogodišnje zabrane provođenja kliničkih ispitivanja lijekova na djeci. Usljed nedostatka farmakokinetičkih i farmakodinamskih podataka za lijekove koji se primjenjuju kod djece povećava se rizik od prekomjernog doziranja ili subdoziranja, neželjenih reakcija i neefikasnosti inače efikasnog lijeka. U prilog tome govori podatak da je značajno veća pojava neželjenih učinaka zabilježena nakon primjene lijekova izvan i bez upotrebne licence za pedijatrijsku populaciju. Novorođenčad i djeca su posebno izložena neželjenim interakcijama zbog istovremene primjene više lijekova, uglavnom propisanih izvan i bez upotrebne licence. Osim toga, nedostatak na tržištu adekvatnih farmaceutskih formulacija lijekova za djecu i upotreba ekstempore formulacija dodatno povećavaju rizik za pojavu neželjenih i toksičnih učinaka lijekova. Također, pojedini ekscipijensi, pomoćne supstance kao što su npr. propilen glikol, laktoza, benzil alkohol, sorbitol itd., koje u principu treba da su farmakološki neaktivne mogu izazvati neželjene reakcije kod djece. Adekvatna klinička evaluacija lijekova, dostupnost farmaceutskih formulacija za djecu i prevencija interakcija mogu značajno unaprijediti sigurnost i kvalitetu farmakoterapije u pedijatriji.

Deskriptori: DJECA, LIJEKOVI, SIGURNOST, INTERAKCIJE, FARMAKOKINETIKA

Sigurnost lijekova u dječjem uzrastu predstavlja prioritet suvremene racionalne pedijatrijske farmakoterapije (1, 2). Kako bi skrenuo pažnju na neodgovarajuću farmakoterapiju djece i novorođenčadi Shirkey je 1968. godine prvi upotrijebio termin "terapijski siročići". U odnosu na raspoloživost i sigurnost upotrebe lijekova, pedijatrijski pacijenti su i danas takozvana rizična ili ranjiva grupa pacijenata.

Ranjivost, odnosno rizik za ovu grupu pacijenata predstavlja činjenica da se veliki broj lijekova primjenjuje bez upotrebne licence tj. da nisu prošli adekvatnu kliničku evaluaciju, tako da je sigurnost ali i efikasnost ovih lijekova nepouzdana (1).

Licenca za lijek - garancija sigurnosti lijekova

Licenca za lijek podrazumijeva dokazanu efikasnost, sigurnost i kvalitetu lijeka. Precizno definirane upute za lijek u Sažetku karakteristika lijeka (SmPC; eng. Summary of Product Characteristics) i upute za pacijenta (PIL; eng. Patient Information Leaflets) rezultat su adekvatnih dugogodišnjih prekliničkih i kliničkih ispitivanja kao i postmarketiškog praćenja sigurnosti lijeka. Oba dokumenta dostupna su na web stranici Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (www.halmed.hr) kao i Agencija za lijekove država EU (npr. Velike Britanije: www.medicines.org.uk). Sažetak karakteristika lijeka najpouzdaniji je izvor informacija o sigurnosti lijekova. U okviru kliničkih podataka o lijeku SmPC-a (odjeljak 4), nalaze se detaljno navedene informacije o neželjenim učincima, predoziranju, utjecaju lijeka na psihofizičke sposobnosti, primjeni lijeka u periodu trudnoće i dojenja kao i o interakcijama sa drugim lijekovima.

Osim toga, SmPC, u okviru farmakoloških podataka sadrži i informacije o prekliničkim podacima o sigurnosti lijeka (akutne, subakutne i kronične toksičnosti, mutagenosti, teratogenosti, kancerogenosti/onkogenosti, pre- i postnatalnog razvoja itd.). Ove informacije su naročito dragocjene za procjenu sigurnosti lijekova koji se upotrebljavaju tijekom trudnoće i koji nisu pedijatrijski evaluirani.

Ažuriranje podataka o sigurnosti lijeka provodi se na osnovu periodičnog izvještaja o sigurnosti, takozvanog PSUR-a (Periodic Safety Update Report), koji je obavezni dokument za obnovu registracije lijeka na tržištu. Podaci o procjeni sigurnosti registriranog lijeka u PSUR-u zasnovani su na više izvora: bolničkih i vanbolničkih spontanih prijava neželjenih reakcija, kliničkih i prekliničkih studija, literature uključujući i registre lijekova i baza podataka o neželjenim reakcijama. Neuobičajene neželjene reakcije, odloženi učinak kao i posljedice dugoročne upotrebe lijekova

*Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju Medicinski fakultet, Sveučilište u Beogradu

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Milica Bajčetić
Medicinski fakultet, Beograd
PO Box 38, 11129 Belgrade 102, Serbia
E-mail: mbajcetic@doctor.com

uočavaju se tek u postmarketinškoj fazi. Uobičajeni tip neželjenih reakcija, Tip A ("pojačana" ili očekivana reakcija) najčešće se uočava tijekom premarketinškog ispitivanja lijekova, dok reakcije Tip-a B ("neobične" ili neočekivane reakcije) se mogu uočiti isključivo tijekom postmarketinškog istraživanja (3). Iako lijek na tržište dopijeva tek nakon dugogodišnjih intenzivnih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja, premarketinško ispitivanje lijeka ne može u potpunosti garantirati sigurnost zbog ograničenog broja ispitanika (između 1.000 i 3.000), koje ove studije obuhvaćaju. Naprimjer, ozbiljne neželjene reakcije, poput agranulocitoze, javljaju se rijetko, između 1:1.000 i 1:10.000 pacijenata. Osim toga, klinička ispitivanja najčešće ne obuhvaćaju vulnerabilne populacije gdje spadaju i pedijatrijski pacijenti.

Primjena lijekova izvan (off label) i bez uporabne licence (unlicensed) kod djece najčešći je uzrok pojave neželjenih reakcija.

Propisivanje lijekova izvan i bez upotrebne licence podrazumijeva da terapija nije bazirana na dokazima već na osjećaju, iskustvu i ekstrapolaciji (1, 4). U zavisnosti od terapijskog područja, procjenjuje se da između 50 i 90% lijekova nikada nije klinički ispitano za primjenu kod djece i novorođenčadi ali se svakodnevno koriste u praksi kao off label i unlicensed lijekovi (4, 5). Zajednički imenitelj ovog fenomena je nedostatak adekvatnih kliničkih ispitivanja lijekova za primjenu kod novorođene djece, djece i trudnica (1). To je direktna posljedica strogih etičkih zakona iz 60-tih godina prošlog stoljeća koji su praktično onemogućili sva istraživanja na djeci do 1998. u SAD i 2007. u EU. Nedavno objavljene velike prospektivne studije pokazale su da je značajno veća pojava neželjenih učinaka zabilježena nakon primjene lijekova van (off label) i bez upotrebne licence (unlicensed) u odnosu na medicamente koju su licencirani za pedijatrijsku upotrebu (6). Aagaard and Hansen pokazali su da je off-label propisivanje lijekova kod djece u Danskoj, u periodu od 1998. do 2007. godine, bilo u vezi sa velikim brojem ozbiljnih neželjenih događaja uključujući i smrtne ishode (7).

Nedostatak pedijatrijskih formulacija povećava rizik za pojavu neželjenih reakcija

Značajan problem u terapiji oboljenja kod djece predstavlja nedostatak tvornički proizvedenih oralnih i drugih preparata na tržištu za djecu mlađu od 12 godina (8). Dostupni lijekovi na tržištu uglavnom su dizajnirani za odrasle osobe pa su preparati za oralnu upotrebu uglavnom proizvedeni u oblicima koje djeca do 12 godina ne mogu koristiti (tablete, kapsule). Također, lijekovi za parenteralnu primjenu su uglavnom prekoncentrirani za djecu. Na primjer, kod dojenčadi, česta trovanja digoksinom nakon parenteralne primjene su opisana u literaturi. Nedostatak komercijalnih preparata, pedijatrijski dizajniranih lijekova veliki je sigurnosni problem jer se najveći broj lijekova priprema u lokalnim ljekarnama iz tableta i kapsula, a injekcione otopine razblažuju, pa je biološka raspoloživost i kvaliteta ovih preparata krajnje nepouzdana (9). Također, uslijed nedostatka komercijalnih lijekova za oralnu upotrebu kod djece, u praksi se nerijetko događa da se lijekovi za parenteralnu primjenu za odrasle upotrebljavaju kao oralni preparati kod bolesne djece (off label u odnosu na način primjene) što ih izlaže povećanom riziku od neželjenih učinaka lijeka (8, 9). Osim toga, pojedini oblici lijekova kao što su npr. film tablete se ne smiju dijeliti ni usitnjavati jer mogu izazvati tešku toksičnu reakciju, naročito kod najmlađih pacijenata. Osim toga, dijeljenje tableta može da dovede do pogrešnog doziranja lijeka, drobljenje tableta može utjecati na reapsorpciju lijeka a sve to može rezultirati terapijskim neuspjehom (8, 9). Ovakvi, modificirani preparati se označavaju kao nelicencirani lijekovi ukoliko modifikacija komercijalnog preparata nije testirana (6). Obavezni testovi su: potentnost aktivne supstance, bioraspoloživost i stabilnost pod normalnim uvjetima. Za modificirane preparate koji će se koristiti za intravensku primjenu neophodno je testirati sterilnost i pirogenost. Nažalost, u praksi podaci o bioraspoloživosti, efikasnosti i sigurnosti ekstempore pripremljenih lijekova uglavnom nedostaju. Osim toga, ekscipijensi, pomoćne supstance koje u principu treba da su farmakološki neak-

tivne mogu izazvati neželjene reakcije kod djece. U literaturi je opisano da kod djece, naročito mlađeg uzrasta: paraben može izazvati hiperbilirubinemiju; propilen glikol hiperosmolalnost i depresiju CNS-a; benzil alkohol dijareju, metaboličku acidozu i grčeve dok zaslađivači mogu povećati nivoe šećera u krvi, sorbitol i ksilol osmotsku dijareju, laktoza intoleranciju itd. (10). U okviru farmaceutskih podataka o lijeku, u SmPC-u (odjeljak 6), nalazi se lista pomoćnih supstanci, koju bi trebalo obavezno pročitati prije uvođenja novog generičkog lijeka u terapijski protokol. Proizvođači generike imaju zakonsko pravo da izvrše promjenu pomoćnih ljekovitih supstanci u odnosu na sastav originalnog lijeka što može ugroziti sigurnost naročito kod novorođene djece.

Razvoj lijekova i formulacija dizajniranih po mjeri djece imperativ je suvremene farmakoterapije. Oralna disperzibilna mini tableta koja se u roku od 6 do 10 sekundi na jeziku, u dodiru sa pljuvačkom rastvori i resorbira predstavlja značajnu novinu za unapređenje farmakoterapije novorođenčadi i dojenčadi (FP7 Project LENA: www.lena-med.eu).

Fiziološki uzroci koji povećanju rizik za pojavu neželjenih učinaka

Dječji organizam se ne može promatrati kao organizam odraslih u malom, jer se fiziološke karakteristike organizma djeteta razlikuju od organizma zdrave odrasle osobe (1, 2, 11). Oni se od odraslih razlikuju u fiziološkom, psihološkom i razvojnom smislu. U cilju poboljšanja sigurnosti primjene lijekova kod djece, potrebno je dobro poznavati složene procese rasta i razvoja zbog njihovog utjecaja na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka. Pri tom, neophodno je voditi računa o specifičnosti oboljenja kod djece, utjecaju vanjske sredine i nasljednih faktora.

Nedostatak farmakokinetičkih i farmakodinamskih podataka za lijekove koji se primjenjuju kod djece povećava rizik od prekomjernog doziranja ili subdoziranja, neželjenih reakcija i neefikasnosti, inače efikasnog lijeka (1, 2, 11).

U periodu od rođenja pa do adolescencije djeca prolaze kroz najmanje četiri specifična perioda razvoja, pri čemu svaki od njih zahtjeva i karakterističnu farmakoterapiju. Doziranje lijekova mora biti bazirano na osnovu fizioloških karakteristika djeteta i farmakokinetičkih parametara lijeka dobivenih tijekom kliničkih ispitivanja na djeci (1, 2, 11). Dokazi o sigurnosti i efikasnosti se ne mogu ekstrapolirati sa odraslih na djecu. Posljednjih godina, sve je više istraživanja provedenih u pedijatriji i neonatologiji koji ukazuju na bitne farmakokinetičke razlike u odnosu na odrasle. Uzrast djeteta i razvijenost organizma mogu utjecati na resorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lijeka iz tijela (1, 2, 11). Na resorpciju lijekova kod pedijatrijskih bolesnika osim uzrasta, utječe i izmijenjeno - patološko stanje organizma, doza, način aplikacije lijeka kao i hrana i drugi lijekovi koji mogu stupiti u interakcije. Kod pedijatrijskih pacijenata razlike u procesu distribucije lijeka uvjetovane su manjkom transportnih proteina, odnosom tjelesnih tekućina i masnog tkiva i mišića, kao i nerazvijenom funkcijom jetre i krvno-moždane barijere (2). Nerazvijenost jetre, prije svega enzima kod novorođenčadi i dojenčadi, značajno utječe na metabolizam lijekova, a bubrega i bilijarnog sustava na izlučivanje lijekova. Svi nabrojani čimbenici predstavljaju faktore rizika koji značajno povećavaju vjerojatnost za nastanak neželjenih efekata uključujući i one fatalne (1, 2, 11).

Profil neželjenih efekata kod djece je sličan kao i kod odraslih (12). Retrospektivnom kohortnom studijom, za period od 10 godina, ustanovljeno je da se neželjene reakcije na lijekove kod djece najčešće javljaju nakon primjene antibiotika (34%); opijatnih analgetika (12%); antikonvulziva (11%); anksiolitika, sedativa i hipnotika (10%); antineoplastika (9%); antigljivičnih lijekovi (5%); itd. (12). Za razliku od antibiotika, čije su neželjene reakcije bile blage, antineoplastici i antikonvulzivni lijekovi ispoljili su teške neželjene reakcije. Vankomicin, morfin, fentanil, metoklopramid i lorazepam su lijekovi koji su najčešće manifestirali neželjena djelovanja tijekom primjene kod djece (12).

Pojedini lijekovi manifestiraju neželjena djelovanja karakteristična isključivo za dječji uzrast, pa su posebna pedijatrijska ispitivanja i praćenje neželjenih djelovanja od velikog značaja (3, 12). Na primjer, pojedini antibiotici (fluorokinoloni, tetraciklini, klormafenikol) mogu manifestirati veoma ozbiljna neželjena djelovanja karakteristična za dječji uzrast koja ih istovremeno ograničavaju za upotrebu kod djece i tokom trudnoće (1).

Ovi primjeri ukazuju na neophodnost blagovremenog ispitivanja toksičnosti lijekova koji se primjenjuju kod djece u cilju sprečavanja tragedija koje su se dogodile u prošlosti. Stoga je veoma važno prilikom izbora terapije dati prednost lijekovima koji su pedijatrijski evaluirani. Ukoliko to nisu, a pri tom postoji potencijalna opasnost da manifestiraju neželjeno djelovanje (npr. mala terapijska širina, eliminacija putem bubrega kod novorođenčadi itd.) neophodno je pratiti terapijske koncentracije tog lijeka u krvi.

Interakcije među lijekovima - faktor rizika za pojavu neželjenih reakcija

Novorođenčad i djeca su posebno izložena neželjenim interakcijama zbog česte upotrebe lijekova propisanih van (off-label) i bez (unlicensed) upotrebne licence (2, 3). Smatra se da je skoro 50% hospitalizirane djece izloženo potencijalnim interakcijama lijekova (4, 5). Prilikom istovremene primjene više lijekova, jedan lijek može promijeniti intenzitet farmakološkog djelovanja drugog lijeka i ova pojava se naziva interakcija među lijekovima. Interakcija može biti i posljedica prethodne terapije. Istovremena primjena više lijekova je česta pojava naročito kod novorođenčadi i djece koja su teško i/ili kronično bolesna (13). Osim toga, dužina boravka u bolnici predstavlja još jedan, indirektni uzrok za pojavu neželjenih reakcija lijekova.

Pored interakcija lijekova, intenzivno se izučavaju interakcije lijekova i dijetetskih suplemenata, lijekova i hrane, kao i lijekova i biljnih preparata. Stupanj ozbiljnosti interakcija varira, od teorijskih do klinički značajnih koje mogu dovesti do produženja bolesti ili čak do smrtnog ishoda (14, 15). Interakcije se mogu podijeliti:

- Prema mjestu manifestiranja: in vitro (inkompatibilnost), najčešće dovede do inaktivacije intereagirajućih supstanci; in vivo (u tijelu bolesnika) mijenjaju koncentracije lijekova u tkivima i/ili njihovo farmakološko djelovanje. U in vivo interakcije spadaju farmakodinamske (antagonizam i sinergizam) i farmakokinetičke (tijekom svih faza farmakokinetičke lijeka) interakcije.
- Prema frekvenciji javljanja: očekivane (lako predvidljive), predvidljive (vjerojatne), nepredvidljive (povremene), neutvrđene (nedovoljno ispitane).
- Prema jačini: velike jačine, umjerene jačine, male jačine (14, 15).

Studije su pokazale da su u najvećem broju interakcija lijekova uključeni opiodi, antiinfektivni lijekovi, lijekovi u terapiji neuroloških oboljenja, gastrointestinalnih i kardioloških oboljenja (13). U Tablici 1 su prikazane najčešće interakcije lijekova kod hospitalizirane djece u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD). Farmakokinetičke interakcije mogu biti interakcije sa drugim lijekovima ali i sa hranom. One se mogu dogoditi u svim fazama farmakokinetike lijeka.

Interakcije na nivou resorpcije

Istovremena primjena više lijekova oralnim putem može dovesti do nastanka klinički značajnih interakcija. Ove interakcije su izraženije kod najmlađe djece uslijed masovne upotrebe neadekvatnih formulacija lijekova što je posljedica nedostatka oralnih lijekova za djecu na tržištu (7). Resorpcija iz gastrointestinalnog trakta je složen proces i veliki broj faktora može uticati na stupanj resorpcije poput godina starosti, sekrecije klorovodične kiseline, vremena pražnjenja želuca, intestinalnog motiliteta i sekrecije žuči (1, 2, 11). Najvažniji način resorpcije je pasivna difuzija neioniziranih molekula kroz liposolubilnu mukoza. Posljedično svi lijekovi koji utiču na pH, vrijeme pražnjenja želuca ili motilitet crijeva mogu utjecati na stupanj resorpcije drugih lijekova (1, 2). Interakcije koje se događaju na nivou resorpcije se dijele u 8 grupa:

Tablica 1.
Deset najčešćih bolničkih interakcija lijekova kod djece prema stupnju ozbiljnosti u SAD (2)

Kombinacija lijekova	Potencijalni neželjeni učinak
Kontraindicirane kombinacije	
Ibuprofen i ketorolak Aspirin i ketorolak Naproksen i ketorolak	Rizik od gastrointestinalnih tegoba (ulkus, krvarenje, preforacija)
Flukonazol i ondasetron	Povišen rizik od QT produženja
Kalcijum-klorid i ceftriakson	Formiranje kompleksa ceftriakson-kalcij, kontraindicirano kod neonatusa
Glikopirilat i kalijev klorid Atropin i kalijev klorid	Rizik od nastanka lezija gastrointestinalnog trakta
Metoklopramid i prometazin	Rizik od ekstrapiramidalnog poremećaja
Adrenalin i linezolid	Hipertenzivni učinak
Interakcije velike jačine	
Fentanil i morfin Fentanil i midazolam Fentanil i lorazepam Fentanil i hidromorfin Midazolam i morfin Hidroksidion i morfin	Doprinosi depresiji disanja
Bupivakain i propofol Lidokain i propofol	Pojačan učinak propofola
Interakcije umjerene jačine	
Deksametazon i rokuronij Deksametazon i vekuronij	Smanjen učinak rokuronija, produžena mišićna slabost i miopatija
Heparin i vitamin A	Povišen rizik od krvarenja
Propofol i suksinilkolin klorid	Bradikardija
Midazolam i ranitidin	Povišena bioraspoloživost midazolama
Midazolam i sevofluran	Pojačanje efekta sevoflurana
Rokuronij i sevofluran	Pojačanje djelovanja rokuronija
Furosemid i vekuronij	Pojačanje ili smanjenje neuromuskularnog bloka
Furosemid i aspirin	Smanjenje diuretičkog i antihipertenzivnog učinka
Ciklofosfamid i ondasetron	Smanjenje učinka ciklofosfamida

adsorpcija, stvaranje kompleksa ili kela-ta, vezivanje sa smolama, povećanje ili smanjenje motiliteta GIT-a, povećanje pH želučanog soka, promjene u intestinalnoj flori, utjecaj na metabolizam preko zida crijeva (15). Na primjer, najčešće propisivani cefalosporinski antibiotik III generacije za oralnu upotrebu ceftibuten mora se uzimati 2 sata prije ili 1 sat nakon jela. Hrana značajno smanjuje stopu i obujam resorpcije ceftibutena (16). Također, pojedini sastojci iz hrane mogu također izazvati interakcije. Npr. tiramin koji se nalazi u fermentiranim proizvodima (npr. sirevi, suhomesnati proizvodi

itd.), čokoladi, maslinama itd., prilikom istovremene primjene sa linezolidom, inhibitorom monoamino oksidaze može izazvati hipertenzivnu krizu.

Interakcije na nivou distribucije

Distribucija lijekova ovisi o ukupnoj količini vode u tijelu, ekstracelularne tekućine, postotka masnog tkiva i sposobnosti lijeka da se veže za proteine plazme (1, 2). Najvažniji proteini plazme za koje se lijekovi vezuju su albumini i α_1 glikoproteini. Za albumine se pretežno vezuju

kiseli i neutralni lijekovi, a α_1 glikoproteini pretežno vezuju bazne lijekove. Promjene u koncentraciji proteina plazme se uočavaju u brojnim patološkim stanjima. Interakcije lijekova se događaju kada lijekovi konkuriraju za isto vezno mjesto na protein (15).

Interakcije na ovom nivou su klinički značajne tek u slučajevima kada se lijekovi u visokom postotku vežu za proteine plazme (>95%) ili kod lijekova sa uskom terapijskom širinom. Primjer je fenitoin koji se u visokom postotku veže za proteine plazme (89 do 93%) i ima usku terapijsku širinu. Ukoliko se fenitoin primjeni zajedno sa salicilatima ili valproatnom kiselinom zbog konkuriranja za isto vezno mjesto na proteinu, slobodna koncentracija fenitoina će porasti što može dovesti do znakova toksičnosti poput ataksije, nistagmusa, pa čak i kome (17).

Interakcije na nivou metabolizma

U metabolizmu lijekova ključnu ulogu ima jetra. Metabolizam lijekova uključuje dvije vrste biokemijskih reakcija: reakcije I faze (oksidacija, redukcija, hidroliza) i reakcije II faze (konjugacija) (1, 2, 10). Uobičajeno rezultat faze I su hidrosolubilniji i manje toksični produkti koji se lakše mogu eliminirati. Ponekad rezultat faze I je prevođenje prolijeka do aktivnog oblika, kao što je slučaj sa enalaprilom. Reakcije II faze smanjuju biološku aktivnost lijeka konjugacijom sa glukuronskom kiselinom, sulfatima, glicinom i prevode lijek do hidrosolubilnog oblika pogodnog za izlučivanje (10).

CYP 450 enzimi su prvi put otkriveni u jetri i odgovorni su za metabolizam mnogih lijekova i toksina. Enzimi su ime dobili do stupnja resorpcije svjetlosti pri valnoj dužini od 450 nm i grupirani su u porodice 1, 2 i 3, a potom u subporodice od A do E. Aktivnost enzima je genetski određena, pa zbog toga postoje brojne razlike između individua i teško je predvidjeti njihovu ulogu u metabolizmu pojedinca. Tokom godina aktivnost CYP 450 enzima se mijenja (Tablica 2) (11).

Induktori enzima. Induktori su lijekovi koji imaju sposobnost da induciraju CYP 450 enzime i koji pospješuju sintezu enzima. Na ovaj način lijekovi mogu

Tablica 2.
Najvažniji enzimi CYP, njihovi supstrati i enzimska aktivnost kod djece (11)

ENZIM	LIJEK	ENZIMSKA AKTIVNOST
CYP1A2	kofein, teofilin	djeca od 4 mjeseca - aktivnost kao kod odraslih djeca od 1 do 2 god. - moguća veća aktivnost u odnosu na odrasle
CYP2C9	varfarin, fenitoin	djeca od 6 mjeseci - aktivnost kao kod odraslih
CYP2C11	diazepam, propranolol	djeca od 3 do 4 god. - povećana aktivnost
CYP2D6	kaptopril, propranolol	djeca od 3 do 5 god. - aktivnost kao kod odraslih
CYP3A4	midazolam, karbamazepin	djeca od 6 mjeseci do 1 god. - kao kod odraslih djeca od 1 do 4 god. - povećana aktivnost
CYP3A7	dehidroepiandosteron sulfat	kod fetusa, poslije rođenja opada

ubrzavati metabolizam i smanjiti efekt lijeka. Dužina trajanja efekta indukcije enzima zavisi o poluvremenu eliminacije induktora. Fenobarbiton je induktor sa dugim poluvremenom eliminacije i njegov utjecaj na indukciju enzima može trajati i do 7 dana. S druge strane efekt rifampina, brzog i jakog induktora je izražen tokom 24 sata (11).

Inhibitori enzima. Inhibicija CYP 450 enzima je također moguća i njeno trajanje korelira sa poluvremenom eliminacije lijeka koji vrši inhibiciju. Inhibitori CYP 450 enzima pokazuju svoje djelovanje nakon prve doze lijeka i dovode do usporenja metabolizma lijekova, povećavaju koncentraciju i efekt slobodnog lijeka u plazmi i izlažu pacijenta povećanom riziku od neželjenih reakcija. Ritonavir, inhibitor CYP 3A4 enzima se dodaje u terapiji lopinavira i elvitegravira kako bi podigao njihov nivo u plazmi kod pacijenata oboljelih od virusa humane imunodeficijencije (11, 15). Osim toga, kloramfenikol i antigljivični antibiotici su također snažni inhibitori CYP 3A4 a ciprofloksacin CYP1A2. Od nedavno, proizvođači lijekova su u obavezi da označe izoenzime (CYP-ove) preko kojih se lijek metabolizira u cilju sprečavanja neželjenih interakcija i posljedično neželjenih učinaka.

Interakcije na nivou izlučivanja

Izlučivanje lijekova se u najvećem broju slučajeva odvija preko bubrega, dok je izlučivanje preko žuči znatno rjeđi način. Izlučivanje preko bubrega ovisi o glomerularnoj filtraciji, tubularnoj sekreciji i tubularnoj resorpciji.

Promjene na nivou glomerulske filtracije često rezultiraju promjenama u krvnom tlaku ili glomerularnom hidrostatskom tlaku. Interakcije lijekova na ovom nivou se često nazivaju indirektnim interakcijama, kao što je nefrotoksičnost izazvana kao neželjeno djelovanje lijekova. Primjena antihipertenziva može dovesti do smanjenog renalnog protoka krvi i u takvim slučajevima lijekovi koji se primarno izlučuju putem glomerularne filtracije će se nakupljati i potencijalno dovesti do toksičnih učinaka (15).

Alkalizacija i acidifikacija urina može uzrokovati brže odnosno sporije izlučivanje pojedinih lijekova. Pojedini lijekovi mogu inhibirati tubularnu sekreciju i na taj način održavati povišen nivo lijeka u organizmu. Primjer je primjena probenecida i penicilina, pri čemu probenecid blokira tubularnu sekreciju penicilina (2, 14).

Od značaja su i interakcije diuretika koji štede kalij, poput spironolaktona, i biljnih suplemenata koji mogu dovesti do porasta koncentracije kalija. Kombiniranje lijekova koji štede kalij sa lijekovima poput nesteroidnih antiinflamatornih lijekova, COX-2 inhibitorima, ACE inhibitorima, blokatorima angiotenzinskih II receptora, β blokatorima, ciklosporinom, takrolimusom, heparinom, ketokonazolom, trimetoprimom i pentamidom može dovesti do hiperkalijemije i srčanog zastoja (14). Ukoliko pacijenti primaju istovremeno spironolakton i neke od spomenutih lijekova, nivo kalija u krvi se treba pažljivo pratiti.

Zaključak

Strogo kontrolirana klinička ispitivanja koje uključuju djecu stimulirane su posljednjih godina. U EU zakon o obaveznoj evaluaciji lijeka za pedijatrijsku upotrebu donijet u siječnju 2007. godine. Od kako je zakon stupio na snagu sigurnost velikog broja lijekova, kako starih tako i novih, evaluirana je u cilju dobivanja licence za pedijatrijsku upotrebu. Međutim, i dalje se veliki broj lijekova primjenjuje u dozama koje su ekstrapolirane iz kliničkih ispitivanja na odraslima što ugrožava sigurnost terapije. Pravilan izbor i doziranje lijekova u pedijatriji podrazumijeva svakodnevno ažuriranje informacija o sigurnosti dobivenih iz kliničkih ispitivanja na djeci, kako za stare tako i nove lijekove. Specijalizirani pedijatrijski registri lijekova kao i sažeci karakteristika lijekova (SmPC) dostupni na web stranicama agencija za lijekove zemalja EU odličan su izvor novih informacija o eventualnim promjenama u dozi, indikacijama, kontraindikacijama, interakcijama sa drugim lijekovima i neželjenim djelovanjima lijekova.

Ovaj rad je podržan od strane Ministarstva za znanost i tehnologiju Republike Srbije, projekt broj 173014.

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju finansijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./

All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Bajčetić M. Propisivanje lekova kod posebnih grupa. U: Klinička farmakologija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID, Beograd 2012; 75-90.
- Samaržić J, Allegaert K, Bajčetić M. Developmental pharmacology: A moving target. *Int J Pharm*, 2015; 492: 335-7.
- Elzagallaai AA, Greff MJ, Rieder MJ. Adverse Drug Reactions in Children: The Double Edged Sword of Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; doi: 10.1002/cpt.677.
- Bajčetić M, Jelisavčić M, Mitrović J et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2005; 61: 775-9.
- Kimland, E.; Odland, V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2012; 91: 796-801.
- Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2012; 68: 21-8.
- Aagaard L, Hansen EH. Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2011; 71: 751-7.
- Bajčetić M, Kearns GL, Jovanovic I, Brajovic M, van den Anker JN. Availability of oral formulations labeled for use in young children in Serbia, Germany and the USA. *Curr Pharm Des*. 2015; 21: 5668-73.
- Nahata MC, Allen LV Jr. Extemporaneous drug formulations. *Clin Ther*. 2008; 30: 2112-9.
- Nellis G, Metsvaht T, Varendi H, Toompeere K, Lass J, Mesek I, Nunn AJ, Turner MA, Lutsar I; ESNEE consortium. Potentially harmful excipients in neonatal medicines: a pan-European observational study. *Arch Dis Child*. 2015; 100: 694-9. doi: 10.1136/archdischild-2014-307793.
- Rakhmanina NY, van den Anker JN. Pharmacological research in pediatrics: from neonates to adolescents. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 2006; 58: 4-14.
- Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics*. 2006; 118: 555-62.
- Allegaert K, van den Anker JN. Adverse drug reactions in neonates and infants: a population-tailored approach is needed. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 788-95. doi: 10.1111/bcp.12430.
- Feinstein J, Dai D, Zhong W et al. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics*, 2015; 135: 99-108.
- Shaw KP, Manzi S. Drug Interactions in Newborns and Children. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editors: Neonatal and Paediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice. Fourth Editions. Philadelphia, PA: LWW 2011; 948-57.
- Kearns GL, Young RA. Cefibuten pharmacokinetics and pharmacodynamics. Focus on paediatric use. *Clin Pharmacokinet*. 1994; 26: 169-89.
- Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord* 2014; 16: 409-31.

Summary

SAFETY AND DRUG INTERACTIONS IN CHILDREN

M. Bajčetić

Children are a particularly vulnerable group of patients regarding the safety of medicines. Lack of information on safety, efficacy and quality of drugs for children is a direct result of long-standing bans to conduct drugs clinical trials in children. Due to the lack of pharmacokinetic and pharmacodynamic data for drugs administered in children the risk of overdose or subdosage, adverse reactions and inefficiency of otherwise effective drug is increasing. In addition, significantly higher frequency of adverse events was observed after administration of off label and unlicensed drug use in children. Infants and children are particularly vulnerable to adverse interactions due to polipragmasia, mainly prescribed in off label and unlicensed manner. Moreover, the lack of adequate pharmaceutical formulations of medicines for children on the market and the use of extempore formulations further increase the risk of adverse and toxic effects of drugs. Also, some excipients, which in general should be pharmacologically inactive, such as propylene glycol, lactose, benzyl alcohol, sorbitol, etc., can cause adverse reactions in children. Adequate clinical evaluation of drugs, the availability of pharmaceutical formulations for children and prevention of interactions can significantly improve the safety and quality of pharmacotherapy in paediatrics.

Descriptors: CHILDREN, DRUGS, SAFETY, INTERACTIONS, PHARMACOKINETICS

Primljeno/Received: 18. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 10. 4. 2017.