

## OSOBITOSTI INDIVIDUALIZACIJE TERAPIJE U DJECE

MILA LOVRIĆ\*

Individualizacija terapije kod djece još uvijek nije dovoljno istražena. S obzirom da se potrebne doze značajno razlikuju kod novorođenčadi, starije djece i odraslih preporučuje se pratiti terapijske koncentracije lijeka. Temeljni fiziološki principi farmakokinetike i farmakodinamike, zbog brzog sazrijevanja kod djece, funkcioniraju drukčije. Unatoč razlikama u biodostupnosti lijeka i odgovoru na terapiju, lijekovi se kod djece primjenjuju prema saznanjima koja su proizašla u istraživanjima lijekova na odraslima. Mali volumen krvi i niska tjelesna masa čine djecu osjetljivijima na pogreške pri liječenju koje mogu imati teške posljedice. Klinički laboratorij mora razviti prikladne metode i koristiti prihvaćene preporuke kako bi se smanjile interindividualne razlike u koncentracijama lijekova u biološkim tekućinama i omogućilo sigurnije uzimanje lijekova kod djece.

Deskriptori: INDIVIDUALIZACIJA TERAPIJE, DJECA, FARMAKOKINETIKA, TERAPIJSKO PRAĆENJE KONCENTRACIJE LIJEKA

Individualizacija terapije kod djece još uvijek nije dovoljno istražena. Djeca iz više razloga ne sudjeluju u istraživanjima i na njih se ne mogu uvijek primijeniti sve znanstvene spoznaje u liječenju i razumijevanju toksičnog učinka lijeka. Prije više od 100 godina američki pedijatar dr. Abraham Jacobi prepoznao je važnost i potrebu za primjenom terapije prema dobi i napisao: "Pedijatrija se ne bavi minijaturnim muškarcima i ženama, sa smanjenim dozama i istim oblicima bolesti u manjim tijelima, već ... ima za njih svoje neovisne raspone i poglede" (1). Temeljni fiziološki principi farmakokinetike i farmakodinamike zbog brzog sazrijevanja kod djece funkcioniraju drukčije. Farmakokinetički parametri u dojenčadi znatno se mijenjaju tijekom prve godine, a posebno tijekom prvih nekoliko mjeseci života. Promjene u farmakokinetici lijeka nastaju uslijed razlika u apsorpciji, distribuciji, metabolizmu i

izlučivanju lijekova (Tablica 1) (2). Farmakodinamske razlike između odraslih i djece nisu u znatnoj mjeri istraživane i vjerojatno su male (3).

## Apsorpcija lijeka

Apsorpcija lijeka u dojenčadi i djece, kao i kod odraslih, uključuje protok krvi na mjestu primjene, a za lijekove uzete oralno važna je gastrointestinalna funkcija koja se vremenom mijenja i razlikuje od odraslih. Gastrointestinalnu apsorpciju određuje lučenje želučane kiseline (pH želuca) i vrijeme pražnjenja želuca. Nakon rođenja, pH želuca je neutralan, ali unutar nekoliko dana pada između 1 i 3, a tek u dobi od 3 godine stvaranje želučane kiseline doseže kapacitet odraslih. Promjene pH želuca izravno utječu na stabilnost i stupanj ionizacije lijeka, što određuje količinu lijeka koji se može apsorbirati. Primjena kiselih lijekova, kao što je penicilin G, dovodi do veće biodostupnosti u novorođenčeta nego kod starije djece; suprotno tomu, za lijekove slabe kiseline kao što je fenobarbiton potrebne su više doze kako bi se postigle terapijske koncentracije (1, 4).

Pražnjenje želuca nakon rođenja je usporeno tako da se lijekovi s primarnom apsorpcijom u želucu mogu ap-

sorbirati opsežnije. Za lijekove koji se apsorbiraju u tankom crijevu učinak je također promijenjen zbog peristaltike koja može biti nepravilna ili usporena. Ubrzana peristaltika, zbog npr. proljeva, smanjuje stupanj apsorpcije lijeka (4). Nisu potpuno istražene razlike u aktivnosti probavnih enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijekova i transportnih proteina tijekom razvoja, a koje mogu značajno promijeniti biodostupnost lijeka. Istraživanja ukazuju na blagu ovisnost o dobi jer crijevna aktivnost citokroma P-450 1A1 (CYP1A1) raste s dobi (1).

## Raspodjela lijeka

Nekoliko odrednica raspodjele lijeka značajno se razlikuju kod djece i nedonoščadi u odnosu na odrasle. Čimbenici kao što su vezanje za proteine i raspodjela vode po odjeljcima mijenjaju se neprekidno tijekom prvih godina života. Vezanje lijekova za proteine niže je kod novorođenčeta nego kod starije djece i odraslih, što je rezultat nižih vrijednosti albumina, nižeg afiniteta fetalnog hemoglobina za lijekove te prisutnosti endogenih spojeva koji se natječu za vezna mjesta na proteinima (npr. bilirubin). Voda čini 70-75% tjelesne težine novorođenčeta, dok je kod odraslih udio

Tablica 1.  
Raspodjela lijeka u dojenčadi i djeceTable 1  
Drug Disposition in Infants and Children

Apsorpcija Absorption	Većina lijekova uzima se oralno Basalno stvaranje kiseline i volumen želučanog lučenja niži su kod novorođenčeta Sazrijevanje funkcije gušterače i žuči ovisne o dobi CYP1A1 raste do 3 mjeseca Pasivna i aktivna gastrointestinalna apsorpcija normalizira se do 4. Mjeseca
Raspodjela Distribution	Most drugs are given orally Basal acid output and volume of gastric secretions are lower in neonates Age-dependent changes in biliary-pancreatic function CYP1A1 increases to 3 months Passive and active gastrointestinal absorption normalizes by 4 months  Prije 6. Mjeseca ↑ ukupna tjelesna tekućina ↑ vanstanična tekućina ↓ tjelesne masti Razlike izraženije kod dojenčeta niske tjelesne težine Lijekovi koji djeluju u središnjem živčanom sustavu ovisе o sazrijevanju krvno-mozgovne brane Raspodjela promijenjena zbog razlika u proteinima plazme, bilirubinu, slobodnim masnim kiselinama  Before 6 months ↑ total body water ↑ extracellular water ↓ body fat Amplified differences in low-birthweight infants Central nervous system drug actions influenced by maturation of the blood-brain barrier during infancy Disposition altered by changes in plasma proteins, bilirubin, free fatty acids  Fetus: CYP3A7 CYP2E1 nastaje poslije rođenja CYP2D6, CYP3A4 razvija se tijekom prva 3 mjeseca CYP1A2 zadnji se pojavljuje i nastaje puno sporije
Metabolizam Biotransformation	Fetal life: CYP3A7 CYP2E1 surges after birth CYP2D6, CYP3A4 develop over first 3 months CYP1A2 last to appear and develops more slowly
Izlučivanje bubregom Renal elimination	Stupanj glomerularne filtracije: Vrlo nizak kod dojenčeta rođenog prije roka Brzo raste tijekom prva dva tjedna života Vrijednosti odraslih dosežu u 8.-12. Mjesecu Tubularna filtracija doseže kapacitet odraslih u prvoj godini života  Glomerular filtration rate Very low in preterm infants Increases rapidly over first 2 weeks of life Adult values are achieved at 8-12 months Tubular function reaches normal adult capacity in first year of life

Preuzeto iz MacLeod S.(2)  
From MacLeod S.(2)

vode 50-55%. Udio izvanstanične tekućine u novorođenčeta je 40% u odnosu na 20% kod odraslih. Razlike su prisutne između novorođenčeta rođenog u roku i nedonoščeta. Nedonošče ima manje masnog tkiva nego doneseno novorođenče. Ukupno masno tkivo u nedonoščeta je

1% ukupne tjelesne težine u usporedbi s 15% u donesenog novorođenčeta. Navedena svojstva utječu na volumen distribucije lijekova koji se raspodjeljuju u tjelesnoj tekućini i, u manjem obujmu, na lipofilne lijekove. Organi koji nakupljaju veće koncentracije lipofilnih lijekova u

odraslih i starije djece, u nedonoščadi će nakupljati niže koncentracije (3, 4). Veći volumen distribucije kod novorođene i male djece znači da će za jednake doze lijeka (prema tjelesnoj težini) vršne koncentracije lijeka u krvi biti niže nego kod odraslih. Volumen distribucije ne utječe na srednje koncentracije lijeka u serumu u stanju dinamičke ravnoteže (4).

## Metabolizam lijeka

Većina lijekova metabolizira se u jetrima. Sazrijevanje metaboličkih enzima koji sudjeluju u reakcijama faze I (npr. hidrosilacija, deacetilacija i oksidacija) i reakcijama faze II (npr. konjugacija) značajno varira (4). Izražaj enzima faze I, kao što su citokromi P-450, značajno se mijenja tijekom razvoja. CYP3A7 je prevladavajući izoenzim citokroma P-450 u fetalnim jetrima i njegov izražaj ubrzo iza poroda pada do nemjerljivih vrijednosti koje se nalaze kod odraslih. Unutar nekoliko sati nakon poroda raste vrijednost izoenzima CYP2E1, zatim CYP2D6, dok se CYP3A4 i CYP2C pojavljuju tijekom prvog tjedna života, a CYP1A2 kao zadnji jetreni enzim tek od 1.-3. mjeseca života. Sazrijevanje metaboličkih enzima faze II nije tako dobro istraženo, ali dostupni podaci ukazuju da pojedinačni izoenzimi glukuronosiltransferaze (UGT) imaju jednak način sazrijevanja (1). Za gotovo sve proučavane lijekove koji se metaboliziraju u jetrima, stupanj eliminacije sporiji je odmah iza porođaja nego u kasnijem razvoju djeteta. Izravan rezultat nezrelosti metaboličke razgradnje lijekova je produženo vrijeme polueliminacije ( $T_{1/2}$ ) što značajno korelira sa stupnjem izlučivanja. Iz navedenog je moguće zaključiti da kod novorođenčeta i manjeg dojenčeta lijekovi koji se izlučuju metaboličkim putem imaju tendenciju duljeg zadržavanja u tijelu. Konačno, terapijska koncentracija i sprječavanje toksičnosti postižu se nižim dozama, duljim intervalima doziranja ili uz obje mjere.

Potrebno je provjeriti je li majka tijekom trudnoće rabila lijekove koji mogu uzrokovati rano sazrijevanje fetalnih jetrenih enzima jer u tom je slučaju metabolizam novorođenčeta veći od očekivanog te će terapijski učinak i koncentracija

cije lijeka u krvi pri uobičajenim dozama biti manji od očekivanih (3). Tijekom razvoja djeteta od 12. do 36. mjeseca života brzina metaboličke razgradnje mnogih lijekova dostiže vrijednosti odraslih.

#### Izlučivanje lijeka

Brojni lijekovi, kao što su penicilini, cefalosporini te digoksin izlučuju se nepromijenjeni bubregom. U novorođenčeta je stupanj glomerularne filtracije prvih nekoliko dana života niži nego u starijeg djeteta ili odrasle osobe. Stupanj glomerularne filtracije još je niži u nedonoščeta rođenog prije 34. tjedna trudnoće. Proces sazrijevanja bubrežne strukture i funkcije povezan je s produljenim sazrijevanjem tubula, porastom protoka krvi kroz bubrege i poboljšanjem učinkovitosti filtracije. Stupanj tubularnog lučenja također je smanjen. Potrebno je 6-12 mjeseci da bi svi parametri bubrežne funkcije dosegli vrijednosti kod odraslih. Kod malog djeteta parametri bubrežne funkcije čak prelaze vrijednosti odraslih, što omogućuje i veće doze lijeka prema kilogramu tjelesne težine. Prema tome, lijekovi čije izlučivanje ovisi o bubrežnoj funkciji izlučuju se vrlo sporo u prvim tjednima života, ali ne treba zaboraviti malu djecu (1-3 g.) jer mogu imati kraće poluvrijeme izlučivanja nego starija djeca i odrasli, što je vjerojatno uzrokovano pojačanim metabolizmom i funkcijom bubrega (1, 4).

#### Terapijsko praćenje lijekova

Za brojne lijekove terapijsko praćenje koncentracije vrijedan je pokazatelj smanjene interindividualne varijabilnosti koncentracija u biološkom uzorku. Nije nužno određivati koncentracije u biološkom uzorku za sve lijekove jer nije dokazana jasna korelacija između koncentracije i farmakološkog ili štetnog učinka (5). U posljednje vrijeme genetički polimorfizmi metaboličkih enzima i transportnih proteina pokazali su se kao relevantni uzrok varijabilnih koncentracija lijekova u krvi i na mjestu djelovanja. Najčešće grupe lijekova kod kojih je terapijsko praćenje opravdano i uvriježeno u kliničkoj praksi su: imunosupresivi, antiepileptici stare i nove generacije, citostatici, antidepresivi, neki antibiotici

i antiastmatici. Indikacije za terapijsko praćenje lijeka su specifične i u nekim slučajevima obvezne. Prema navedenim razlikama u farmakokinetičkim parametrima djeca spadaju u posebnu populacijsku skupinu kod koje se mogu očekivati značajne varijacije u koncentracijama lijeka u krvi, a time i biodostupnost na mjestu djelovanja. Osim zbog nezrelosti i dobi, indikacije za terapijsko praćenje koncentracije lijeka u krvi su: na početku terapije ili nakon promjene doze, kada se postigne željeni terapijski učinak za procjenu terapijske koncentracije, za procjenu mogućnosti povećanja doze, kod nejasnoća pri diferencijalnoj dijagnozi ili simptoma toksičnosti, kada unatoč odgovarajućoj dozi simptomi bolesti su i dalje prisutni, kod mogućih promjena farmakokinetike zbog drugih bolesti ili interakcija lijek-lijek, zbog primjene druge formulacije lijeka, kod neočekivanih promjena u kliničkom odgovoru i kod sumnje na slabu suradljivost (6, 7).

Prema svim preporukama terapijsko praćenje lijekova kod djece je obvezno s obzirom i na mali volumen krvi i nisku tjelesnu masu koje ih čine osjetljivima na pogreške pri liječenju koje često imaju teške posljedice. Klinički laboratorij mora osigurati validirani mjerni postupak i kontrolu kvalitete kako bi vrijednosti bile usporedive. Osim mjernog postupka potrebno je standardizirati vrijeme i vrstu uzorka za analizu. Kod većine lijekova, koncentracije u biološkom uzorku određuju se u stanju ravnoteže, osim za slučajeve koji zahtijevaju hitno djelovanje (npr. sumnjiva toksičnost ili predoziranje lijekom). Vrijeme uzorkovanja potrebno je standardizirati osobito za lijekove koji imaju kratko vrijeme polueliminacije (<12 h). Za uzorkovanje se najčešće preporučuje vrijeme neposredno prije sljedeće doze (6).

Kod interpretacije rezultata potrebno je voditi računa o vremenu uzimanja prethodne doze i očekivanoj farmakokinetici mjerenog lijeka, te o svim parametrima koji mogu na to utjecati: dob, oblik i težina bolesti, kliničko stanje koje može promijeniti vezanje lijeka na proteine plazme, prisutnost farmakološki aktivnih metabolita i mogućih farmakokinetičkih interakcija s dodatnom terapijom.

#### LITERATURA

1. Kearns LG, Abdel-Rahmann SM, Alander SW, Blowery DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-67.
2. MacLeod S. Therapeutic drug monitoring in pediatrics: How do children differ. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 253-6.
3. Gideon Koren: Posebnosti perinatalne i pedijatrijske farmakologije U Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, 11. izdanje, Medicinska naklada Zagreb 2011; 1025-36.
4. Gideon Koren: Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *Clin Chem* 1997; 43: 222-7.
5. Plavšić F, Stavljenić A, Vrhovac B. Individualizacija terapije U: Plavšić F, Stavljenić A, Vrhovac B. Osnove kliničke farmakokinetike. Zagreb: Školska knjiga, 1991.
6. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois FD, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the Subcommittee on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239-76.
7. Heimke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Grunder G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud Sirot E, Kircherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Muller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Reiderer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgl R, Zering G. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195-235.

#### Summary

#### SPECIFICITY OF THERAPY INDIVIDUALIZATION IN CHILDREN

M. Lovrić

*Individualization of therapy in children remains relatively underdeveloped. Therapeutic drug monitoring is necessary because dose requirements differ greatly from those for older children and adults. Fundamental physiological principles of pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with fast development function differently. Despite the difference in drug bioavailability and therapy response, the drugs for children are being applied according to data obtained in studies of drugs for adults. Small blood volumen and small size of these pediatric patients make them sensitive to medication errors and frequently lead to morbidity. Clinical laboratory should develop adequate method and apply recommended guidelines to reduce interindividual variants in drug concentrations present in biological fluids and thus provide for safe drug administration in children.*

Descriptors: THERAPY INDIVIDUALIZATION, CHILDREN, PHARMACOKINETICS, THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Primljeno/Received: 24. 2. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 5. 4. 2012.