

Specifika metabolismu léčiv v dětském věku

Petra Matalová, Michal Buchta

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Nejvýznamnější vývojové změny farmakokinetiky se týkají clearance léčiv, která se odvíjí primárně od funkčnosti jaterních a renálních eliminačních cest.

Kvantitativně nejvýznamnější hepatální eliminační cestou I. fáze metabolismu je enzymatická rodina cytochromu P450 (CYP). Aktivita jeho nejdůležitější formy, CYP3A4 je u plodu a novorozenců velice malá, mezi 6.–12. měsícem věku však dosahuje již 50 % hodnot dospělého. Katalytická aktivita CYP2D6 je ve fetálních játrech asi 1 % aktivity u dospělého, u novorozenců do jednoho měsíce je zhruba 30 % a u dětí do 5 let zhruba 70 %. U CYP2C9 je do 5. měsíce věku aktivita asi 50 %, poté se již blíží aktivitě dospělých.

Ontogenetické změny II. fáze metabolismu jsou zatím prostudovány méně. U novorozenců se na konjugčních reakcích podílí ze dvou třetin sulfotransferázy, zatímco UDP-glukuronosyltransferázy zhruba z jedné třetiny. S rostoucím věkem se jejich podíl na metabolismu obrací. Jaterní eliminace léčiv může být ovlivněna také transportními proteiny, například P-glykoproteinem, o jejichž ontogenezi je toho známo jen velmi málo.

Extrahepatální metabolismus je zastoupen především enzymy tenkého střeva a plic. O jejich vývojových změnách nejsou však dostupná téměř žádná data.

Nezralost enzymatických systémů může být příčinou specifických nežádoucích účinků léčiv u dětí. Pro adekvátní a zároveň bezpečné dávkování léčiv je nutné zohlednit ontogenetické změny jednotlivých enzymatických systémů v závislosti na stáří dítěte.

Klíčová slova: farmakokinetika, děti, léčiva, metabolismus.

Specifics of Metabolism in Children

The most significant developmental changes in pharmacokinetics relate to drug clearance, which is based primarily on the functionality of the hepatic and renal elimination pathways.

Quantitatively, the most important hepatic elimination pathway of phase I metabolism is the cytochrome P450 (CYP) enzymatic family. The activity of its most important form, CYP3A4, is very low in foetus and newborns, but between 6 and 12 months of age it already reaches 50% of adult values. The catalytic activity of CYP2D6 in the foetal liver is about 1% of the activity in adults, in newborns up to one month it is about 30% and in children up to 5 years about 70%. In CYP2C9, the activity is about 50% by the age of 5 months, after which it is close to the activity of adults.

Ontogenetic changes of phase II of metabolism are less known so far. In neonates, two-thirds of sulfotransferase is involved in conjugation reactions, whereas UDP-glucuronosyltransferase accounts for about one-third. With increasing age, their share in metabolism is reversed. Hepatic elimination of drugs may also be affected by transport proteins, such as P-glycoprotein, of which very little is known about ontogenesis.

Extrahepatic metabolism is mainly represented by enzymes of the small intestine and lungs. However, almost no data is available on their developmental changes.

The immaturity of enzymatic systems can cause specific side effects of drugs in children. For adequate and at the same time safe dosing of drugs, it is necessary to consider the ontogenetic changes of individual enzymatic systems depending on the age of the child.

Key words: pharmacokinetics, children, drugs, metabolism.

Metabolismus léčiv (biotransformace)

Metabolismus je souhrn biochemických reakcí, kterými jsou endogenní i exogenní látky přeměňovány na metabolity. Jejich cílem je zbavit tělo exogenních látek a zplodin vlastního metabolismu (1).

Po narození jsou enzymy metabolizující léčiva nezralé (2). Naopak mezi 1.–6. rokem je enzymatická aktivita relativně vyšší než u dospělých. Clearance léčiv je u této věkové skupiny zvýšená a jejich poločas zkrácený. Částečně je tento fakt způsoben poměrem hmotnosti jater a těla, který je u dětí vyšší, a tudíž i metabolismus je intenzivnější (3). Zvýšený metabolismus v tomto období se u některých léčiv jeví jako protektivní a do jisté míry chrání organismus před jejich toxickými účinky. 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 (4). Starší děti a adolescenti pak již mají enzymatickou aktivitu relativně stejnou jako dospělí.

Metabolismus léčiv probíhá zpravidla ve dvou fázích:

- I. fáze má za cíl přeměnit léčivo na polárnější metabolity schopné eliminace nebo dalších reakcí ve II. fázi.
- II. fáze metabolismu léčiv je fáze konjugace. Metabolity v ní podléhají konjugacím dějům, jejichž výsledkem je relativně polární molekula transportovaná z buňky do extracelulárního prostoru prostřednictvím přenašečových systémů. Následně jsou vylučovány žlučí nebo močí nebo podléhají další metabolické transformaci (4).

Enzymy I. fáze metabolismu

Nejdůležitějšími enzymy první fáze metabolismu xenobiotik jsou bezesporu cytochromy P450 (CYP). Jejich primárním úkolem je nejčastěji hydroxylace substrátů, což vede ke zvýšení jejich rozpustnosti. Tyto enzymy metabolizují více než 50 % používaných humánních léčiv. Relativně často může také být metabolismus zprostředkovaný těmito enzymy podstatou lékových interakcí (6). CYP se vyznačují nesmírně širokou substrátovou specifikitou a ubikvitární lokalizací. V prenatálním vývoji dochází k hepatobiliární morfogenezi v prvních 10 týdnech. Hladké endoplazmatické retikulum, kde se nachází většina CYP, se začíná tvořit po 10. týdnu (7).

Mezi nejdůležitější formy CYP, účastníci se přeměny cizorodých látek, patří CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a u novorozenců a dětí též CYP3A7. Jednotlivé formy se liší svou specifikitou k různým substrátům, ale i svým ontogenetickým vývojem. Vývoj nejvýznamnějších forem cytochromu v dětském věku P450 schematicky shrnuje obrázek 1. V tabulkách 1, 2 a 3 je uveden přehled příkladů významných látek metabolizovaných cytochromy P450 a dále typické induktory a inhibitory těchto enzymů.

CYP1A1/2

U dospělého je CYP1A1 formou extrahepatální a v játrech se vyskytuje jen po indukci, např. zplodinami kouření. Tento CYP je hlavním enzymem zodpovědným za aktivaci polycyklických aromatických uhlovodíků v plicích, což ve svém důsledku vede k tvorbě reaktivních nukleofilních produktů a následné genotoxicitě (6). Strukturou i vlastnostmi velmi podobný CYP1A2 se vyskytuje hlavně v játrech a vyznačuje se značnou interindividuální variabilitou (8, 9). Mezi jeho typické substráty patří methylxantiny, jako je bronchodilatans theofylin a kofein. Kofein je nejen slabě psychostimulační složkou potravy, v mnoha zemích běžně užíván při léčbě akutní apnoe u předčasně narozených dětí, vzniklé v důsledku nezralosti nebo vývojových odchylek plic. Jeho účinek byl dobře prokázán při snižování frekvence apnoe, přerušované hypoxémie a selhání extubace u mechanicky ventilovaných předčasně narozených dětí.

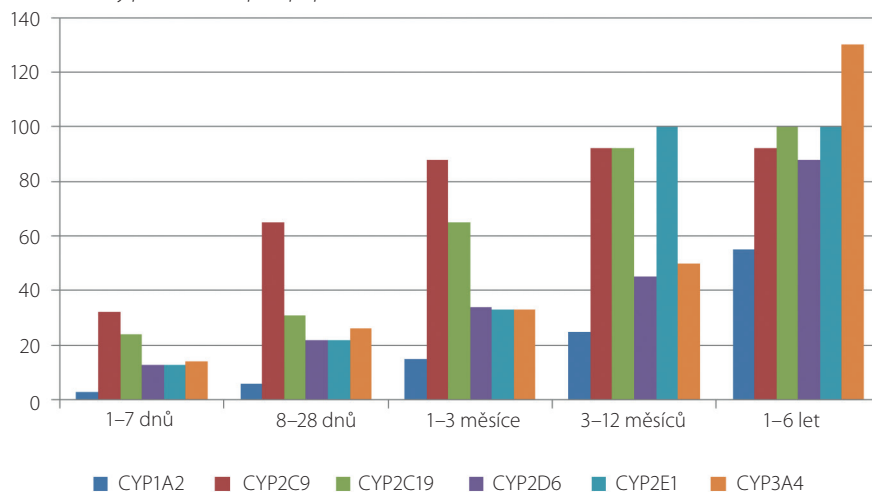
Publikace zabývající se přítomností a aktivitou těchto dvou CYP z hlediska ontogeneze

ukazují, že forma CYP1A1 je u fetu přítomna v prvním trimestru vývoje (10). Metabolická aktivita formy CYP1A2 je v prenatálním vývoji nedetekovatelná. Při in vitro experimentech byl zjištěn pozvolný nárůst aktivity během ontogeneze. Ve srovnání s aktivitou u dospělého činily tyto hodnoty u novorozence do jednoho měsíce věku kolem 4–5 %, u kojenců 1–3 měsíců starých 10–15 %, u 3–12 měsíců starých dětí 20–25 % a ve věku 1–9 let 50–55 % aktivity (11). Odlišná situace je u kofeinu a theofylinu. Po narození je aktivita CYP1A2 vůči těmto substrátům také velmi nízká, ale velice rychle dosahuje hodnot jako u dospělého, a to zhruba ve 4.–5. měsíci po narození. U starších dětí je clearance theofylinu dokonce vyšší než u dospělého (12). Aktivita CYP1A2 je vyšší u dětí konzumujících umělou výživu, což s sebou přináší možnost ovlivnění terapeutických dávek léčiv (13).

CYP3A4/5/7

Cytochrom P450 3A4, a vlastně celá podrodina CYP3A, je ze všech forem CYP v lidských játrech zastoupena nejvíce. Její podíl činí zhruba 35 % obsahu všech jaterních CYP a podílí se na metabolismu přibližně 52 % léčiv (6). Nejdůležitější formou je CYP3A4, který je společně s CYP3A5 exprimován i extrahepatálně, konkrétně v tenkém střevě. Jejich výskyt v tomto orgánu má klinické důsledky, neboť inhibice intestinálních enzymů léčivou nebo potravou (grapefruitový džus) může velmi výrazně zvýšit hladiny podávaných léčiv, např. blokátorů vápníkových kanálů (14), používaných v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, nebo sildenafilu (15), který je někdy používán i u dětí s plicní

Obr. 1. Schématické znázornění vývoje významných jaterních forem cytochromu P450 u dětí (v procentech aktivity průměru dospělé populace)



arteriální hypertenzí, primární nebo při vrozené srdeční vadě.

Aktivita CYP3A4 je velice malá u fetu a novorozenců, mezi 6.–12. měsícem věku však exprese CYP3A4 mRNA dosahuje již 50 % hodnot dospělého jedince (15). CYP3A4 je zatížen velkým počtem lékových interakcí. Vyvarovat bychom se měli současnému podávání inhibitorů CYP3A4 například s midazolamem, které by u dětí mohlo vést k vysokým plazmatickým hladinám midazolamu a možné ztrátě vědomí (16).

Z hlediska ontogenetického je nutné zmínit formu CYP3A7, jelikož se podílí jednak na tvorbě endogenních substrátů (steroidů, žlučových kyselin a kyseliny retinové) u fetu a novorozenců, ale i na metabolismu xenobiotik (8). Její exprese začíná 50.–60. den po početí a již během třetího trimestru postupně klesá. Po porodu se její aktivita vytrácí a funkci přebírá CYP3A4 (17).

CYP2E1

CYP2E1 je zastoupen v játrech zhruba v 7 % a podílí se na metabolismu cca 75 látek různých struktur (6, 8). Mezi jeho nejznámější substráty patří ethanol a paracetamol. Právě CYP2E1 je hlavním enzymem zodpovědným za tvorbu reaktivního metabolitu paracetamolu, N-acetyl-p-benzochinoniminu, který v případě deplece glutathionu irreverzibilně poškozuje jaterní tkáň (6). To je hlavním mechanismem vzniku poškození jater při předávkování paracetamolem.

Expresce tohoto enzymu je u fetu v prvním trimestru nedetekovatelná, minimální exprese lze pozorovat od 2. trimestru. Dle studie Jonshruuda a kol. se po narození množství enzymu velice rychle zvyšuje, u novorozenců těsně po narození do 30. dne pozorujeme cca 20 % relativní obsah (měřeno jako pmol enzymu/mg mikrosomálního proteinu), u dětí 31–90 dní starých zhruba poloviční. Od 91. dne je relativní obsah srovnatelný s dospělými (18). Důležitou se jeví i asociace mezi CYP2E1 a obezitou u starších dětí, která potencuje aktivitu tohoto enzymu a zvyšuje tak riziko poškození jater při předávkování paracetamolem (19).

CYP2D6

CYP2D6 je detekován již ve fetální jaterní tkáni (2). Je enzymem, u kterého je nejvíce patrný vliv genového polymorfismu na jeho aktivitu. Zastoupení alel se velmi liší napříč etnickými skupinami, přičemž nejvyšší výskyt pomalých me-

tabolizátorů byl zaznamenán u kavkazské rasy (cca 7 %) a nejmenší u asijské (cca 1 %). Fenotyp ultrarychlých metabolizátorů je nejvyšší u obyvatel zemí Perského zálivu, Etiopie a Oceánie. U Evropanů je nejvyšší výskyt ve Středozemí a nejnižší ve Skandinávii (20). V České republice je výskyt fenotypu pomalých metabolizátorů 6,7 % a ultrarychlých 3,1 % (21).

Genetický polymorfismus může mít závažné klinické důsledky u pomalých metabolizátorů. Příkladem je nedostatečná analgetická účinnost kodeinu nebo tramadolu (22, 23), způsobená jejich nedostatečnou metabolizací na aktivní metabolity. Opačným příkladem jsou vyšší účinky atomoxetinu, využívaného v pediatrii pro léčbu ADHD, u pomalých metabolizátorů (24). Byl popsán i klinicky významný případ ultrarychlé metabolizace, kdy u kojící matky s duplikovanou alelou CYP2D6*2x2 došlo po podání zvýšené dávky kodeinu k otravě kojeného dítěte aktivním metabolitem kodeinu – morfinem (25).

Podíl CYP2D6 v játrech dospělého člověka se pohybuje kolem 5 %, přičemž se podílí na metabolismu přibližně 20 % léčiv (8). Mezi jeho nejvýznamnější substráty patří kodein, dextromethorfan, atomoxetin, ondansetron, beta-blokátory a antidepresiva (6, 8). 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 dospělými (26).

CYP2C8/9/19

Podrodina CYP2C se u člověka sestává ze tří hlavních enzymů, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Jejich společný podíl na celkovém obsahu CYP v játrech je zhruba 20 % a stejným dílem se podílejí na biotransformaci používaných farmak (6, 8). CYP2C8 nemá v pediatrii farmakologii zásadní význam. Mnohem důležitější jsou formy CYP2C9 a CYP2C19. Mezi typické substráty CYP2C9 patří ibuprofen, diklofenak a jiná nesteroidní antirevmatika, blokátory AT1 receptorů a S-warfarin. Substráty CYP2C19 jsou např. inhibitory protonové pumpy, antidepresivum citalopram, R-warfarin, antiepileptikum fenytoin a betablokátor propranolol (6, 8).

Ontogenetický vývoj exprese CYP2C9 a CYP2C19 byl zjišťován v práci Koukouritakiho

a kol. (27). V in vitro studii bylo použito 237 vzorků mikrosomální frakce jater od 8. týdne po početí do 18 let. Množství CYP2C9 dosahovalo v 1. trimestru 1–2 % hodnot dospělého, zatímco ve 2. a 3. trimestru 30 %. Ve věku od narození do 5. měsíce věku vykazovalo 51 % vzorků obsah a aktivitu srovnatelnou s dospělými. Od 5. měsíce byly hodnoty plně srovnatelné. CYP2C19 vykazoval v prenatálním vývoji 12–15 % hodnot dospělého. Po narození vykazovaly hodnoty lineární nárůst až do věku 10 let, kdy již byly srovnatelné s dospělými jedinci.

Flavinové monooxygenázy

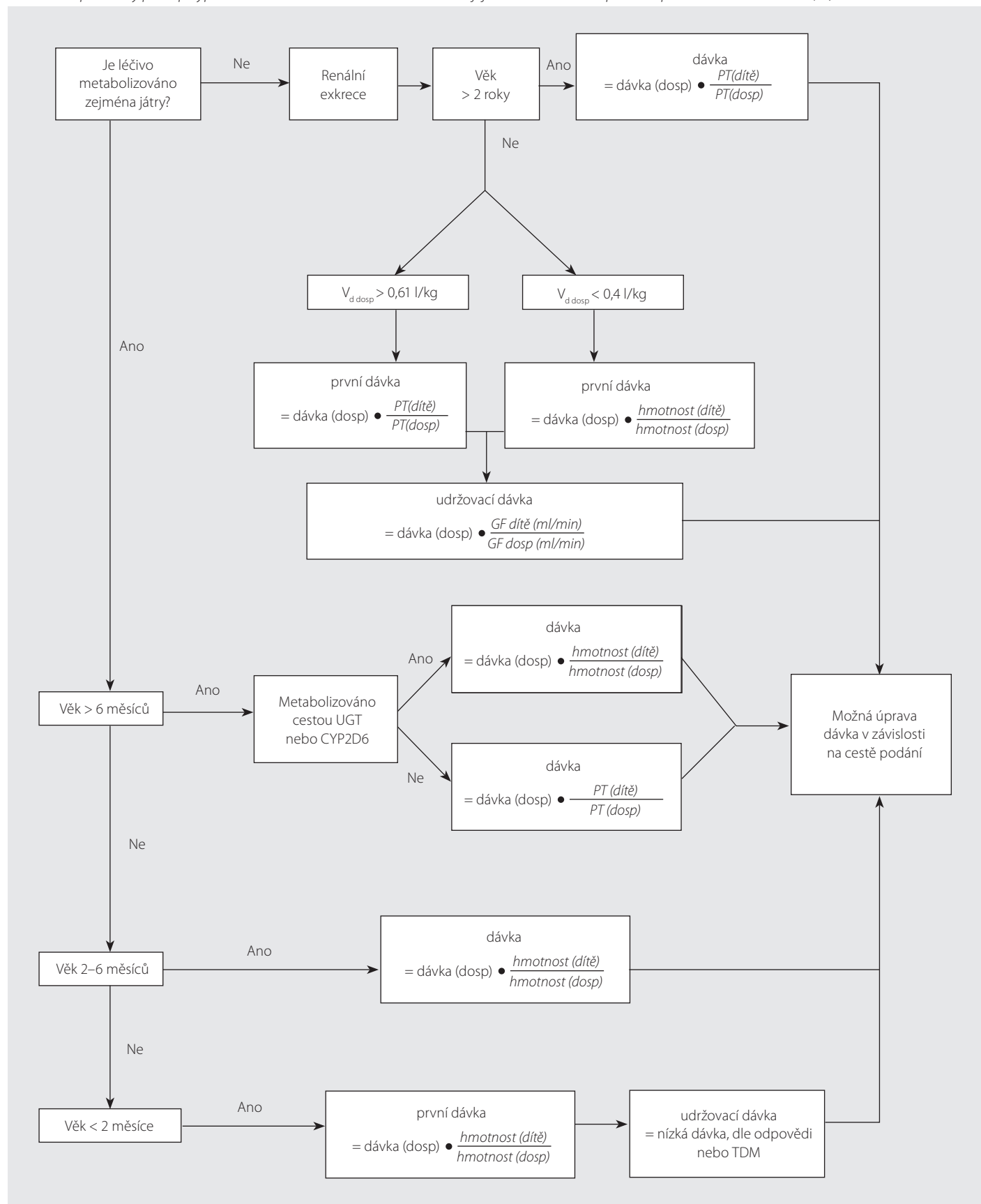
Flavinové monooxygenázy jsou podobné jako CYP mikrosomálními enzymy. Genom člověka obsahuje 5 genů, které kódují 5 enzymů (označeny FMO1-FMO5). Nejvýznamnější formou je u dospělého člověka FMO3, která se vyskytuje v játrech. FMO metabolizují léčiva obsahující ve své molekule nukleofilní dusík, síru nebo fosfor, přičemž jejich substrátová specifita se často kryje s CYP (28). Nejdůležitějšími substráty jsou prokinetikum gastrointestinálního traktu itoprid, antipsychotika promethazin, chlorpromazin, klopazin a olanzapin, antidepresivum imipramin a psychostimulační návyková látka metamfetamin (29).

V prenatálním vývoji hraje důležitou roli FMO1, která je u plodu hlavní hepatální formou. U dospělého se tato forma vyskytuje v ledvinách. Po narození její aktivita a množství v játrech rychle klesá, podle práce Koukouritakiho byla již tři dny po narození nedetekovatelná. Naproti tomu hlavní hepatální forma u dospělého, FMO3, je detekovatelná pouze v prvním trimestru, dále se její aktivita ztrácí. K nárůstu dochází během prvního roku života a její aktivita postupně roste až do dosažení dospělosti, přičemž mezi 1.–10. rokem věku dosahuje asi 50 % aktivity (30, 31).

Enzymy II. fáze metabolismu

Enzymy druhé fáze mají za úkol konjugovat metabolit vzniklý v první fázi s produktem endogenního metabolismu za vzniku polárnějšího konjugátu, který se bude lépe vylučovat z organismu. Výzkum v oblasti konjugací reakcí prozatím značně zaostává za výzkumem enzymů první fáze. Enzymy účastníci se těchto reakcí však nejsou o nic méně důležité, o čemž svědčí množství lékových interakcí (33). Zastoupení enzymatických systémů ve II. fázi metabolismu se značně liší v závislosti na věku dítěte. U novorozenců se na konjugacích

Obr 2. Doporučený postup výpočtu dávkování léčiv u dětí v závislosti na jejich metabolizaci. Upraveno podle Bartelink IH a kol. (59)



Zkratky: dosp. = dospělý, PT = povrch těla, V_d = distribuční objem, GF = glomerulární filtrace, CYP = cytochrom P450, TDM = terapeutické monitorování léčiv, UGT = uridin 5'-difosfoglukuronosyltransferáza

reakcích nejvíce podílí sulfotransferázy (z 59 %), UDP-glukuronosyltransferázy (z 31 %) a cytochromy P450 (z 5 %). S rostoucím věkem se podíl UDP-glukuronosyltransferáz (UGT) a sulfotransferáz (SULT) obrací, kdy v dospělosti dosahuje UGT podíl 54 %, kdežto SULT klesá na 31 % (34). To, jak je detailní znalost ontogeneze konjugčních reakcí důležitá, ukazují například případy oběhového selhání po nesprávném podávání chloramfenikolu (35).

UDP-glukuronosyltransferázy

Nejdůležitějšími enzymy II. fáze jsou UDP-glukuronosyltransferázy. Přibližně třetina léčiv podléhá této konjugaci; u člověka je známo 22 forem UGT (36). Hlavními formami v dětském věku jsou UGT1A1 a UGT2B15 (34, 36). UGT1A1 má zvláštní význam při konjugaci bilirubinu. Indukovatelná je např. fenobarbitalem. Absence funkčního enzymu vede ke Crigler-Najjar syndromu, mírnější, benigní, formou je pak kongenitální hyperbilirubinémie, tzv. Gilbertova choroba (36). Po 10. roce věku dítěte nabývá plné aktivity UGT1A6, který je zodpovědný za glukuronidaci paracetamolu. Velký klinický význam má i forma UGT2B7, podílející se na konjugaci morfinu a chloramfenikolu. Aktivita většiny izoform je v intrauterinním vývoji minimální, po narození je již možno jejich aktivitu detekovat, přičemž plné aktivity dosahují ve starším dětském věku (37). Nezralost UGT2B podrodiny má za následek vznik „grey baby“ syndromu při podání chloramfenikolu (38).

Sulfotransferázy

Další skupinou enzymů II. fáze je skupina cytosolových sulfotransferáz. Rozlišujeme nejméně 13 odlišných forem sulfotransferáz, které hrají klíčovou roli v metabolismu steroidů, katecholaminů nebo tyreoidálních hormonů (36). Zastoupení SULT1A1, SULT1A3, SULT1B1 a SULT2A1 je typicky vysoké u novorozenců, s narůstajícím věkem se jejich podíl na metabolismu snižuje. SULT1A1 se účastní biotransformace například tamoxifenu nebo nalbufinu. Významný je její podíl na biotransformaci paracetamolu, v dospělosti naopak převažuje jeho konjugace pomocí UGT. SULT1A3 konjuguje cirkulující katecholaminy, z léčiv například beta-2 sympatomimetikum salbutamol nebo antiparkinsonikum apomorfín. Nejvyšší úroveň aktivity dosahuje v raném fetálním vývoji, což napomáhá chránit vyvíjející se plod před nepříznivými účinky cirkulujících katecholaminů. Naproti tomu pokles aktivity

Tab. 1. Příklady látek metabolizovaných cytochromy P450

	Senzitivní substráty	Středně senzitivní substráty
CYP1A2	kofein, duloxetin	theofylin
CYP2B6	-	efavirenz
CYP2C8	-	montelukast
CYP2C9	ibuprofen, diklofenak	fentyoin, valproát, warfarin
CYP2C19	omeprazol	diazepam, fentyoin, propranolol, vorikonazol
CYP2D6	atomoxetin, dextromethorfan, kodein, ondansetron	imipramin, metoprolol, propafenon, propranolol, tramadol
CYP2E1	isofluran, sevofluran, paracetamol, theofylin, ethanol	verapamil
CYP3A4/5/7	alfentanil, budesonid, darunavir, dasatinib, ethinylestradiol, midazolam, sildenafil, simvastatin	atorvastatin, kolchicin, lidokain

Tab. 2. Příklady inhibitorů cytochromu P450

	Silné inhibitory	Středně silné inhibitory	Slabé inhibitory
CYP1A2	ciprofloxacin	gestageny	aciklovir, allopurinol, peginterferon
CYP2B6	-	-	tenofovir, vorikonazol
CYP2C8	-	-	trimethoprim
CYP2C9	-	flukonazol	fluvastatin, vorikonazol
CYP2C19	flukonazol, fluoxetin	-	omeprazol, vorikonazol
CYP2D6	fluoxetin	cinakalcet	haloperidol, klobazam, ritonavir, sertralin
CYP3A4/5/7	itrakonazol, ketokonazol, klarithromycin, ritonavir, saquinavir, vorikonazol, grapefruitová šťáva	aprepitant, ciprofloxacin, cyklosporin, flukonazol, imatinib, verapamil	klotrimazol, ranitidin

Tab. 3. Příklady induktorů cytochromu P450

	Silné induktory	Středně silné induktory	Slabé induktory
CYP1A2	-	fentyoin, rifampicin, ritonavir, cigaretový kouř	-
CYP2B6	karbamazepin	efavirenz, rifampicin	nevirapin, ritonavir
CYP2C8	-	rifampicin	-
CYP2C9	-	rifampicin	aprepitant, karbamazepin, ritonavir
CYP2C19	rifampicin	efavirenz, fentyoin	ritonavir
CYP3A4/5/7	karbamazepin, mitotan, fentyoin, rifampicin, třezalka tečkovaná	bosentan, efavirenz, etravirin, fenobarbital, primidon	rufinamid

v pozdějším fetálním vývoji zajišťuje dostupnost těchto hormonů pro adekvátní regulaci krevního tlaku a glukózy při přechodu do postnatálního života dítěte. SULT2A1 se podílí na prenatální biosyntéze pohlavních hormonů a žlučových kyselin a také metabolizuje alkohol (39).

Glutathion S-transferázy

Existují tři rodiny glutathion S-transferáz: mikrozomální, cytosolické a mitochondriální. Nachází se převážně v játrech, ale i v ledvinách a plicích. Rodina cytosolických enzymů GST se skládá z osmi podskupin: GSTA (alfa), GSTM (mí), GSTK (kappa), GSTS (sigma), GSTO (omega), GSTP (pi), GSTT (theta) a GSTZ (zeta). U člověka je zatím známo pět forem GST: alfa, mí, pí, kappa a theta (36). Substrátová specifita se u těchto enzymů

vzájemně překrývá. Proto je obtížné ontogeneticky determinovat jejich vývoj. GSTP dosahuje nejvyšší aktivity ve 20. gestačním týdnu a postupně klesá až do vymizení aktivity v 1 roce. GSTA dosahuje vyšší aktivity u dětí mladších 2 let, po 6. roce věku jeho aktivita klesá. Starší děti mají úroveň aktivity GSTM stejně vysokou jako dospělí (39).

N-acetyltransferázy

N-acetyltransferázy (NAT) zahrnují dva typy enzymů (NAT1 a NAT2). Data týkající se ontogeneze těchto enzymů jsou bohužel velmi limitovaná (33). NAT2 je důležitou součástí metabolismu hned z několika hledisek. Tato izoforma je odpovědná za biotransformaci antituberkulotika isoniazidu. Snížení enzymatické

kapacity NAT2 bylo při užívání isoniazidu spojeno s vysokým rizikem hepato- a neurotoxicity u dětí (41). Polymorfismus NAT2 je také spojován s různou mírou senzitivity na inzulin a rizikem rozvoje inzulínové rezistence u pomalých metabolizátorů (42). U těchto dětí bylo zjištěno také zvýšené riziko vzniku akutní lymfoblastické leukemie (43, 44).

Extrahepatální metabolismus

Enzymy metabolizující léčiva se vyskytují také v tenkém střevě, ledvinách, plicích a kůži. O ontogenezi extrahepatálních forem CYP je k dispozici jen velmi málo informací. Jako nejvýznamnější se jeví možnost biotransformace léčiv ve střevní stěně enzymy CYP3A4 a 3A5. Studie provedená u dětí od narození do 18 let ukázala, že u 50 % dětí do 6 měsíců není podrodina CYP3A v tenkém střevě exprimována (45). Data o metabolismu v kůži, ledvinách a plicích u dětské populace chybí. Snad s výjimkou metabolismu benzo(a)pyrenů v plicní tkáni formou CYP1A1/2 je u dětí význam extrahepatálního metabolismu léčiv pravděpodobně zanedbatelný. Naopak forma CYP1B1, lokalizovaná extrahepatálně, má zásadní fyziologický význam, jelikož se podílí na biosyntéze steroidů a retinolů (46).

Nežádoucí účinky léčiv spojené se specifiky biotransformace u dětí

Gray baby syndrom

Po podání chloramfenikolu novorozencům, zejména předčasně narozeným (před 37. gestačním týdnem), byl pozorován rozvoj abdominální distenze, zvracení, hypotermie, cyanózy, kernikteru a kardiovaskulární instability. Vazomotorický kolaps, který zapříčiňuje skvrnitost kůže a její popelavě šedé zbarvení, vedl k označení gray syndrom (38).

Expres UGT enzymů je ve fetálních játrech v jednotkách procent úrovně dospělého, u novorozenců jejich exprese vzrůstá k desítkám procent a hodnot dospělého dosahují ve věku 2 měsíců až 4 let. Nezralý enzymatický komplex vede při podání chloramfenikolu k jeho kumulaci v oběhu a vysokým sérovým hladinám. Molekula chloramfenikolu pak vytěšňuje nekonjugovaný bilirubin z albuminu, což vede ke kernikteru (39, 40).

Toxicita SSRI u novorozenců

V důsledku podávání antidepresiv ze skupiny SSRI těhotným ženám může být někdy u novorozenců pozorována jejich toxicita a abstinční příznaky v důsledku hyperserotonogenního stavu. Ten je zapříčiněn nezralostí CYP2D6 a CYP3A4 ve fetálním i novorozeneckém věku, které metabolizují nejběžnější SSRI (47).

K abstinčnímu syndromu se nejběžněji řadí tremor, neklid, zvýšený svalový tonus, výraznější pláč, poruchy spánku a poruchy příjmu potravy. Odeznívá do 5 dnů od narození. Serotoninová toxicita je zapříčiněna zvýšenou koncentrací serotoninu v CNS dítěte, kde vyvolává metabolické poruchy včetně hypoglykemie, zvracení, zvýšenou rigiditu, poruchy regulace teploty a křeče (48).

Sedativní účinky benzodiazepinů v mateřském mléce

Benzodiazepiny užívané matkou přestupují ve větší či menší míře do mateřského mléka.

Vlivem nezralosti a polymorfismu enzymů CYP2C a CYP3A4 dochází k hromadění benzodiazepinů v organismu dítěte a způsobují letargii, sedaci, nedostatečné přísátí k prsu, ochablost a neadekvátní odpověď na podněty (49). Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány především při užívání diazepam, klonazepam a alprazolamu. Ostatní benzodiazepiny jsou však alespoň při užívání nízkých dávek považovány za bezpečné (50).

Hepatotoxicita antikonvulziv

Jedním z nejčastějších idiosynkrastických nežádoucích účinků léčiv je hepatotoxicita. Je také jedním z nejobávanějších nežádoucích účinků antikonvulziv u dětí, především fenytoinu, karbamazepinu a valproátu. Valproát může před svou mitochondriální oxidací podléhat biotransformaci prostřednictvím CYP2C9 a CYP2A6 na toxický metabolit, který snižuje viabilitu hepatocytů a množství glutationu. Právě enzymatická kapacita CYP2C9 je nejvyšší po narození a s věkem klesá (51). Hepatotoxicita karbamazepinu a fenytoinu je většinou pozorována v kombinované terapii antikonvulziv a je způsobena vyššími hladinami toxických metabolitů. U dětí se však vyskytuje vzácně (52).

Propofolový infuzní syndrom

Jedná se o soubor příznaků indukovaných podáním vysokých dávek injekčního celkového

anestetika propofolu v infuzní terapii. Mezi nejčastější příznaky patří metabolická acidóza, rhabdomyolýza, hyperkalémie, hepatomegalie, selhání ledvin, hyperlipidémie, srdeční arytmie Brugada typu a rychle progredující srdeční selhání (53).

Mechanismus vzniku tohoto syndromu není zcela objasněn, stejně jako důvod vyšší citlivosti dětí k jeho vzniku. Ze současných poznatků vyplývá, že propofol je strukturálně podobný koenzymu Q a díky tomu interferuje s elektronovým tokem na cytochromu C. Kromě toho inhibuje oxidaci mastných kyselin, jejichž hladina se zvyšuje v plazmě. To je způsobeno inhibicí karnitinpalmitoyltransferázy I a II. Ve vysokých dávkách propofol rozpojuje mitochondriální dýchací řetězec přímou inhibicí specifické ATPázy, jež vede ke snížení syntézy ATP, buněčné hypoxii a metabolické acidóze. Riziko vzniku syndromu se zvyšuje s dávkou a dobou podávání. Rizikové dávky jsou pravděpodobně nad 4 mg/kg/hod (54).

Nežádoucí účinky pomocných látek

K optimalizaci farmaceutických vlastností jsou do většiny léčivých přípravků kromě samotné účinné látky přidávány také látky pomocné, jako jsou rozpouštědla, povrchově aktivní látky, konzervační činidla, barviva, sladidla nebo nosiče. Tyto látky však mohou také podléhat biotransformaci, během které může docházet k patologickým dějům podmiňujícím poškození zdraví dětí.

Mezi nejznámější pomocné látky, které jsou spojovány s alterací zdraví u dětí, patří propylen glykol, diethylenglykol, etanol, polysorbát a benzylalkohol.

Diethylenglykol byl používán jako rozpouštědlo sulfonamidů a paracetamolu. Užití těchto přípravků vedlo k desítkám úmrtí. Diethylenglykol je v játrech metabolizován na svůj konečný produkt kyselinu 2-hydroxyethoxyoctovou, která je nefro- a neurotoxická (55). První fází toxicity je rozvoj GIT příznaků s rozvojem metabolické acidózy a alterace vědomí. Při prohloubení toxicity se přidávají známky renálního poškození s oligurií až anurií, které může vést bez adekvátní léčby k úmrtí. Při poslední fázi se rozvíjí neurologické deficity, plegie až kóma (56).

Polysorbát PS20 a PS80 je nejčastěji používanou povrchově aktivní látkou různých lékových forem. V 80. letech byl polysorbát použit jako pomocná látka u intravenózního vitamínu E. Při

podání předčasně narozeným novorozencům způsoboval závažnou trombocytopenii, jaterní a renální selhání, hepatomegalii, ascites a četná úmrtí v důsledku kardiogenního šoku. K tomu docházelo v důsledku neadekvátních dávek PS20 a PS80 v přípravku a předávkováním zapříčiněným nezralostí jaterních enzymů a kumulací polysorbátu v organismu dítěte. Na základě těchto zkušeností byl kolektivem švýcarských autorů navržen tzv. bezpečnostní faktor (Progressive Pediatric Safety Factor), což je koeficient, pomocí kterého lze vypočítat maximální dávky polysorbátu pro daný věk dítěte při jeho použití jako pomocné látky v léčivých přípravcích (57).

Benzylalkohol byl využíván jako pomocná bakteriostatická látka. Jeho podání u předčasně narozených novorozenců vedlo k metabolické acidóze, progresivní bradykardii, gaspingu a následné smrti. Meziproduktem benzylalkoholu je toxická kyselina benzoová, která vzniká po reakci s alkoholdehydrogenázou. Konečným produktem je pak bezpečná kyselina hippurová. Nezralý enzymatický systém u předčasně narozených novorozenců (butyrát-CoA ligaza) vede k akumulaci kyseliny benzoové v oběhu a její toxicitě (58).

Etanol i propylenglykol jsou současně metabolizovány nezralou alkoholdehydrogenázou, což vede při neadekvátním dávkování k patologické biotransformaci a kumulaci těchto látek v organismu. Snížená clearance těchto látek u novorozenců vede ke kardiálním, renálním a respiračním nežádoucím účinkům. Opatrnosti je třeba při podávání léčiv, která obsahují ethanol a propylenglykol jako pomocné látky. Mezi běžná léčiva, ve kterých jsou obě tyto látky obsaženy, patří Stoptussin, Tussin, Epanutin či Euphagin (58).

LITERATURA

1. Yaffe SJ, Aranda JV. Neonatal and Pediatric Pharmacology. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
2. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. J Clin Pharmacol 2018; 58 Suppl 10: S10–S25.
3. Murry DJ, Crom WR, Reddick WE, Bhargava R, Evans WE. Liver volume as a determinant of drug clearance in children and adolescents. Drug Metab Dispos. 1995; 23: 1110–1116.
4. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. Adv Drug Deliv Rev. 2003; 55(5): 667–686.
5. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Phase II drug metabolizing enzymes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010; 154(2): 103–116.
6. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. Cell Mol Life Sci. 2001; 58(5–6): 737–747.
7. Ring JA, Ghabrial H, Ching MS, Smallwood RA, Morgan DJ. Fetal hepatic drug elimination. Pharmacol Ther. 1999;

Vliv metabolismu léčiv na jejich dávkování u dětí

Výše zmíněné vývojové změny v metabolismu xenobiotik mají význam i pro dávkování léků v klinické praxi. Úroveň maturace enzymů je nejdůležitějším faktorem determinujícím rychlost metabolismu léčiv u malých dětí. Po ukončení procesu zrání mají hlavní vliv na clearance léčiv změny v intrahepatální cirkulaci, hepatální transportní systémy a metabolická kapacita jater. Jedinečný vývojový vzorec každého enzymu a proměnlivé tempo tohoto vývoje prakticky znemožňují vytvoření jednoduchých obecných postupů pro dávkování léčiv u dětí. Přesto se v klinické praxi lze řídit určitým dávkovacím schématem založeným především na věku dítěte. Náznorně ho shrnuje obrázek 2.

U novorozenců a kojenců do 2 měsíců by měly být počáteční dávky léčiv co nejnižší vzhledem k jejich prolongovanému eliminačnímu poločasu. Úprava dávkování by měla být založena na léčebné odpovědi a na terapeutickém monitorování léku. To je založeno na pravidelném monitorování plazmatické hladiny účinné látky a stanovení optimálního dávkování a dávkovacího intervalu léku při nejnižší terapeuticky účinné dávce léku.

Ve věku 2–6 měsíců lze použít obecná dávkovací pravidla založená na tělesné hmotnosti dítěte. Aktivita většiny jaterních enzymů se v tomto věku blíží aktivitě a enzymatické kapacitě dospělého, a tudíž i eliminační poločas většiny běžně užívaných léčiv blíží úrovni dospělého věku. Dávka se tedy vypočítá jako násobek doporučené dávky pro dospělé a poměru hmotnosti dítěte ku hmotnosti dospělého.

Po 6. měsíci je dávkování možné s počtem z dávky pro dospělého na povrch

těla dítěte. Doporučená dávka se vypočítá jako násobek doporučené dávky pro dospělé a poměru povrchu těla dítěte ku povrchu těla dospělého. Výjimku tvoří pouze léčiva, která jsou metabolizována pomocí CYP2D6 a UGT. Míra clearance prostřednictvím těchto enzymů vykazuje u dětí větší korelaci s tělesnou hmotností než povrchem těla. Dávkování morfinu, kodeinu, dextromethorfanu, atomoxetinu, ondansetronu a dalších by tedy mělo být normalizováno na tělesnou hmotnost dítěte (59).

U dětí starších 2 let je naopak většinou rychlejší metabolizace léčiv a vyšší aktivita enzymů než u dospělých. To má za následek rychlejší absorpci i clearance léčiv. Doporučené je tedy u těchto dětí podávání menších dávek v častějších intervalech a pokud je to možné, tak terapeutické monitorování pomocí měření plazmatických koncentrací (60).

Závěr

Současná úroveň vědeckého poznání farmakokinetiky u dětí, jakkoli je vysoká, stále zaostává za úrovní znalostí využívanou při farmakoterapii u dospělých. Problematika ontogeneze enzymatických systémů, odlišností ve farmakokinetice a biotransformaci jednotlivých léčiv u dětí je navíc značně obsáhlá. Pochopení této problematiky a uvědomění si rozdílů mezi dítětem a dospělým je důležité jak pro správný management adekvátní a účelné farmakoterapie, tak i pro předcházení závažným nežádoucím účinkům.

Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL LF_2020_009.

84: 429–445.

8. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013; 138(1): 103–141.
9. Alhersh E, Abushanab D, Al-Shaibi S, Al-Badriyeh D. Caffeine for the Treatment of Apnea in the Neonatal Intensive Care Unit: A Systematic Overview of Meta-Analyses. Paediatr Drugs. 2020; 22(4): 399–408.
10. Hakkola J, Pasanen M, Purkunen R, Saarikoski S, Pelkonen O, Mäenpää J, Rane A, Raunio H. Expression of xenobiotics metabolizing cytochrome P450 forms in human adult and fetal liver. Biochem Pharmacol. 1994; 48: 59–64.
11. Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. Eur J Biochem. 1998; 251(3): 893–898.
12. Kraus DM, Fischer JH, Reitz SJ, Kecskes SA, Yeh TF, McCulloch KM, Tung EC, Cwik MJ. Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. Clin Pharmacol Ther. 1993; 54(4): 351–359.

1993; 54(4): 351–359.

13. Blake MJ, Abdel-Rahman SM, Pearce RE, Leeder JS, Kearns GL. Effect of diet on the development of drug metabolism by cytochrome P-450 enzymes in healthy infants. Pediatr Res. 2006; 60: 717–723.
14. Gerónimo-Pardo M, Cuartero-del-Pozo AB, Jiménez-Vizuete JM, Cortiñas-Sáez M, Peyró-García R. Clarithromycin-nifedipine interaction as possible cause of vasodilatory shock. Ann Pharmacother. 2005; 39(3): 538–542.
15. De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3 A: ontogeny and drug disposition. Clin Pharmacokinet. 1999; 37: 485–505.
16. Fanni D, Ambu R, Gerosa C, Nemolato S, Castagnola M, Van Eyken P, Faa G, Fanos V. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology. Int J Immunopathol Pharmacol. 2014; 27(1): 5–13.
17. Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki SB, Manro JR,

Tandler PJ, Zaya MJ. Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307(2): 573–582.

18. Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K, Brunengraber LL, Hines RN, McCarver DG. Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307(1): 402–407.

19. Gade C, Dalhoff K, Petersen TS, et al. Higher chlorzoxazone clearance in obese children compared with nonobese peers. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(8): 1738–1747.

20. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J*. 2005; 5(1): 6–13.

21. Buzková H, Pechandová K, Šlanar O, Perlík F. Frequency of single nucleotide polymorphisms of CYP2D6 in the Czech population. *Cell Biochem Funct*. 2008; 26(1): 76–81.

22. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part II. *Psychosomatics*. 2003; 44(6): 515–520.

23. Stamer UM, Stüber F. Codeine and tramadol analgesic efficacy and respiratory effects are influenced by CYP2D6 genotype. *Anaesthesia*. 2007; 62(12): 1294–1295.

24. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(2): 242–251.

25. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*. 2006; 368(9536): 704.

26. Ginsberg G, Slikker W Jr, Bruckner J, Sonawane B. Expression Incorporating children's toxicokinetics into a risk framework. *Environ Health Perspect*. 2004; 112(2): 272–283.

27. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC, Rettie AE, McCarver DG, Hines RN. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 308(3): 965–974.

28. Cashman JR, Zhang J. Human flavin-containing monooxygenases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006; 46: 65–100.

29. Krueger SK, Williams DE. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Pharmacol Ther*. 2005; 106: 357–387.

30. Koukouritaki SB, Simpson P, Yeung CK, Rettie AE, Hines RN. Human hepatic flavin-containing monooxygenases 1 (FMO1) and 3 (FMO3) developmental expression. *Pediatr Res*. 2002; 51(2): 236–243.

31. McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: Phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300: 361–366.

32. FDA: Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. Content current as of: 03/10/2020 Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2358-04292014000300105&Ing=en&nr-m=iso>.

33. Hines RN, McCarver DG. The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300(2): 355–360.

34. Ladumor MK, Bhatt DK, Gaedigk A, et al. Ontogeny of Hepatic Sulfotransferases and Prediction of Age-Dependent Fractional Contribution of Sulfation in Acetaminophen Metabolism. *Drug Metab Dispos*. 2019; 47(8): 818–831.

35. Sunderland JM. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *Am J, Dis Child*. 1959; 97: 761–767.

36. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010; 154(2): 103–116.

37. Pacifici GM, Säwe J, Kager L, Rane A. Morphine glucuronidation in human fetal and adult liver. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982; 22(6): 553–558.

38. Lim SY, Pettit RS. Pharmacokinetic considerations in pediatric pharmacotherapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2019; 76(19): 1472–1480.

39. Kodidela S, Kumar SS, Uppugunduri CR. Developmental pattern of hepatic drug-metabolizing enzymes in pediatric population and its role in optimal drug treatment. *Arch Med Health Sci* 2017; 5: 115–122.

40. Cummings ED, Kong EL, Edens MA. Gray Baby Syndrome. [Updated 2020 Sep 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448133/>.

41. Golka K, Selinski S. NAT2 Genotype and Isoniazid Medication in Children. *EBioMedicine*. 2016; 11: 11–12.

42. Knowles JW, Xie W, Zhang Z, et al. Identification and validation of N-acetyltransferase 2 as an insulin sensitivity gene. *J Clin Invest*. 2015 Apr; 125(4): 1739–1751.

43. Kamel AM, Ebid GT, Moussa HS. N-Acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism as a risk modifier of susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Tumour Biol*. 2015; 36(8): 6341–6348.

44. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology*. 2003; 192(1): 37–48.

45. Fakhoury M, Litalien C et al. Localization and mRNA expression of CYP3A and P-glycoprotein in human duodenum as a function of age. *Drug Metab Dispos*. 2005; 33(11): 1603–1607.

46. Lee KB, Ang L, Yau WP, Seow WJ. Association between

Metabolites and the Risk of Lung Cancer: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Metabolites*. 2020; 10(9): 362.

47. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology*. 2003; 192(1): 37–48.

48. Martin JRN, SLHD Guideline: Newborn Infants Exposed to SSRI / SNRI Antidepressant Medication during Pregnancy and Lactation, Sydney Local Health District, 2020.

49. Kelly EL, Poon S, Madadi P, Koren G. Neonatal Benzodiazepines Exposure during Breastfeeding. *J Pediatr*. 2012; 161(3): 448–451.

50. Kimmel MC, Meltzer-Brody S. Safety of infant exposure to antidepressants and benzodiazepines through breastfeeding, UpToDate, 2020.

51. Lee J. Antiepileptic Drugs in Children: Current Concept. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019; 62(3): 296–301.

52. Sridharan K, Daylami AA, Ajawi R, Ajooz HAMA. Drug-Induced Liver Injury in Critically Ill Children Taking Antiepileptic Drugs: A Retrospective Study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020; 92: 100580.

53. Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports. *Br J Anaesth*. 2019; 122(4): 448–459.

54. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015; 19: 398.

55. Hassen M, Bhikoo R, Clint J, Yazied C. Unintentional diethylene glycol poisoning following the consumption of a shared alcoholic beverage. *African Journal of Nephrology*. 2018; 21(1): 8–11.

56. O'Brien KL, Selanikio JD et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning. *Acute Renal Failure Investigation Team*. *JAMA*. 1998; 279(15): 1175–1180.

57. Kriegel C, Festag M, Kishore RSK, Roethlisberger D, Schmitt G. Pediatric Safety of Polysorbates in Drug Formulations. *Children (Basel)*. 2019; 7(1): 1.

58. Valeur KS, Holst H, Allegaert K. Excipients in Neonatal Medicinal Products: Never Prescribed, Commonly Administered. *Pharmaceut Med*. 2018; 32(4): 251–258.

59. 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): 1077–1097.

60. Eidelman C, Abdel-Rahman S. Pharmacokinetic considerations when prescribing in children. *Int J Pharmacokin*. 2018; 1(1): 69–80.