

Specifika farmakoterapie v neonatologii

Andrea Staníková

Neonatologické oddělení FN Brno

Péče o nemocné a nedonošené novorozence se neobejde bez farmakoterapie. Mnohé léky na novorozeneckých jednotkách intenzivní péče jsou používány způsobem off-label, chybí dostatečně validní studie k vytvoření jednoznačných doporučení pro jejich dávkování. Navíc většina léčiv není kromě intravenózního přípravku dostupná v jiné, pro novorozence vhodné, lékové formě. Individuálně připravovaná léčiva jsou proto nezbytnou součástí denní praxe. Článek pojednává o specifikách novorozeneckého období a nejčastějších potížích neonatologické klinické farmakologie.

Klíčová slova: neonatologie, klinická farmakologie, farmakokinetika, farmakodynamika, individuálně připravovaná léčiva.

Specifics of neonatal pharmacotherapy

Pharmacologic therapies have made a significant contribution to reducing both mortality and morbidity in neonates. A particular problem in neonates is the off-label use of medicines. This reflects the lack of scientific evidence and availability of appropriate licensed formulations in neonatology. Unfortunately, for most drugs there is a lack of oral formulations for neonates. Use of magistral formulations is therefore part of daily neonatal practice. This article discusses the developmental changes in neonatal period and the most frequent problems in neonatal clinical pharmacology.

Key words: neonatology, clinical pharmacology, pharmacokinetic, pharmacodynamic, magistral preparation.

Úvod

Neonatologie je subspecializací dětského lékařství a její náplní je péče o novorozence. Tento relativně mladý medicínský obor prošel v České republice za posledních dvacet let bouřlivým rozvojem. Ve dvanácti perinatologických centrech se soustředí všechny tři typy péče, především o nemocné a nezralé novorozence. Pokrok v medicíně s sebou nese posouvání hranice viability, proto dnes již na novorozenecké jednotce intenzivní a resuscitační péče není výjimkou 500 g vážící novorozenec narozený ve 24. gestačním týdnu. Cílem neonatologické klinické farmakologie je predikovat a zajistit terapeutický efekt léčiva a zároveň zabránit vzniku vedlejších, negativních účinků (1).

Farmakokinetika a farmakodynamika v novorozeneckém období

Novorozenci představují zranitelnou část dětské populace charakterizovanou velkou interindividuální variabilitou v biologické dostupnosti a účinnosti léku (1). Fetální a novorozenecké období je nejdynamičtější období života člověka, kdy dochází k řadě fyziologických změn. Novorozenci na jednotce intenzivní péče mohou mít 500 g nebo i 5 kg (2). Liší se různými stadii vývoje orgánových systémů a různé patologické stavy se rovněž nechovají standardně. Během prvních 6 týdnů dochází u novorozence k padesátiprocentnímu nárůstu jeho hmotnosti, ta se dále během prvního roku až ztrojnásobí (2, 3). Farmakokinetika i farmako-

dynamika novorozence se proto liší nejenom od dětské a dospělé populace, ale i mezi novorozenci navzájem (3).

Absorpce

V novorozeneckém věku se, zejména na začátku, nejčastěji používají intravenózní přípravky. Důvodem je nejlepší dostupnost léčiva, protože absorpce gastrointestinálním traktem, kůží a podobně je u novorozence značně variabilní. Absorpce gastrointestinálním traktem je ovlivněna již prostředím v žaludku. pH žaludku u novorozence po porodu je 6–8, v průběhu několika hodin začne klesat. Snižování pH je ovlivněno zahájením enterální výživy, je závislé na postnatálním, nikoliv gestačním věku (4). Většina léčiv se absorbuje v tenkém střevě, proto je důležitá

rychlost vyprazdňování žaludku, které je zejména u extrémně nezralých novorozenců zpomalené. Aktivita pankreatických enzymů (lipáza, amyláza) i žlučových kyselin je rovněž omezena. Dobrá vstřebatelnost, i když ne zcela konstantní, je u léčiv podávaných rektálně. Vstřebávání léčiv kůží závisí na hydrataci pokožky a na tloušťce stratum corneum, která je u nezralého novorozence nevyvinuta. Novorozenec má obecně největší povrch těla v přepočtu na jednotku hmotnosti. Intrapulmonální podávání léčiva se v neonatologii využívá pouze k lokálnímu efektu (např. protizánětlivé působení inhalačních kortikosteroidů). Intramuskulárně se kvůli bolestivosti podávají léčiva výjimečně. Vstřebávání je nekonstantní pro menší svalovou hmotu, redukovanou kontraktilitu a průtok svaem. Na druhou stranu je v důsledku hustší kapilární sítě popsáno lepší vstřebávání některých léků v novorozeneckém věku než později v dětství (např. amikacin) (4).

Distribuce

Distribuce léčivé látky v organismu závisí na její velikosti, složení, faktorech hemodynamiky (prokrvení, srdeční výdej), permeabilitě buněčných membrán, vazbě na bílkoviny, a také na vlastnostech léčiva samotného. Novorozenec má mnohem vyšší obsah tělesné vody. U extrémně nezralého novorozence je to asi 90 %, u donošeného novorozence 75 % a ve věku 4–6 měsíců klesá podíl vody na celkové tělesné hmotnosti na 60 % (4, 5). Distribuční objem pro hydrofilní látky je proto mnohem větší a potřebná léčebná dávka na kilogram hmotnosti vyšší. Při nerespektování této skutečnosti je riziko podání subterapeutických dávek. Například distribuční objem na kilogram hmotnosti jako funkce gestačního stáří pro vankomycin je u donošeného novorozence až o polovinu menší, než je tomu u novorozence na hranici viability. Opačná situace je u léčiv lipofilních. Podíl tělesného tuku na celkové tělesné hmotnosti je u extrémně nezralého novorozence méně než 1 %, do termínu porodu stoupá na 15 %. Nízký distribuční objem pro lipofilní látky (např. sedativa, analgetika, některá antikonvulziva) ohrožuje děti vyšším rizikem kumulace a vznikem nežádoucích účinků. Nezralost hematoencefalické bariéry přispívá k vyšší akumulaci v tučných rozpustných léčiv v mozku, především u nezralého novorozence. Účinnou je pouze ta část léčiva, která není vázána na bílkoviny. Nižší hladina plazmatických

bílkovin, zejména albuminu, u předčasně narozených dětí je spojena s vyšším podílem volné, farmakologicky účinné frakce léčiva (6).

Eliminace

Vzhledem k nedostatečné eliminaci z organismu jsou novorozenci vystaveni vyššímu riziku nežádoucích účinků. Toxické působení např. některých antibiotik na nezralé ledviny nebo struktury vnitřního ucha je dobře známé. Dávkování léčiv musí proto zohledňovat nejenom hmotnost dítěte, ale taky gestační a postnatální stáří, přidružené patologie a podobně. Na biotransformaci léčiv se podílí především játra, na primární eliminaci ledviny. Glomerulární filtrace stoupá významně v prvních dvou týdnech po porodu, u nezralých novorozenců pomaleji. U nedonošeného novorozence je asi 0,6–0,8 ml/min/1,73 m², v termínu porodu asi 2–4 ml/min/1,73 m². Tubulární funkce (sekrece, reabsorpce) jsou u předčasně narozených dětí rovněž limitovány. Například biologický poločas eliminace ibuprofenu je v dospělosti 2–4 hodiny, zatímco u novorozence 20–30 hodin (4). Metabolismus léčiv je v důsledku nedostatečné aktivity jaterních enzymů omezen. Maturace enzymů ve většině případů souvisí s postnatálním, nikoliv gestačním věkem, proto není například kofein citrát, jehož metabolismus souvisí s aktivitou enzymu CYP1A2, toxický ani pro extrémně nezralé novorozence (7). Ne vždy představuje nezralost organismu větší riziko toxicity. Nefrogeneze probíhá asi do 34–35. gestačního týdne a nezralé ledviny jsou méně citlivé např. k nefrotoxickému efektu aminoglykosidů pro jejich nižší akumulaci v tubulárních buňkách kůry ledvin (5). Podobným způsobem je nezralý novorozenec částečně chráněn před hepatotoxickým efektem paracetamolu (snížená aktivita cytochromu P450) (8). Některé klinické stavy, jako například akutní fáze sepse, mají za následek vyšší průtok ledvinami a vyšší clearance antibiotik, která mohou být podána v subterapeutických dávkách. Studie prokázaly, že standardní dávky betalaktámů u dospělých v akutní fázi sepse mohou vést k nedostatečné eradikaci patogenů, nebo vytvoření rezistence (5). Působení léčiv ve vztahu k jejich koncentraci souvisí s expresí receptorů, jejich aktivitou, buněčným metabolismem. Množství receptorů i afinita léčiv k nim je závislá na věku, takže tkáňová i orgánová senzitivita k léčivu se u novo-

rozenců liší. Farmakodynamika antibiotik (jedny z nejčastěji podávaných léků v neonatologii) je u dětí i dospělých v podstatě stejná, protože jejich efekt je vázán na přítomnost určitého patogenu. Ale například efekt dopaminu je dán přítomností dopaminergních receptorů, jejichž exprese v cévách různých orgánů je v jednotlivých gestačních týdnech odlišná, což určuje specifické působení léčiva (2).

Individuálně připravovaná léčiva v neonatologii

Nemocný nebo nezralý novorozenec vyžaduje zpočátku parenterální podávání léčiv. Dlouhodobé parenterální vstupy zvyšují riziko vzniku infekčních komplikací, proto usilujeme o časně převedení výživy i léčiv na enterální formu. Hromadně připravovaná léčiva často nejsou pro podání novorozenci vhodná, proto zde mají nezastupitelnou úlohu individuálně připravovaná léčiva. Nemocniční farmaceuti připravují vhodnou formu léčiva, stanovují způsob podávání a zajišťují jeho fyzikálně-chemickou a mikrobiální stabilitu (9). Nejvhodnější formou jsou různé roztoky a suspenze, které lze podávat gastrickou sondou (10). Možností jsou taky pevné dělené lékové formy, jejichž obsah se vsypává do mléka. Přípravky k enterálnímu užití nesmí mít, zejména pro extrémně nezralé novorozence, příliš vysokou osmolaritu. Navíc nesmí obsahovat konzervanty, některá sladidla, barviva, rozpouštědla, což značně omezuje dobu jejich použitelnosti (9).

K nejčastěji používaným přípravkům patří přípravky parenterální i enterální výživy. Příprava tzv. „all-in-one“ parenterálních infuzních roztoků je zcela závislá na nemocničních lékárnách (11). Požadavky neonatologických pacientů jsou velice specifické, roztoky mají často vyšší osmolaritu, více iontů, specifické složení aminokyselin a podobně. V oblasti enterální výživy využíváme možnost rozvažování fortifikátorů mateřského mléka do kapslí. Jedná se o kombinované přípravky a suplementy čisté bílkoviny, které se přidávají nezralým novorozencům do mléka k navýšení jeho nutriční hodnoty. Kromě výživových přípravků je asi nejčastěji používanou léčivou látkou v neonatologii kofein citrát. U nezralých novorozenců redukuje apnoické pauzy, zkracuje délku umělé plicní ventilace, snižuje incidenci bronchopulmonární dysplazie a jiných morbidit a zdá se, že má i protektivní efekt na vývoj nezralého mozku (12). Na trhu je dostupná jeho intravenózní forma, po přechodu na enterální

výživu se vyrábí magistraliter přípravek ve formě roztoku. K dalším individuálně připravovaným léčivým přípravkům patří např. antibiotika, léčiva působící na kardiovaskulární nebo centrální nervový systém a také lokálně působící oční kapky a kožní přípravky.

Závěr

Léčba dítěte, které se narodí předčasně nebo je jakkoliv nemocné, se neobejde bez farmakoterapie. Některá farmaka používaná

v neonatologii jsou specifická pro tuto věkovou kategorii, většina léčiv se však běžně používá i v pediatrii a v medicíně dospělých. Novorozeneček ale není pouze zmenšený dospělý nebo malé dítě. Testování účinnosti a bezpečnosti léčiv pro novorozence je problematické, proto se v této skupině nejzranitelnějších pacientů setkáváme s off-label používáním léčiv a často predikujeme jejich působení na základě zkušeností z farmakologických studií na dospělé nebo dětské populaci. Frekvence vy-

užití těchto léků stoupá s mírou nezralosti (13). Základní znalosti farmakokinetiky a farmakodynamiky jsou proto nezbytnou součástí klinické praxe. Úkolem neonatologa je pomoci nezralému nebo nemocnému novorozenci zvládnout těžkosti vzniklé v perinatálním období. Zároveň se ale musíme snažit o to, aby námi použité léčebné metody a prostředky dítě dlouhodobě nepoškozovaly. Péče o novorozence je multidisciplinární a nedílnou součástí týmu jsou dnes nemocniční a kliničtí farmaceuti (14).

LITERATURA

1. Allegaert K, van den Anker J. Neonatal drug therapy: The first frontier of therapeutics for children. Clin Pharmacol Ther 2015; 98(3): 288–297.
2. Allegaert K, et al. Neonatal clinical pharmacology. Paediatr Anaesth 2014; 24(1): 30–38.
3. Allegaert K, van den Anker J. Clinical pharmacology in neonates: small size, huge variability. Neonatology 2014; 105(4): 344–349.
4. Tayman C, et al. Neonatal pharmacology: Extensive inter-individual variability despite limited size. J Pediatr Pharmacol Ther 2011; 16(3): 170–184.
5. Samardzic J, et al. Quantitative clinical pharmacology practise for optimal use of antibiotics during the neonatal period. Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology 2016; 12(4): 367–375.
6. Rennie JM, et al. Pharmacology. In: Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology fifth edition, 2012: 405–417.
7. O'Hara K, et al. Pharmacokinetics in neonatal prescribing: evidence base, paradigms and the future. Br J Clin Pharmacol 2015; 80(6): 1281–1288.
8. Janota J, Straňák Z, a kolektiv. Základní farmakoterapie v neonatologii. In: Neonatologie. Mladá fronta 2013: 507–562.
9. Klovrvzová S. Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě – I. část. Prakt Lékaren 2011; 7(6): 276–278.
10. Klovrvzová S, Šklubalová Z. Pediatrické lékové formy v magistraliter přípravě – II. – perorální roztoky a suspenze. Prakt Lékaren 2012; 8(2): 80–84.
11. Janů M, et al. Příprava parenterální výživy AIO pro pediatrii a neonatologii. Prakt Lékaren 2009; 5(2): 83–86.
12. Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate – Is it a silver bullet in neonatology? Pediatr Neonatol. 2017; 58(5): 391–397.
13. Flint RB, et al. Large differences in neonatal drug use between NICUs are common practice: time for consensus? Br J Clin Pharmacol 2018; 84(6): 1313–1323.
14. Vlček J, Fialová D, et al. Odborná příprava v oboru klinická farmacie. In: Vlček J a kol. Klinická farmacie I. Grada publishing, a. s. 2010: 29.