

Nežádoucí účinky léků specifické pro dětský věk

MUDr. Petra Langerová¹, doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.², doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.¹

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

Dobrá znalost nežádoucích účinků léčiv (NÚL) je klíčová pro jejich bezpečné používání. NÚL jsou častým klinickým problémem jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů. Vyskytují se u více než 9% hospitalizovaných dětí a jsou důvodem přijetí až ve 4% případů. Toxicita léčiv může mít v dětství specifický charakter. Zejména novorozenci jsou k jejím projevům náchylnější než jiné věkové kategorie pacientů. Až 70% léků v pediatrické populaci je předepisováno způsobem, který není schválen regulačními autoritami. Riziko výskytu nežádoucích účinků při tomto podávání je 3,6x vyšší za hospitalizace a 2x vyšší v ambulantní péči. Většina NÚL u dětí je shodná s nežádoucími účinky u dospělých, proto jsou v článku uvedeny pouze nejtýpickejší syndromy specifické pro dětský věk – Reyův syndrom, grey syndrom, poruchy růstu kostí, zubů a pojivových tkání, poruchy tělesného růstu, psychiatrické syndromy a další nežádoucí účinky s odlišnými charakteristikami u dětí.

Klíčová slova: děti, nežádoucí účinky léčiv, Reyův syndrom, chloramfenikol, grey syndrom, chinolony, tetracykliny, poruchy růstu, psychiatrické syndromy, postanestetický neklid.

Adverse drug reactions specific to childhood

Good knowledge of adverse drug reactions (ADRs) is crucial for safe use of medication. ADRs are a common clinical problem in both pediatric and adult medicine that can lead to significant morbidity. More than 9% of hospitalized children suffer some adverse reactions to therapy and up to 4% of all their hospital admissions are caused by ADRs. The toxicity of many medicines in children is different to that seen in adults. Indeed, there are some groups of pediatric patients, such as neonates, in whom drug toxicity appears to be relatively common. About 70% of drugs prescribed to the pediatric population are prescribed off-label. The risk of adverse drug reactions with such prescribing is 3,6-fold higher in the hospital setting and 2-fold higher in the outpatient setting compared to on-label prescribing. Most of the ADRs in children are similar to ADRs in adults. In this paper, ADRs specific for the pediatric population are discussed: Reye's syndrome, Gray baby syndrome, quinolone arthropathy, tooth discoloration, growth disorders, psychiatric disorders and others.

Key words: children, adverse drug reactions, Reye's syndrome, chloramphenicol, grey syndrome, quinolones, tetracyclines, growth disorders, psychiatric disorders, acute agitation.

Pediatr. prax, 2012, 13 (1): 28–32

Úvod a historie

Nežádoucí účinky léčiv jsou častým klinickým problémem jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů. Vyskytují se u více než 9% hospitalizovaných dětí a jsou důvodem přijetí až ve 4% případů. Toxicita léčiv může být v dětství odlišná, zejména novorozenci jsou k ní mnohem náchylnější. Provádění studií vyhodnocujících výskyt nežádoucích účinků léčiv u dětí je obtížné. Většinou se jedná pouze o retrospektivní analýzy a kazuistiky, u kterých je hodnocení příčinné souvislosti nežádoucího účinku a podání léčiva problematické.

Jednou z prvních identifikovaných toxicit byla methemoglobinémie po anilínovém barvení, kterým byl na dětských plenách označován jejich výrobce. U 17 novorozenců byla následně popsána cyanóza. Mezníkem v terapii bakteriálních infekcí bylo zavedení sulfonamidů v roce 1935. Ty jsou však obtížně rozpustné ve vodě, a proto bylo problematické vytvořit lékovou formu pro děti. V roce 1937 se jako rozpouštědlo začal používat diethylenglykol, a to aniž by si vý-

robce uvědomil, že je toxický. Způsobil smrt více než 76 dětí a dospělých ve Spojených státech amerických. Podobné tragédie se bohužel vyskytly i později. Diethylenglykol se používal také jako rozpouštědlo pro paracetamol a zapříčinil smrt 46 nigerijských dětí, 51 dětí z Bangladéše a 85 na Haiti. V roce 1984 byl z trhu stažen preparát intravenózního vitamínu E, který způsobil smrt 38 novorozenců. Důvodem bylo nejspíše nevhodné emulzifikační činidlo (1).

Vliv nezralosti eliminačních systémů na výskyt NÚL u dětí

Výběr správného léčiva pro dítě nebo adolescenta je podmíněn znalostmi odlišností ve farmakokinetice. Pokud se zaměříme na funkce jednotlivých orgánů, důležité je především zhodnocení renálních funkcí a s tím související schopnosti eliminace léčiv. Glomerulární filtrace (GF) je nedostatečně vyvinutá zejména v prvních šesti měsících života. Nejprogressivnější vývoj nastává v prvních 2 týdnech postnatálního života a pokračuje v průběhu 8–12 měsíců po

porodu. Hodnoty odpovídající 50% dospělé GF je dosaženo ve 48. postmenstruačním týdnu. (Postmenstruační věk je přesnějším parametrem k hodnocení maturationálních změn, než věk postnatální.) V jednom roce věku GF dítěte odpovídá 90% GF dospělého. Tubulární sekrece je nedostatečná po dobu 12 měsíců. Hodnot srovnatelných s dospělým organismem je dosaženo až od 24. měsíce života. Do té doby musíme počítat s rizikem kumulace léčiv nebo aktivních metabolitů vylučovaných ledvinami a také s jejich prodlouženým eliminačním poločasem. Ten je nejdelší v prvních třech měsících života. V tomto období se proto doporučuje prodloužit dávkovací intervaly a/nebo redukovat udržovací dávky. Co se gastrointestinálního systému týče, u dětí do 7 let je zpomalená peristaltika a prodloužené vyprazdňování žaludku. U novorozenců je v žaludku vyšší pH (>4). Tyto odlišnosti mají vliv na absorpci léčiv a je třeba počítat s možným zpožděním nástupu účinku při perorálním podávání. U novorozenců a kojenců je také nutno počítat se sníženým množstvím tělesného tuku

a svaloviny a s väčším objemom celkovej telesnej vody. Distribuční objem hydrofilných liečiv je väčší. Taktiež jsou nezrelé enzymy metabolizujúce liečiva – cytochrom P450 i enzymy II. fáze. Preto je predĺžený čas eliminácie mnoha liečiv a znížená ich plazmatická clearance. U detí medzi 1.–6. rokom je naopak enzymatická aktivita vyššia než u dospelých, clearance je zvýšená a čas zkrátený. Adolescenti už majú túto enzymatickú aktivitu rovnakú ako dospelí (2, 3). Ničmeneň zmenený metabolizmus sa u niektorých liečiv javí ako protektívny a chráni organizmus pred ich toxickými účinkami. Príkladom môže byť paracetamol. Deti jsou v prípade predávkovania k jeho hepatotoxickým účinkom odolnejšie a smrť ako následok jednorázového predávkovania je u nich veľmi vzácná (4).

Výskyt nežádoucích účinků liečiv v detském věku

Znalosti o incidencii nežádoucích účinků liečiv u detí jsou pomerne omezené. Jedným z dôvodů je skutočnosť, že mnoho z nich nebylo klinicky testované pre použitie v pediatrických indikáciách. Dôvodom je fakt, že provádzanie týchto klinických štúdií je mnohým náročnejšie než u dospelých. Počty subjektů vhodných pre zařadenie do klinického hodnotenia jsou často veľmi malé a také získavanie informovaného souhlasu býva obtížnejšie. V pediatrickej farmakoterapii je preto mnoho liečiv predpisované alebo podávané spôsobom, ktorý není schválen reguláciami autoritami. Takto podávané liečiva môžu zvyšovať riziko nežádoucích účinků, ktoré je v týchto prípadoch až 3,6x vyššie za hospitalizáciu a 2x vyššie v ambulantnej péči (5, 6).

Nejčastejšie sa vyskytujúce príznaky bývajú zmeny na kúži (rash, urtika) a gastrointestinálna obtíž (prújem, nauzea a zvracenie). Mohou sa však objaviť i systémové reakcie. Nejčastejšie používané liečiva jsou zároveň tými, ktoré zapríčiňujú najviac nežádoucích účinků. Jedná sa hlavne o vakcíny, antibiotiká, antipyretiká, nesteroidní antiflogistika a liečiva k terapii nachlazení a léky zažívacieho traktu (7).

Kimland, a kol. se ve své práci zabývajú frekvenciou nežádoucích účinků u detí a adolescentů do 16 let věku, které byly hlášeny ve Švédsku mezi lety 1987 a 2001. Z celkové populace 1,7 miliónu jedinců byly NÚL zaznamenané v 5 771 případech. Nejčastejšie se jednalo o reakcie v mieste podání (24%), ďalej pak o horečku (12%) a exantém (6,7%). Nejčastejšie to byly reakcie po vakcinácii (63,8%), následovaly NÚL antibiotik k systémovému užití (10,1%). Závažných nežádoucích účinků bylo 13%, smrť nastala u 0,14% (7).

Jennifer Le, a kol. provedli retrospektívnu kohortovú štúdiu v rokoch 1995–2004. Zahŕňovala pediatrické pacienty, ktorí podľahli nežádoucím účinkom lieku v špecializovanej nemocnici. Zaznamenali výskyt celkom 1087 NÚL u pediatrických pacientů, a to najčastejšie po antibiotikách (33%), opioidoch (12%), antikonvulzívach (11%) a anxiolytikách (10%). Z antibiotík sa jednalo zrejme o penicilíny, cefalosporíny a vankomycín. Príznaky NÚL byly u nich obvykle mierne. Závažné reakcie byly častejšie zaznamenané u antikonvulzív a protinádorových liečiv. Jednotlivá liečiva, ktorá v tejto štúdiu spôsobovala NÚL najčastejšie, byla: vankomycín, morfin, fentanyl, metoklopramid, lorazepam, asparagináza a kyselina valproová. Z orgánových systémů pak nežádoucí účinky liečiv najviac postihovaly kúžu (37%), kardiovaskulárny systém (23%) a CNS (16%) (8).

Aktuálne publikovaná retrospektívna analýza dát z rokov 1968–2010 zahŕňovala téměř 3,5 miliónů nežádoucích účinků hlášených a uvedených v databázi VigiBase (WHO global individual case safety report database). Nežádoucí účinky byly posudzované podľa toho, zda se vyskytly u dieťaťa do 18 rokov veku (tých bylo 7,7%) 2x V, alebo staršieho a tyto dve skupiny byly navzájom srovnávané. Vyločeny byly reakcie na vakcíny a také hlášené, u ktorých nebyl uveden vek subjektu. Najväčší percentuálny rozdiel ve výskytu dieťaťa vs dospelí byl u antiinfektív (33% vs. 15%), respiračných liečiv (11% vs. 5%) a dermatologických liečiv (12% vs. 7%). U dieťaťa se najčastejšie jednalo o kožnú reakciu (35% oproti 23% u dospelých). Z vyvolávajúcich liečiv se na prvom mieste umiestilo antibiotikum amoxicilín a centrálně pôsobící inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, používaný u poruch pozornosti, atomoxetín. Reakcie na antibiotiká jsou však obecně zaznamenávané častejšie v nižšom veku z toho dôvodu, že po jednom podaní nežádoucí reakcie sa pacienti danému antibiotiku obvykle vyhýbajú (9).

Nežádoucí účinky liečiv špecifické pro dětský věk

Většina nežádoucích účinků liečiv u dieťaťa je shodná s nežádoucimi účinkami u dospelých, preto sa ďalej zamôžeme použiť na najtypickejšie syndromy špecifické pre detský vek. V súčasnej dobe se nejzávažnejšie nižšie uvedené syndromy vyskytujú veľmi vzácně, pretože liečiva spôsobujúce takto závažné nežádoucí účinky se používajú u dieťaťa už jen v ojedinělých případech.

Reyův syndrom

Reyův syndrom je vzácné a závažné onemocnění, které se vyskytuje zejména u dieťaťa

a adolescentů. Jeho vznik najčastejšie souvisí s podáním kyseliny acetylsalicylovej pri virovém onemocnění. Průměrná mortalita se pohybuje kolem 40% a je o něco vyšší u chlapců. Syndrom byl popsán v roce 1963 australským patologem R. D. Reyem, nicméně ojedinělé případy byly zdokumentovány již dříve. Jedná se o kombinaci jaterního postižení a neznámé encefalopatie, často spojené s edémem mozku. Príznaky Reyova syndromu se objevují obvykle 3–5 dní po proběhlém virovém onemocnění a souvisí s podáním kyseliny acetylsalicylovej nebo jiného antipyretika. První příznaky syndromu zahrnují zvracenie, dezorientaci, ztrátu vědomí a mohou se vyskytnout i epileptické záchvaty. Přítomná býva i hepatomegalie. V laboratorním vyšetrení dominují nálezy charakteristické pro hepatopatiu: zvýšené transaminázy, ale nikoliv bilirubin, ďalej predĺžený protrombinový čas, hypoglykémie a hyperamonémie. Příčinou sníženého odstránenia amoniaku z krvi je porucha jaterního dusíkatého metabolismu. Amoniak je neurotoxický, pri vysokých koncentraciách v plazme vzniká jaterní encefalopatie.

Za najčastejšieho infekčného agens podľahnutého onemocnění jsou považované viry chřipky A a B, varicella-zoster a parainfluenza. Častá je však súvislosť i s viry spôsobujúcimi spalničky, ďalej adenoviry, coxsackie viry, CMV, EBV, HIV, HAV, HBV a rotaviry. Ojediněle se může jednat i o bakteriální patogény, a to zejména mykoplazmata, chlamydie, salmonelly a shigelly. Nejvyšší incidence syndromu ve Spojených státech amerických byla zaznamenaná v roce 1980 a jednalo se o 555 prípadů. Následoval zákaz používania salicylátů do 18 rokov veku a od tejto doby již výskyt Reyova syndromu neustále klesal. Nyní se pohybuje medzi 0,2–1,2 prípady na jeden milión dieťaťa mladších 18 rokov. Ničmeneň role aspirínu v patogenezi Reyova syndromu je stále nejasná. Syndrom se může vyskytnout i po jiných liečivách – antiemetikách, kyselině valproovej, pivampicilínu, tetracyklínach a zidovudínu. Také nesteroidní protizánětlivé léky, zejména diklofenak, môžu syndrom zapríčiniť alebo zhoršiť jeho príznaky. Doporučenými antipyretikami v pediatrickej populácii tedy zůstává pouze paracetamol a ibuprofen. Žádná ze štúdií neurčuje „bezpečný vek“ pro užitie salicylátů v prípade virového onemocnění. Mezi 15. a 17. rokom se Reyův syndrom objevuje již jen v 8% všech pacientů s Reyovým syndromem a od 18. roku veku pak už v méně než 1%. Oproti tomu nejvyšší výskyt byl u dieťaťa medzi 1. a 4. (46%) a 10. a 14. rokom (27%). Aspirín a preparáty obsahujúce aspirín by preto neměly být užívány během horečnatých onemocnění u osob mladších 19

let. Terapie Reyova syndromu je symptomatická. Používá se mannitol a dexametazon, kontraindikována jsou všechna nesteroidní antirevmatika, která mohou průběh stavu zhoršovat. Prognóza závisí na závažnosti orgánového poškození a intenzitě léčby (10, 11, 12, 13).

Grey syndrom

Dalším, v současné době již nezaznamenaným, nežádoucím účinkem typickým pro dětský věk je tzv. grey syndrom (Gray baby syndrome, šedý syndrom), který se může vyskytnout při podávání širokospektrého antibiotika chloramfenikolu. Dochází k němu důsledkem insuficience glukuronidačních reakcí u dítěte, což vede k akumulaci toxických chloramfenikolových metabolitů. UDP-glukuronyl transferáza je v kojeneckém věku, zejména u nedonošených novorozenců, nezralá a neschopná chloramfenikol metabolizovat. S tím pak souvisí i nedostatečná renální exkrece tohoto léčiva, u kterého nedošlo ke konjugaci. Mezi příznaky patří zvracení, dechové potíže, abdominální distenze, popelavě šedá cyanóza, slabost a kardiovaskulární kolaps. Mulhall, et al. ve své studii sledoval v období mezi březnem 1978 a srpnem 1981 celkem 64 novorozenců ze 12 nemocnic, kterým byl podáván chloramfenikol z důvodu život ohrožujících infekcí. U 10 z nich se projevíly symptomy chloramfenikolové toxicity. Celkem 9 z těchto 10 dětí byla podávána předepsaná dávka a pouze jedno bylo předávkováno. U 5 dětí se projevíly symptomy grey syndromu, u 4 reverzibilní hematologická reakce a jedno dítě bylo označeno jako velmi šedé („very grey“). Maximální sérové koncentrace chloramfenikolu u těchto deseti dětí byly od 28 do 180 mg/l a údolní koncentrace od 19 do 47 mg/l. Nejvyšší plazmatické koncentrace se vyskytovaly u nejmladších dětí – 9 z těchto 10 dětí bylo mladších než 9 dnů. Sérová koncentrace chloramfenikolu nad doporučeným terapeutickým rozmezím (15–25 mg/l) byla ovšem pozorována i u dalších 27 novorozenců (dva z nich byli dokonce předávkováni desetinásobně), ale u žádného z nich se příznaky toxicity nevyskytly. Chloramfenikol je nyní kontraindikován u novorozenců. Autoři doporučují provádět monitorování plazmatických koncentrací, pokud by podávání chloramfenikolu bylo nevyhnutelné. Plazmatické koncentrace by měly být udržovány mezi 15 a 25 mg/l. Žádné z dětí, u kterého bylo toto rozmezí dodrženo, nemělo klinické příznaky toxicity (14).

Poruchy vývoje kostí, zubů a pojivových tkání

Tetracykliny nepatří v pravém slova smyslu mezi toxická antibiotika, nicméně se ukládají v rostoucích zubech a růstových zónách chrupavek. Je dobře známo, že pokud se podávají dětem v době tvorby dentice, dochází k dysplazii skloviny, hypoplazii a tvorbě žlutých fasetovaných zubů s vysokým sklonem ke kazivosti. Tyto poruchy vznikají v důsledku tvorby kalciových komplexů v dentici. K depozici léčiva v zubech a kostech nejspíše dochází vlivem chelátotvorných schopností tetracyklinů a tvorby tetracyklin-kalcium orthofosfátového komplexu. Tetracykliny zároveň velmi dobře prostupují placentární bariéru, a jelikož mineralizace deciduální dentice začíná ve 4. měsíci intrauterinního vývoje, jsou kontraindikovány v těhotenství. Dyskolorace zubů u dětí, jejichž matky užívaly tetracykliny v graviditě, je popsána v 50% případů a riziko je nejvyšší, pokud byly podávány ve třetím trimestru. Podávání tetracyklinových antibiotik dětem může také způsobit poruchy růstu. Všechny se kumulují v kostech, nejméně však doxykylin. Tetracyklinová antibiotika jsou dle SPC kontraindikována u dětí do 8 let věku. Nicméně údaje se z různých zdrojů liší, někteří autoři uvádějí do 12 let (15), jiní až do 16 let (16, 17, 18).

Často diskutovanou otázkou je podávání fluorochinolonů u dětí. Jsou kontraindikovány v těhotenství a laktaci, ale také u dětí a adolescentů, a to z důvodu prokázaného poškození růstových chrupavek u mláďat několika druhů laboratorních zvířat. U štěňat byly prokázány léze a puchýře nezralých chrupavek a mikroskopicky pozorována ztráta proteoglykanů, dále degenerované nebo nekrotické chondrocyty a desintegrovaná extracelulární matrix jako typický znak toxického efektu. Nicméně tento striktní postoj k jejich užívání je velmi často kritizován. Někteří autoři, považují riziko chinolony indukované artritidy za irelevantní a požadují rozšíření jejich používání v pediatrické populaci. V indikovaných případech je za lék první volby považován ciprofloxacin. Diskuze na toto téma ještě více vzplanula po zavedení tzv. respiračních chinolonů, účinných na penicilin rezistentní pneumokoky, jako jsou levofloxacin a moxifloxacin. V posledních letech proto byly přínosy a rizika této léčby posuzovány v řadě klinických studií (15, 19).

Touto otázkou se ve své práci zabýval i Burkhardt, et al. Do obsáhlého přehledu na toto téma zahrnul celkem 7045 dětských pacientů. Dochází však k závěru, že vznik artritidy po podání fluorochinolonů, který je prokázán u mláďat zvířat, není u dětí a adolescentů dokazatelný (20).

Taktéž Hampel, et al. se zabývali tímto tématem a do své práce zahrnuli 1 795 dětí a adolescentů léčených chinolony ve 2 030 léčebných cyklech. Artralgie se vyskytla ve 31 případech, z toho se však ve 28 případech jednalo o pacienty s cystickou fibrózou. Intenzita potíží byla zdokumentována ve 29 případech a byla hodnocena jako mírná u 9 pacientů, střední u 16 a těžká u 4. U 25 pacientů artralgie zcela odezněla, a to včetně zmíněných těžkých případů. Zdravotní stav jednoho z pacientů se zlepšil a potíže dalšího zůstaly nezměněny. U ostatních nebyly k dispozici informace o následném stavu. Výskyt artritidy u pacientů s cystickou fibrózou je odhadován mezi 4 a 7%, proto případná diagnóza chinolonové artritidy je u nich obtížná (21). I přesto, že chondrotoxicita nebyla prokázána v klinických studiích, nejsou chinolony u dětí běžně indikovány. Výjimku tvoří těžké případy cystické fibrózy a jiné vitální indikace (16).

Poruchy tělesného růstu

Poruchy růstu byly ojediněle popsány při podávání řady léčiv, například methylenidátu, kotrimoxazolu, deferoxaminu a při dlouhodobém podávání interferonu α .

Kortikosteroidy jsou svým nežádoucím účinkem na tělesný růst typické. Především systémově podávané narušují normální růst. Inhibují osteoblasty a stimulují osteoklasty. Zároveň snižují resorpci vápníku ve střevě a zvyšují sekreci vápníku a fosforu v ledvinách. Vysoké dávky snižují lineární růst kosti (epifýzy dlouhých kostí). Při onemocněních pojiva a nespecifických střevních zánětech je obvykle porucha růstu následkem chronického zánětu léčbou glukokortikoidy pouze potencionována. Vysoké dávky a dlouhodobé užívání kortikosteroidů snižují růstovou rychlost, a tím negativně ovlivňují dospělou výšku. Bezpečná dávka s ohledem na tělesný růst není dosud známa a za významnější je považována kumulativní dávka než dávka denní. Růstový „catch-up“ v době „steroidních prázdnin“ (například při remisi onemocnění, v době alternativní léčby) může být významným prediktorem adultní výšky (22, 23, 24).

Existují různé názory na vliv inhalačních glukokortikoidů (ICS), které mají omezenou biologickou dostupnost. Některé studie tuto závislost při podávání nízkých dávek nepotvrdily, a to ani v případech, že se jednalo o dlouhodobé podávání; jiné zase dokládají, že inhalační kortikoidy, zejména však ve vysokých dávkách, mají na růstové parametry vliv (16, 17). Metaanalýza, uveřejněná v roce 2000 v časopise *Pediatrics*, se zabývala právě vlivem inhalačních steroidů na

lineárny rast u detí s astma bronchiale. Studie byly rozděleny dle léčivých přípravků. Do skupiny s beklometasonem byly zahrnuty 4 studie s celkovým počtem 450 subjektů a dokládaly pokles v lineárním růstu o 1,51 cm/rok. Skupina s flutikasonem zahrnovala pouze 1 studii u 183 subjektů a taktéž potvrdila snížení růstu, a to o 0,43 cm za rok (25). Nicméně nejasné zůstává, zda je tento účinek dlouhodobý a zda ovlivňuje dospělou výšku pacienta. Práce Agertofta, a kol. dokládá, že děti s astma bronchiale léčené dlouhodobě budesonidem dosáhly normální dospělé výšky (26). Další metaanalýza, zabývající se tělesným růstem při terapii inhalačními kortikosteroidy, zahrnovala 18 studií a více než 8 000 dětí (0–17 let). Jednalo se o 13 dvojité zaslepených placebem kontrolovaných a 5 kontrolovaných léčbou bez ICS. Závěrem bylo, že budesonid a beklometason krátkodobě (1–2 roky) suprimují tělesný růst více než flutikason, zpomalují kostní zrání, a tím oddalují začátek puberty (zejména u chlapců). Prepubertální decelerace tělesného růstu je však dočasná a žádný z ICS nemá vliv na dospělou výšku. Je třeba brát v potaz, že kortikosteroidy jsou neefektivnější dlouhodobou léčbou astmatu. Možná rizika léčby ICS jsou vyvážena jejich benefitem. Navíc špatně léčené nebo těžké astma samo o sobě negativně ovlivňuje tělesný růst. Nicméně dávka ICS použitá u astmatu by měla být ta nejnižší umožňující jeho dobrou kontrolu. Bezpečná denní dávka při dlouhodobé léčbě lehkého nebo středně těžkého perzistujícího astmatu u dětí starších 5 let je 200–400 µg budesonidu nebo jeho ekvivalentu. Vysoké dávky ICS u těžkého astmatu mají signifikantně menší negativní vliv na růst než systémové kortikosteroidy. Co se vlivu na kostní tkáň týče, nemáme zatím k dispozici studie, které by prokázaly u dětí signifikantně vyšší riziko fraktur při léčbě ICS a ani longitudinální kontrolované studie trvající 2–5 let neprokázaly snížení kostní hustoty. ICS mohou snižovat nárůst kostní hmoty u chlapců během puberty (27).

Psychiatrické syndromy

Vlivem léků na vývoj lidské psychiky se zabývá obor behaviorální terapie. Je založen na studiu chování, které je důležitým nástrojem k identifikaci potenciálně neurotoxických komponent v průběhu lidského vývoje. Expozice léčivu v raném věku může být predisponujícím faktorem pro následnou poruchu chování (28).

Diskutovanou otázkou je i používání psychofarmak u dětí a adolescentů, a to zejména SSRI antidepresiv v souvislosti s možným zvýšením rizika suicidii. Přínos těchto léčiv se liší dle dia-

gnózy a je kontroverzní v terapii těžkých depresí. Sertralin a fluvoxamin jsou používány k terapii obsesivně kompulzivních poruch. Kromě zmíněných indikací nejsou SSRI pro pediatrickou populaci schválena. Práce Schneeweisse, a kol. hodnotí 9 let trvající kohortovou studii, ve které autoři sledovali bezpečnost antidepresiv u dětí a adolescentů s ohledem na riziko suicidii. V 78 % subjekty medikovaly antidepresiva skupiny SSRI – paroxetin v 25 %, citalopram v 17 % a sertralin v 17 % z celkového počtu; fluvoxamin pak v 5 %, inhibitory MAO v 0,2 % a tricyklická antidepresiva v 7 %. U celkového počtu 20 906 dětí užívajících antidepresiva bylo během prvního roku sledování popsáno 266 pokusů o sebevraždu a 3 dokonané sebevraždy. V následujících letech to bylo 27 pokusů nebo dokončených suicidii na 1 000 osoboroků a nebyly rozdíly mezi jednotlivými léčivy. Toto zjištění potvrzuje rozhodnutí FDA (Food and drug administration) zahrnout všechna antidepresiva na černou listinu pro zvýšené riziko sebevražd (29). Angela J. Dean, a kol. posuzovali vliv doporučení vydaného v červnu 2003 omezit preskripci antidepresiv u dětí. Ve sledovaném období skutečně došlo ke snížení množství předpisu těchto léčiv v pediatrické populaci. V dospělé populaci však zaznamenali nárůst. Je však třeba i přesto zdůraznit, že léčba deprese je nutná i u dětí. Otázkou zůstává, jak nežádoucí účinkům antidepresiv předcházet. Autoři se ve svém doporučení opírají o posuzování poměru risk-benefit u jednotlivých pacientů a následné pečlivé sledování takto léčeného dítěte. Strach z NÚL by neměl vést k nedostatečné terapii deprese („under treatment“) (30).

Postanestetický neklid se ukazuje být dalším z častých polékových psychiatrických syndromů. Jedná se o poruchu vědomí a pozornosti s dezorientací a alterací percepce, spojenou s hyperreflexií a motorickým neklidem bezprostředně po celkové anestezii (31). Etiologie není zatím přesně známa. Může být vyvolán mnoha celkovými anestetiky, jeho incidence se však zřejmě zvyšuje s častějším používáním sevofluranu. V pooperačním období je u dětí velmi často pozorován jak postanestetický neklid (emergence delirium, emergence agitation, postanesthetic excitement), tak pooperační bolest. Symptomy mohou být velmi podobné, a proto je někdy obtížné tyto stavy rozlišit. Incidence postanestetického neklidu se pohybuje mezi 12 a 30 % a projevy trvají obvykle méně než 10 minut, ale mohou přetrvávat i 45 minut. Příznaky jsou neklid, kopání, vytrhávání si intravenózních kanyl, drénů, kateétrů, trhání oblečení a s tím

související zvýšené krvácení, případně poranění zdravotnického personálu. Typ chirurgického výkonu, analgetická terapie v průběhu operace, volba lokálních anestetik a podání opioidních analgetik neovlivňují riziko pooperační agitace. Terapie je založena na podávání opioidních analgetik, která uleví od bolesti a zároveň zajistí zklidnění dítěte. Pokud nemá dítě zajištěno intravenózní vstup, v literatuře je uváděna možnost využití intranazální aplikace fentanyl. Nicméně v České republice je přípravek k intranazálnímu podání (vyráběný pod názvem Instanyl®) registrován pouze k terapii průlomové bolesti u nádorových onemocnění a pro použití u dětí a dospívajících do 18 let není schválen vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti (32, 33).

Relativně nově zjištěnou příčinou psychiatrických poruch je podávání montelukastu, který je u dětí používán poměrně často k terapii astma bronchiale. Wallerstedt, a kol. analyzovali všechny hlášené nežádoucí účinky v databázi SWEDIS, které se vyskytly u pacientů do 18 let věku užívajících montelukast. V letech 1998–2007 jich z celkového počtu 103 bylo právě 48 psychiatrických a téměř polovina se vyskytla u dětí do 3 let věku. Nejčastěji se jednalo o noční můry, úzkost, agresivitu, poruchy spánku (zejména insomnií), podrážděnost, halucinace a hyperaktivitu. Jen některé z nich jsou však uvedeny v SPC jako možné nežádoucí účinky tohoto léku (34).

Nežádoucí účinky s odlišnými charakteristikami u dětí

Jedním z nejčastějších idiosynkratických nežádoucích účinků léčiv je hepatotoxicita. Je také jedním z nejobávanějších nežádoucích účinků antikonvulziv. Vyskytuje se častěji v mladších věkových skupinách a velká většina pacientů, kteří zemřeli na selhání jater způsobené antikonvulzivou, byly děti léčené valproátem sodným. Retrospektivní americká studie prokázala, že vysoce rizikové byly děti mladší 3 let, děti s polyfarmacií a s mentální retardací (35).

U antiepileptik jsou časté i kožní nežádoucí reakce. Vyskytují se minimálně u 5 % dětí léčených karbamazepinem a fenytoinem (36). Skutečná incidence však není známa. Většina reakcí je sice mírných, nicméně je zde i riziko Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy (37). Závažné kožní reakce při terapii lamotriginem jsou pozorovány u 1 z 1 000 dospělých pacientů. U dětí je incidence uváděna 1 : 100 až 1 : 330 a je častější, pokud je lamotrigin podáván v kombinaci s vyššími dávkami valproátu (38, 39).

Propofol je veľmi obľúbeným celkovým anestetikom, ktoré sa používa i pro své sedatívny účinky. Bylo však popsáno 10 prípadů úmrtí u dětí jako následek závažné metabolické acidózy. Příčina jejího vzniku není známa, ale víme, že dávka propofolu u těchto pacientů byla vyšší než 4 mg/kg/hod po dobu nejméně 48 hodin (40). Také riziko útlumu dechu vlivem opioidních analgetik a sedativ je významně vyšší u dětí než u dospělých (1).

Závěr

Většina nežádoucích účinků léčiv u dětí a adolescentů se neliší od těch u dospělé populace. Existují však i polékové syndromy specifické pro tuto věkovou skupinu, na které bychom neměli zapomínat. Ne každé léčivo vhodné pro dospělého pacienta je vhodné i pro dítě. Řada léčiv není na dětech klinicky testována, a přesto se v běžné praxi používají. Pokud lékař nemá k dispozici léčivo pro dítě registrované, nezbyvá mu, než se řídit zkušenostmi a dostupnými odbornými doporučeními. Pokud dojde k výskytu takového nežádoucího účinku, je velmi důležité i jeho hlášení a následné zpracování dostupných údajů ve farmakovigilančních systémech. Pochopení této problematiky by mělo přispět k používání účelné farmakoterapie a k prevenci výskytu závažných nežádoucích účinků.

Literatura

- Imti Choonara I, Rieder MJ. Drug Toxicity and Adverse Drug Reactions in Children. Paediatric and Perinatal Drug Therapy, 2002; 5(1): 12–18.
- Van den Anker JN. Developmental pharmacology. Dev Disabil Res Rev. 2010; 16(3): 233–238.
- Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. Pediatr Nephrol. 2009; 24(1): 67–76.
- 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.
- Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. Arch Dis Child. 2009; 94(9): 724–728.
- Napoleone E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). Ital J Pediatr. 2010; 36: 4.
- Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005; 14(7): 493–499.
- Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. Pediatrics. 2006; 118(2): 555–562.
- Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected Adverse Drug Reactions Reported For Children Worldwide: An Exploratory Study Using VigiBase. Drug Saf. 2011; 34(5): 415–428.
- Gosalakkal JA, Kamoji V. Reye syndrome and reye-like syndrome. Pediatr Neurol. 2008; 39(3): 198–200.
- Beutler AI, Chesnut GT, Mattingly JC, Jamieson B. FPI's Clinical Inquiries. Aspirin use in children for fever or viral syndromes. Am Fam Physician. 2009; 80(12): 1472.
- Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. Cell Biochem Funct. 2008; 26(7): 741–746.
- Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books-Verl.-Ges., Frankfurt/Main, 1998.
- Mulhall A, de Louvois J, Hurley R. Chloramphenicol toxicity in neonates: its incidence and prevention. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. Lancet. 2004; 364(9436): 803–811.
- Kriška M, a kol. Riziko liekov v medicinskej praxi. Prvé vydanie. Bratislava; Slovak Academic Press, spol. s.r.o., 2000.
- Dukes MNG, Aronson JK, eds. Meyler's Side Effects of Drugs. 14th ed. New York; Elsevier, 2000.
- Sweetman SC ed. Martindale: The Complete Drug Reference. 35th ed. London; Pharmaceutical Press, 2007.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York; McGraw-Hill Companies, 2006.
- Senzdik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. Int J Antimicrob Agents. 2009; 33(3): 194–200.
- Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. Clin Infect Dis. 1997; 25(5): 1196–1204.
- Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. Pediatr Infect Dis J. 1997; 16(1): 127–129.
- Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2007; 66(12): 1560–1567.
- Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2008; 14(6): 839–849.
- Koblížek V, Sedlák V. Použití inhalačních kortikosteroidů u různých typů bronchiálních obstrukcí. Klin Farmakol Farm 2010; 24(2): 80–84.
- Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. Pediatrics. 2000; 106(1): 8.
- Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med. 2000; 343(15): 1064–1069.
- Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. Pediatrics. 2009; 123(1): 353–366.
- Grant LD. Research Strategies for Behavioral Teratology Studies. Environmental Health Perspectives 1976; 18: 85–94.
- Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Dormuth CR, Miller M, Mehta J, Lee JC, Wang PS. Comparative safety of antidepressant agents for children and adolescents regarding suicidal acts. Pediatrics. 2010; 125(5): 876–888.
- Angela J. Dean PhD, Anna Hendy BPharm, Treasure McGuire PhD. Antidepressants in children and adolescents—changes in utilisation after safety warnings. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 16: 1048–1053.
- Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. Anesthesiology. 2004; 100(5): 1138–1145.
- Manworren RC, Paulos CL, Pop R. Treating children for acute agitation in the PACU: differentiating pain and emergence delirium. J Perianesth Nurs. 2004; 19(3): 183–193.
- Bajwa SA, Costi D, Cyna AM. A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children. Paediatr Anaesth. 2010; 20(8): 704–711.
- Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009; 18(9): 858–864.
- Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. Neurology 1987; 37: 379–385.
- Konishi T, Naganuma Y, Hongo K, Murakami M, Yamatani M, Okada T. Carbamazepine induced skin rash in children with epilepsy. Eur J Pediatr 1993; 152: 605–608.
- Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. J Clin Invest 1988; 82: 1826–32.
- Mitchell P. Paediatric lamotrigine use hit by rash reports. Lancet 1997; 349: 1080.
- Besag F, McShane T, Neville B, Robinson R. Factors associated with serious skin reactions in children aged 12 years and under taking lamotrigine. Dev Med Child Neurol 1999; 41: 68–69.
- Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. Paediatric Anaesthesia 1998; 8: 491–499.

Článek je převzatý z

Klin Farmakol Farm 2011; 25(3): 137–141.

MUDr. Petra Langerová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

petra.langerova@fnol.cz

Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZZUZ
Č e r s t v á K á v a