

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE  
Ústav farmakológie**

**Vybrané kapitoly z klinickej farmakológie  
Farmakológia liečiv v detskom veku  
I.    Absorpcia liečiv**



Vysokoškolské skriptá

**Marta Jošková**

Martin, 2017

**Vybrané kapitoly z klinickej farmakológie: Farmakológia liečiv v detskom veku. I. Absorpcia liečiv.**

Vysokoškolské skriptá

**Autor:**

**MUDr. Marta Jošková, PhD.** - Ústav farmakológie JLF UK v Martine

**Recenzenti:**

**Prof. MUDr. Viera Kristová, CSc.**

**MUDr. Peter Ďurdík, PhD.**

Vydavateľ: Univerzita Komenského v Bratislave

Jesseniova lekárska fakulta v Martine

Vydanie: prvé

Počet strán: 156

Text neprešiel jazykovou korektúrou, za odbornú a jazykovú stránku zodpovedá autor

Zverejnené na <http://portal.jfmed.uniba.sk>

ISBN 978-80-8187-032-3

EAN 9788081870323

## Predhovor

Vývoj organizmu sprevádzaný anatomickými, fyziologickými a biochemickými zmenami v období detského veku je príčinou heterogenity skupiny detských pacientov vo vzťahu k farmakokinetike a farmakodynamike liečiv, čím si farmakoterapia tejto vekovej skupiny vyžaduje osobitnú pozornosť. Časté chýbanie terapeutických indikácií, spoločne s nedostupnosťou optimálneho dávkovania a liekových foriem môžu byť príčinou nežiaducich účinkov liečiv, eventuálne ich fatálnych komplikácií. Preto sa do popredia dostáva potreba individuálneho prístupu k detskému pacientovi v porovnaní s dospelými.

Úlohou pediatra je navrhnúť taký algoritmus liečby, ktorý by mal preventabilný efekt, viedol k vyliečeniu detských pacientov, alebo aspoň zmiernil nepríjemné klinické symptómy ochorenia, eventuálne pomohol s jeho diagnostikou. Dostáva sa často do neľahkej úlohy, v ktorej musí svojím správnym rozhodnutím čo najrýchlejšie zasiahnuť.

Jedným z prvých krokov na ceste k tomuto cieľu je efektívnosť medikácie, závislej okrem iného aj od spôsobu podania, výrazne ovplyvňujúceho biologickú dostupnosť aplikovaného liečiva. Vzhľadom k tejto skutočnosti sa práca venuje farmakokinetike liečiv na úrovni ich absorpcie, pričom rozoberá a porovnáva výhody a nevýhody 14 rôznych spôsobov podávania liečiv v pediatrii.

V záujme komplexnosti spája potrebné vedomosti získané v anatómii, fyziológii, patofyziológii, ako aj farmakológii a s výnimkou perorálnej formy podávania poskytuje príklady najčastejšie používaných liečiv, aplikovaných jednotlivými spôsobmi podávania detským pacientom. Využíva pritom poznatky z najnovšie dostupných odporúčaní European Medicines Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), American Academy of Pediatrics (AAP), American Public Health Association (APHA), British National Formulary in Children (BNF C), World Health Organization (WHO), Canadian Paediatric Society, odborných vedeckých slovenských

a najmä zahraničných publikácií, ako aj výsledky klinických, eventuálne animálnych štúdií, venovaných danej problematike.

Kým úvodná časť je doplnená históriou klinického skúšania liekov na pediatrických pacientoch, záverečná kapitola okrem rizík spojených s užívaním „*off-label*“ liečiv a excipientov uvádza prehľadnú sumarizáciu výhod a nevýhod jednotlivých spôsobov podávania liečiv, ako aj pediatrických liekových foriem. Osobitne sa dotýka problémov v medikácii adolescentov v súvislosti s podávaním hormónov a drogovou závislosťou. Záver práce poukazuje na nežiaduce účinky liečiv špecifické pre detský vek a snaží sa pochopiť mechanizmy vedúce k ich vzniku.

Vzájomné prepojenie teoretických vedomostí s klinickou praxou predurčuje predkladané skriptá ako pomôcku budúcim pediatrom pri rozhodovaní sa, ako podať liek detskému pacientovi, aby bol dostatočne účinný a bezpečný. Práca je venovaná aj ostatným študentom medicíny pri príprave na výkon lekárskej služby a umožňuje im zrekapitulovať si základné vedomosti nadobudnuté počas svojho štúdia na lekárskej fakulte.

Preto dúfame, že Vás obsah našej práce zaujme, pričom nájdete v nej potrebné a využiteľné informácie. Nesmiete však zabúdať na to, že výskum v oblasti medicíny stále napreduje a je preto potrebné si s odstupom času nadobudnuté vedomosti aktualizovať.

autor

Martin, 2017

## Zoznam skratiek

Ila	aktivovaná forma trombínu
5-HT <sub>2A/3/7</sub>	serotonínové receptory 2A/3/7
AAP	American Academy of Pediatrics (Americká asociácia pediatrov)
ADHD	porucha pozornosti s hypereraktivitou (Attention deficit hyperactivity disorder)
APHA	Americká asociácia verejného zdravia (The American Public Health Association)
ARDS	syndróm akútnej respiračnej tiesne
ATB	antibiotikum
ATP	adenozíntrifosfát
AT	antitrombín
AUC	plocha pod plazmatickou krivkou, ktorá predstavuje koncentráciu liečiva v systémovej cirkulácii ako funkciu času
BNF C	Britský liekopis (British National Formulary in Children)
BSDL	karboxyl-esterázová lipáza
cAMP	cyklický 3', 5' - adenozínmonofosfát
CB <sub>1</sub> /CB <sub>2</sub>	kanabinoidné receptory 1/2
CCK	cholecystokinín
CFC	chlórfluórokarbón
COX	enzým cyklooxygenáza
CNS	centrálny nervový systém
CysLT1	cysteinylový receptor typ 1
CŽK	centrálny žilový katéter
D <sub>2</sub>	dopamínové receptory 2
DAB	ductus arterious Bottali
DMPA	depotný medroxyprogesterón acetát
ECT	objem extracelulárnej tekutiny
EE	etinylestradiol
EMA	European Medicines Agency (Európska agentúra pre lieky)
ER $\alpha$ /ER $\beta$	estrogénový receptor $\alpha$ / $\beta$

FDA	Food and Drug Administration (Inštitút pre kontrolu potravín a liekov v USA)
GH	rastový hormón
GH-IGF-1	os rastový hormón - inzulínu podobný rastový faktor 1
GIP	gastrický inhibičný peptid
GIT	gastrointestinálny trakt
GL	gastrická lipáza
H <sub>1</sub> /H <sub>2</sub>	histamínový receptor 1/2
HFA	hydrofluoroalkán
HIT	heparínom indukovaná trombocytopénia
HIV	vírus imunitnej nedostatočnosti (human immunodeficiency virus )
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reduktáza
HSV	herpetická infekcia (Herpes simplex virus)
HT	„hollow type“ (dutá lieková forma)
IM	intramuskulárny
int opu	očná instilácia (instillatio ophtalmicum)
IO	intraoseálny
IUD	intrauterinné teliesko (intrauterine device)
IV	intravenózný
ISMP	Inštitút pre bezpečné používanie liekov (Institute for Safe Medication Practices)
JIS	jednotka intenzívnej starostlivosti
KVS	kardiovaskulárny systém
LMWH	nízkomolekulárny heparín
M <sub>1</sub> -M <sub>5</sub>	muskarínové receptory
MAO	enzým monoaminoxidáza
MARTA	multireceptorový antagonist (multi-acting receptor targeted antipsychotic)
MDI-CFC	aerosolový dávkovač používajúci ako hnací plyn freón (chlórfluórokarbón)
MDI-HFA	aerosolový dávkovač používajúci ako hnací plyn norfluran

	(hydrofluoroalkán)
MDR	multidrug-rezistentná infekcia
MMAD	aerodynamický parameter inhalovaných častíc (mass median aerodynamic diameter)
MMR	morbilli, mumps, rubeola
MMRV-MMR	morbilli, mumps, rubeola + varicella zoster
MPD	metylfenidát
MPSV	meningokoková polysacharidová vakcína
MRI	magnetická rezonancia (magnetic resonance imaging)
MW	molekulová hmotnosť
NSAID	nesteroidné antiflogistiká
NSG sonda	nazogastrická sonda
NUL	nežiaduce účinky lieku
PDCO	pediatrický výbor (Paediatric Committee), pôsobiaci v EMA
PEG	polyetylénglykol
PEPT1	intestinálny peptidový transportér
PFIs	Paediatric Formulation Initiatives
PGE <sub>2</sub>	prostaglandín E <sub>2</sub>
PIF	vrcholový inspiračný prietok (peak inspiratory flow)
pKa	disociačná konštanta
PLRP2	proteín 2 pankreatická lipáza
PPP	povinný výskumný pediatrický plán
RDS	syndróm dychovej tiesne novorodenca (Respiratory Distress sy.)
SABA	inhalačné $\beta_2$ - sympatomimetiká s krátkodobým účinkom
SC	subkutánny
SMI	aerosolový dávkovač produkujúci jemnú hmlu
SPC	dodatkové ochranné osvedčenie
SR-HT	dutá lieková forma s postupným uvoľňovaním („sustained-release hollow type“)
SSRI	selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu
STEP	Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics
STI	sexuálne prenosné ochorenie (sexual transmitted infection).

TAG	triacylglycerol
THC	$\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol
TNF	tumor nekrotizujúci faktor
UDP	uridín 5' - difosfo-glukuronyltransferáza
UFH	štandardný nefrakcionovaný heparín
ULMWHs	ultra-nízkomolekulárne heparíny
ung oph	očná masť (unguentum ophtalmicum)
UPV	umelá pľúcna ventilácia
VAR	vakcína proti varicelle
Vd	distribučný objem
WHO	World Health Organization (Svetová zdravotnícka organizácia)
ZOS	herpes zoster



## Obsah

Predhovor .....	3
Zoznam skratiek .....	5
1. Klinické skúšanie liekov v pediatrii .....	10
2. Farmakológia detského veku .....	13
2.1. Absorpcia liečiv .....	14
2.1.1. Perorálne podanie .....	14
2.1.2. Bukálne podanie .....	25
2.1.3. Sublinguálne podanie .....	28
2.1.4. Rektálne podanie .....	31
2.1.5. Subkutánne podanie .....	43
2.1.6. Intramuskulárne podanie .....	53
2.1.7. Intravenózne podanie .....	60
2.1.8. Intraoseálne podanie .....	64
2.1.9. Inhalačné podanie .....	68
2.1.10. Intratracheálne podanie .....	77
2.1.11. Lokálne a transdermálne podanie .....	79
2.1.12. Intranazálne podanie .....	90
2.1.13. Intraokulárne podanie .....	96
2.1.14. Podanie lieku do vonkajšieho zvukovodu .....	102
2.2. Hlavné výhody a nevýhody jednotlivých spôsobov podávania u detských pacientoch .....	104
3. Problémy s medikáciou detských pacientov a adolescentov .....	110
3.1. Užívanie liekov „off-label“ .....	111
3.2. Liekové formy v pediatrii .....	112
3.3. Užívanie ľahko dostupných liekov .....	119
3.4. Lieky a adolescencia .....	119
3.5. Užívanie liekov, u ktorých nebola klinickými skúškami potvrdená účinnosť a bezpečnosť z dlhodobého hľadiska .....	128
3.6. Nežiaduce účinky liečiv v skupine detských pacientov .....	130
Použitá literatúra .....	140

## 1. Klinické skúšanie liekov v pediatrii

Prvýkrát sa dozvedáme o detských chorobách zo starogréckych, antických a egyptských dokumentov, avšak s realizáciou výskumu na detských pacientoch sa začalo až v 18. storočí. Pravdepodobne prvým experimentom realizovaným na dieťati bolo **očkovanie proti kiahňam** Edwardom Jennerom v roku 1796.

Až v 19. storočí, keď sa pediatria stala spoločensky uznávanou vedou, deti v detských nemocniciach a sirotincoch sa stali prirodzeným zdrojom pre experimentovanie v oblasti medicíny. Veľkým problémom bolo použitie detí na experimentálne účely nacistickými lekármi počas 2. svetovej vojny, kde sa deti nevyhli bolesti, trápeniu, invalidite a smrti. Po tomto období bol prijatý **Norimberský kódex**, podľa ktorého mal byť výskum dobrovoľný a mala o ňom rozhodnúť právne zodpovedná osoba. Základné etické princípy biomedicínskeho výskumu podľa Norimberského kódexu obsahovali nevyhnutnosť informovaného súhlasu s účasťou na výskume, možnosť ukončenia účasti na štúdiu v ktoromkoľvek okamihu, potrebu minimalizácie rizík spojených s výskumom, demonštráciu jasného prínosu výskumu pre spoločnosť a opodstatnenie testovanej hypotézy v predklinických štúdiách. Väčšina lekárov však tento kódex ignorovala a pediatrický výskum pokračoval bez akejkoľvek regulácie až do roku 1960.

Výsledkom bolo niekoľko negatívnych míľnikov v našej histórii. V súvislosti s plánovanou prípravou **očkovacej vakcíny proti hepatitíde** sa v 60. rokoch sledovala schopnosť tvorby protilátok u mentálne postihnutých detí v štátnom internáte Willowbrook na Islande, ktoré boli zámerne infikované vírusom hepatitídy. Výskum **syfilisu**, ktorý sledoval prirodzený priebeh neliečeného ochorenia v černošskej populácii v 30. rokoch na juhu USA, v Tuskegee, bol príčinou úmrtí plodov, ako aj narodenia detí s vrodeným syfilisom manželkám infikovaných účastníkov. Preto v roku 1964 Svetová mediálna asociácia WMA pripravila súbor usmernení vykonávať etický výskum pod názvom **Helsinská deklarácia**, čím sa v prípade získania súhlasu rodiča alebo zákonného zástupcu dieťaťa umožnil realizovať výskum aj na detských pacientoch. Ale aj napriek spomenutým skutočnostiam existujú ďalšie dôkazy

o zlyhaní etických princípov biomedicínskeho výskumu. Farmaceutická spoločnosť Pfizer Inc. testovala nové **antibiotikum Trovan** u niekoľko mesačných až 11-ročných nigérijských detí, ktoré ochoreli na meningitídu. Výsledkom bolo 11 úmrtí z celkového počtu 99 detí a niekoľko prípadov poškodenia mozgu, sluchu a centrálnej paralýzy. Farmaceutická firma tak musela zaplatiť 75 miliónov dolárov nigérijským úradom, čím sa zbavila svojej zodpovednosti.

Na druhej strane však **výskum v oblasti pediatrie je potrebný**. USA, ako aj štáty Európskej únie vydali niekoľko právnych ustanovení, ktoré by mali povzbudiť a donútiť farmaceutické firmy k vykonávaniu pediatrických klinických štúdií. Lieky určené pre detského pacienta musia byť bezpečné a účinné. V európskych krajinách bolo dôležitým krokom zavedenie povinného výskumného pediatrického plánu (PPP) vo všetkých vekových kategóriách so zriadením pediatrického výboru (PDCO) pôsobiaceho v EMA. Cieľom tohto výskumného programu bolo získanie údajov potrebných na stanovenie podmienok, za ktorých možno liek povoliť na liečbu detskej populácie. Farmaceutické spoločnosti sú už teraz povinné predkladať PPP nových indikácií, nových spôsobov podávania, alebo nových liekových foriem patentovaných liekov, alebo sa zamerať na vývoj nových liekov určených pre túto skupinu pacientov. Ak po realizácii potrebných štúdií sú poskytnuté informácie v súlade s PPP, spoločnosť je odmenená 6-mesačným predĺžením dodatkového ochranného osvedčenia (SPC).

Taktiež sa podporuje **výskum liečiv**, ktoré sa už v praxi u detí používajú aj napriek tomu, že nie sú pre ne registrované. Prístup USA k liekom určeným na pediatrické použitie je flexibilnejší. Ak je liek „*off label*“ používaný dlhšiu dobu, americké úrady povolia jeho použitie k pediatrickej praxi na základe počtu liečených detí, údajov o jeho účinnosti a bezpečnosti, doby užívania lieku, ako aj údajov o bezpečnosti získaných u dospeléj populácie.

Vývoj liečiv určených pre detského pacienta je spojený s mnohými metodologickými, etickými a legislatívnymi požiadavkami pre realizáciu klinických štúdií, vyžadujúcich si vysoké náklady na vývoj nových liečiv. V priebehu realizácií

**farmakokinetických štúdií** je často potrebné používať invazívne metódy odberu biologických vzoriek. Jednou z najčastejších je venepunkcia, ktorá je mnohokrát príčinou psychickej a fyzickej bolesti dieťaťa. Jej opakovaná realizácia zvyšuje riziko infekcie. U predčasne narodených novorodencov môže byť opakovaný odber krvných vzoriek príčinou kritickej redukcie objemu cirkulácie, vyžadujúcej si transfúziu krvi, keďže celkový objem krvi u 500 g novorodenca narodeného v 23. t.t. predstavuje len 42 ml, zatiaľ čo u dospelého 5000 ml. EMA odporúča u novorodencov odoberať menej ako 3 % celkového objemu krvi v období 4 týždňov, zatiaľ čo objem jednotlivkej krvnej vzorky by nemal presiahnuť 1 % celkového krvného objemu. Použitie mikroanalytických techník a populačných farmakokinetických metód by mohlo pomôcť s redukciou počtu krvných odberov a celkového objemu krvi.

Farmakokinetické štúdie kvantifikujúce v čase koncentráciu liečiv v telesných tekutinách sú najmä u najmladších vekových kategóriách jednoduchšie realizovateľné ako **farmakodynamické klinické štúdie**. Tie sa stretávajú s častým problémom hodnotenia subjektívnych parametrov pacienta, ako napr. bolesti dieťaťa vyžadujúceho si odlišné hodnotiace metodiky.

Aj keď výskum v pediatrii je výrazne obmedzený, snaží sa prispôbovať lieky požiadavkám detského pacienta.

## 2. Farmakológia detského veku

Aplikácia farmakokinetických a farmakodynamických vedomostí do pediatrickej praxe musí vychádzať zo skutočnosti, že **detský organizmus** sa neustále **vyvíja** od novorodenca až po adolescenta. Preto anatomické, fyziologické a biochemické zmeny, ktoré sa začínajú hneď po narodení, ovplyvňujú farmakokinetiku, farmakodynamiku a tým biologickú dostupnosť liečiv.

Významné **farmakokinetické rozdiely** sa týkajú pH žalúdka, rýchlosti vyprázdňovania žalúdka, permeability sliznice GITu, veľkosti resorpčnej plochy. Odlišnosti boli potvrdené aj v metabolizme liečiv, expresii transportérov, funkcii pankreasu, produkcii žlče, ako aj funkcii obličiek, čím dochádza ku zmenám v eliminácii liečiva.

Najväčšie zmeny boli potvrdené v prvých 12. – 18. mesiacoch, období charakteristickým pre dozrievanie funkcií jednotlivých orgánov. U starších detí sa farmakokinetické parametre blížia hodnotám dospelých.

**Zmeny** v hlavných farmakokinetických faktoroch, absorpcii, distribúcii, metabolizme a exkrécii liečiv sa odrážajú nielen v samotnej **dávke**, ale aj **dávkovacích intervaloch**, potrebných na dosiahnutie terapeutických koncentrácií lieku u detských pacientov. Od narodenia do obdobia dospelosti sa v priemere 20-násobne zväčší povrch tela a zvýši telesná hmotnosť, pričom v priebehu detského veku dochádza až k 100-násobným rozdielom v dávkovaní liečiv. Situácia sa môže ešte zvýrazniť u predčasne narodených novorodencov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 500 g. Nelineárny priebeh maturácie si môže v istých vekových obdobiach dieťaťa vyžadovať nižšie, rovnaké alebo vyššie dávkovanie liečiv v závislosti od spôsobu ich metabolizmu a vylučovania.

O **zmenách vo farmakodynamike liečiv**, spojennej s fyziologickou a biologickou odpoveďou organizmu na ich podanie, máme počas vývoja dieťaťa dostupných

podstatne menej údajov. Deti môžu mať **odlišnú** nielen **terapeutickú odpoveď** na podané liečivo, ale aj **iné spektrum nežiaducich účinkov**.

## 2.1. Absorpcia liečiv

**Absorpcia** je transport liečiva z miesta podania do systémovej cirkulácie. Jej rýchlosť a účinnosť je **závislá od spôsobu podania**. V prípade intravenózneho (IV) podania sa liečivo dostáva priamo do krvného obehu, môžeme hovoriť o tzv. „úplnej absorpcii liečiva“. Na druhej strane, aby liečivo, podané extravaskulárne bolo absorbované, musí prekonať chemické, fyzikálne, mechanické, ako aj biologické bariéry. Množstvo liečiva, ktoré dosiahne systémovú cirkuláciu z rôznych miest aplikácie, v rôznych liekových formách, tak určuje jeho biologickú dostupnosť.

**Biologická dostupnosť** je určovaná z pomeru AUC (plocha pod plazmatickou krivkou, ktorá predstavuje koncentráciu liečiva v systémovej cirkulácii ako funkciu času) pre perorálne podanie a AUC pre intravenózne podanie rovnakej dávky liečiva.

Rozsah absorpcie liečiva z miesta podania je vyjadrený niektorými farmakokinetickými parametrami: maximálnou koncentráciou liečiva v krvi ( $C_{\max}$ ), časom potrebným na dosiahnutie  $C_{\max}$  ( $t_{\max}$ ) a biologickou dostupnosťou liečiva.

### 2.1.1. Perorálne podanie

Perorálne podanie je najčastejším spôsobom aplikácie liekov v detskom veku. Vývojové zmeny v absorpcii liekov gastrointestinálnym traktom (GIT), ktoré nastávajú po narodení, môžu ovplyvniť rýchlosť a rozsah biologickej dostupnosti liekov. Taktiež za patologických okolností v dôsledku hypoxických zmien, hypoperfúzie tkaniva dochádza k redukcii absorpcie perorálne podávaných liekov.

Vo všeobecnosti **resorpcia liečiva cez epitel GITu** sa uskutočňuje pasívnou difúziou alebo aktívnym transportom.

**Pasívna difúzia** je pohyb liečiva z oblastí vyššej do oblastí jeho nižšej koncentrácie (Fickov zákon). Podlieha jej väčšina perorálne podávaných liečiv.

Lipofilné liečivá ľahko prechádzajú cez biologické membrány z dôvodu ich rozpustnosti v lipidovej dvojvrstve apikálnej a bazolaterálnej membrány. Je to tzv. pasívny transcelulárny transport.

Polárne hydrofilné liečivá prechádzajú cez biologické membrány paracelulárnym mechanizmom prostredníctvom iónových kanálov alebo pórov.

Ostatné liečivá môžu vstupovať do buniek pomocou špeciálnych transmembránových proteínov (transportérov a iónových kanálov), ktoré umožňujú prechod veľkých molekúl. Ide o tzv. facilitovanú difúziu, ktorá si nevyžaduje energiu, môže byť saturovaná, ako aj inhibovaná.

**Aktívny transport** je špeciálnym typom prenosu liečiva cez biologické membrány spojený s úlohou špecifických transportných proteínov, vyžadujúcich si energiu, ktorú získavajú v priebehu hydrolýzy adenosíntrifosfátu (ATP). Umožňuje transport liečiva aj proti koncentračnému gradientu.

Pinocytóza, ktorá znamená invagináciu (vchlípenie) a oddelenie časti bunkovej membrány s vytvorením malých vezikúl vo vnútri bunky, zabezpečuje transport len veľkých molekúl. Napríklad vitamín B12 je transportovaný cez stenu čreva endocytózou.

#### **2.1.1.1. Faktory ovplyvňujúce absorpciu perorálnych liekov v detskom veku**

Vstrebávanie liekov, určených na perorálne použitie, je závislé nielen od faktorov pacienta, ale aj od fyzikálno-chemických vlastností samotného lieku (Tab. 1).

**Tab. 1 Faktory ovplyvňujúce absorpciu perorálnych liekov v detskom veku**

<b>Fyzikálno-chemické faktory lieku</b>
Zloženie lieku <ul style="list-style-type: none"><li>• Dezintegrácia (rozpadnutie) tabliet alebo iných tuhých liekových foriem</li><li>• Disolúcia (rozpustenie) v žalúdočnej tekutine alebo tekutinách tenkého čreva</li><li>• Uvoľnenie účinnej látky z liekových foriem s postupným uvoľňovaním</li></ul>
Molekulová hmotnosť
pKa/disociačná konštanta lieku
Lipofilita lieku (rozpustnosť v tukoch)
<b>Faktory pacienta</b>
Všeobecné <ul style="list-style-type: none"><li>• Veľkosť resorpčnej plochy</li></ul>
Gastrointestinálne <ul style="list-style-type: none"><li>• pH žalúdka a duodena</li><li>• obsah a rýchlosť vyprázdňovania žalúdka</li><li>• množstvo žlčových kyselín</li><li>• kolonizácia hrubého čreva baktériami</li><li>• prítomnosť ochorenia (napr. sy. krátkeho čreva, biliárna atrezia...)</li></ul>

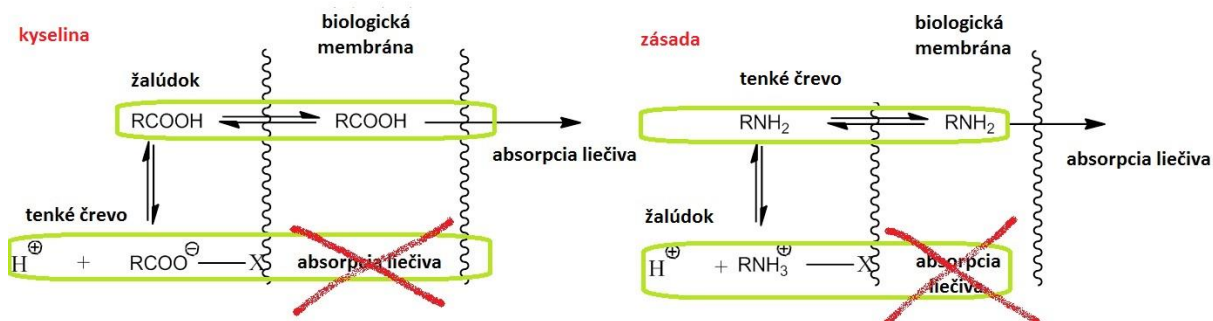
#### **2.1.1.1.1. Žalúdočné pH**

Množstvo žalúdočných štiav v detskom veku je za normálnych okolností nízke (18 – 54 ml) v porovnaní s kapacitou žalúdka u novorodencov (10 – 100 ml), dojčiat a batoliat (90 – 500 ml), ako aj starších detí (750 – 960 ml) a adolescentov (1500 ml).

Pri narodení je pH žalúdka prakticky neutrálne, v rozmedzí 6 – 8, z dôvodu prítomnosti plodovej vody. Jeho pokles v priebehu prvých 24 hodín na 1,5 – 3 je nasledovaný opätovným návratom pH na neutrálne hodnoty na 20. – 30. deň veku dieťaťa a pretrváva počas nasledujúcich 20 – 30 mesiacov z dôvodu nezrelosti parietálnych buniek zodpovedných za sekréciu žalúdočnej kyseliny. V 3 rokoch dieťaťa, v dôsledku postupného poklesu, dosahuje pH žalúdka hodnoty dospelých. Spomenuté zmeny neboli dokázané u predčasne narodených jedincov, ktorí majú málo, ev. nemajú žalúdočnú kyselinu počas prvých 14 dní života, čím nedochádza k prechodnému poklesu pH na kyslé hodnoty.



Zmena **pH žalúdka môže ovplyvniť ionizáciu a stabilitu liečiv**. Väčšina z nich pôsobí ako slabá kyselina alebo slabá zásada. Ich sila (schopnosť protóny odovzdávať alebo prijímať) je daná hodnotou disociačnej konštanty pKa pre kyseliny a zásady.



**Obr. 1 Liečivo ako kyselina; liečivo ako zásada**

Kyseliny ako neionizované formy substancií sú donormi protónov, zatiaľ čo bázické zlúčeniny, ktorých protónovaná forma je ionizovaná, sú schopné protóny prijímať. Stupeň ionizácie liečiva môžeme vyjadriť ionizačným koeficientom, pri ktorom 50 % liečiva je ionizované a 50 % neionizované pri danom pH. Slabé kyseliny a zásady sa vyskytujú čiastočne v ionizovanej, ako aj neionizovanej forme súčasne. Ionizovaná frakcia liečiva má svoj náboj, prostredníctvom ktorého priťahuje molekuly vody a vytvára veľké komplexy neschopné prechádzať cez membrány z dôvodu nízkej lipofility. Preto sa liečivá lepšie resorbujú v neionizovanej forme. V kyslom prostredí sa nachádza veľa protónov a väčšie množstvo kyslých liečiv je neionizovaných, čím sa zvyšuje ich absorpcia z oblasti nízkeho pH žalúdka. Naopak, zásady sa v kyslom prostredí ionizujú, čím je ich vstrebávanie znížené (Obr. 1, Obr. 2).

↓ pH	- ↓ disociácia kyselín - ↑ resorpcia
	- ↑ disociácia zásad - ↓ resorpcia
↑ pH	- ↓ disociácia zásad - ↑ resorpcia
	- ↑ disociácia kyselín - ↓ resorpcia

**Obr. 2 Zmeny pH a absorpcie liečiv**

#### 2.1.1.1.2. Vyprázdňovanie žalúdka

Väčšina liekov, ktoré sú podávané perorálne, sa resorbuje v tenkom čreve, najmä dvanástniku. Ich resorpcia môže byť ovplyvnená **rýchlosťou vyprázdňovania žalúdka**. U dospelých prebieha vyprázdňovanie žalúdka v 2 fázach. Po prvej, rýchlej fáze, ktorá trvá približne 10 – 20 minút, nasleduje exponenciálne pomalšia fáza. U dojčiat je v priebehu prvých 6 mesiacov vyprázdňovanie žalúdka veľmi variabilné. Závisí to od gestačného a postnatálneho veku dojčťa, ako aj od charakteru prijímanej potravy. Výsledky niektorých prierezových štúdií ukázali, že rýchlosť vyprázdňovania žalúdka u detí vo veku 0 – 5 rokov je spomalená v porovnaní so staršími deťmi a adolescentmi. U dojčiat, narodených predčasne, je vyprázdňovanie pomalé a lineárne. Evakuácia žalúdočného obsahu dieťaťa kŕmeného mliečnou výživou trvá približne 2 – 3 hodiny. Umelá výživa predlžuje túto dobu na 3 – 4 hodiny. Prítomnosť bielkovín a tukov v potrave vyprázdňovanie žalúdka predlžuje, čím môže oneskoriť nástup účinku niektorých liečiv. Na druhej strane distenzia žalúdočnej steny zapríčinená tuhou alebo tekutou stravou stimuluje peristaltiku a urýchľuje vyprázdňovanie žalúdka, ktoré je rýchlejšie v prípade požitia tekutín. Preto v prípade potreby dosiahnutia rýchlejšieho nástupu účinku liečiva dostupného v tabletovej alebo tekutej (suspenzia) liekovej forme, s výnimkou akútnych život ohrozujúcich situácií, je vhodnejšia orálna suspenzia. V dôsledku zníženej motorickej aktivity žalúdka (frekvencia peristaltických sťahov a rýchlosť ich šírenia) je oneskorená, v niektorých prípadoch aj neúplná resorpcia perorálne podávaných liekov, napr. amoxicilínu a rifampicínu u novorodencov a malých dojčiat.

Vychádzajúc z predchádzajúcich skutočností u novorodencov v dôsledku vyššieho pH žalúdka, ako aj spomalenej rýchlosti vyprázdňovania žalúdka, sa mení resorpcia niektorých liečiv:

- liečivá, ktoré sú úplne alebo čiastočne inaktivované žalúdočnou šťavou (ampicilín, amoxicilín, erytromycín), sú u novorodencov a dojčiat lepšie resorbované po perorálnom podaní zo žalúdka,

- slabé organické kyseliny (fenytoín, fenobarbital) majú resorpciu zo žalúdka redukovanú (cca 75 % v porovnaní s dospelými).

#### 2.1.1.1.3. Intestinálny trakt

Absorpcia a metabolizmus liečiv v tráviacom trakte sú pod kontrolou niekoľkých faktorov: koncentrácie liečiva v luméne čreva, permeability liečiva cez črevnú sliznicu, činnosti transportných proteínov, schopnosti väzby na bielkoviny, prekrvenia črevnej steny a aktivity tráviacich enzýmov. Anatómia a fyziológia tráviaceho traktu spolu s fyzikálno-chemickými vlastnosťami molekuly liečiva a typom použitej liekovej formy určujú rozsah a množstvo resorbovaného množstva liečiva z luménu čreva.

**Tenké črevo** zostáva hlavným miestom vstrebávania liečiv z dôvodu veľkého resorpčného povrchu v porovnaní so žalúdkom. Hodnota pH tenkého čreva je alkalická. S dĺžkou tenkého čreva dochádza postupne k jej zvyšovaniu zo 6 na 7,5. Tieto hodnoty sú približne rovnaké v porovnaní s dospelými, aj keď chýbajú literárne údaje o pH hodnote tenkého čreva u detí mladších ako 2 roky. Kyslé pH v luméne duodena vedie k zvýšenej produkcii sekretínu, ktorý stimuluje sekréciu vody a bikarbonátov ( $\text{NaHCO}_3$ ) z pankreasu. Žalúdočné kyseliny sú prítomnosťou bikarbonátov, produkovaných pankreasom a vylučovaných do duodena, neutralizované.

Narodenie je obdobím dramatických zmien v spôsobe dodávky nutrientov. Pôvodne bola výživa dieťaťa *in utero* zabezpečovaná prostredníctvom pupočníka z placenty. Narodením, po prerušení pupočníka, dieťa získava výživu kŕmením priamo cez tráviaci trakt, ktorý sa tak dostáva do kontaktu s kvalitatívne odlišným zložením prijímanej stravy v porovnaní s plodovou vodou, ktorú prehlta *in utero*.

**Trávenie v tenkom čreve** novorodenca sa uskutočňuje intraluminálne a intracelulárne.

Na **intraluminálnom trávení** črevného obsahu sa podieľajú enzýmy pankreasu a tenkého čreva, ku ktorým patria peptidázy a esterázy spolu s jednotlivými komponentmi žlče. **Účinkom peptidáz sa výrazne znižuje biologická dostupnosť** napr. **inzulínu, kalcitonínu, tyreoliberínu, fenylalanínu a glycínu.**

Z **pankreatických enzýmov** sú u dojčiat zastúpené: (1) amylolytické ( $\alpha$ -amyláza), (2) proteolytické (trypsín, chymotrypsín a elastáza a (3) lipolytické (PTL, BSDL, PLRP2 a fosfolipáza A2) enzýmy. Hlavným hormónom zodpovedným za ich vyplavenie, ako aj kontrakciu žlčníka, je cholecystokinín (CCK) produkovaný endokrinnými bunkami sliznice hornej časti tenkého čreva v prítomnosti mastných kyselín a aminokyselín.

Zásoby **žlčových kyselín**, produkovaných pečeňou a umožňujúcich emulgifikáciu tukov, sú v novorodeneckom veku nízke. Príčinou je ich znížená produkcia a sekrécia do žlčových kanálikov závislá od špecifických transportérov, ako aj enterohepatálneho obehu. Z kyselín prevažuje kyselina taurocholová, zatiaľ čo u dospelých kyselina glykocholová. Je známe, že účinok **liečiv podliehajúcich enterohepatálnej cirkulácii** (napr. erytromycín, chloramfenikol, tetracyklíny, rifampicín, digoxín, tyroxín, morfín) sa za normálnych okolností predlžuje, čo však neplatí pre spomínané vekové obdobie. V novorodeneckom období je znížená resorpcia **vitamínov rozpustných v tukoch** (vitamín A, D, E, K) závislá na prítomnosti žlčových kyselín. Predčasne narodení novorodenci majú vyššie požiadavky na substitúciu vitamínmi následkom nízkych telesných zásob, nižšej absorpcie a nezrelosti transportných enzýmov. Dávkovanie je výrazne ovplyvnené spôsobom výživy. Deti plne dojčené si z dôvodu nízkej koncentrácie vitamínov v materskom mlieku vyžadujú vyššie dávkovanie v porovnaní s deťmi kŕmenými fortifikovanou formulou. Vyšší príjem v tukoch rozpustných vitamínov sa vyžaduje tiež u novorodencov s konjugovanou hyperbilirubinémiou v dôsledku možnej malabsorpcie tukov. Problémom môže byť aj znížená biologická dostupnosť orálne podávaných vitamínov rozpustných v tukoch v rámci substitučnej liečby cystickej fibrózy, alebo biliárnej atrózie spojennej s perzistentnou cholestázou. V týchto prípadoch perorálny spôsob podávania vyšších dávok vitamínov A, D, E, K môže byť neefektívny a vyžaduje si zvolenie alternatívnej formy aplikácie, napr. intramuskulárnej (IM), alebo zmenu na

liekovú formu lepšie rozpustnú vo vode (napr. TPGS- tokoferol polyetylénglykol 1000 sukcinát). Na druhej strane, pri substitučnej liečbe vitamínmi rozpustnými v tukoch treba myslieť aj na vyššie riziko toxicity v porovnaní s vitamínmi rozpustnými vo vode (vitamín B, C) z dôvodu vytvárania telesných zásob. **Znížená solubilita** môže preto prispievať k **redukcii biologickej dostupnosti lipofilných liečiv**.

**Trávenie tukov** u novorodencov a dojčiat, o ktorom máme najviac informácií, je zabezpečené účinkom gastrickej lipázy (GL), karboxyl-esterázovej lipázy (BSDL) a proteín 2 pankreatickej lipázy (PLRP2). GL je aktívna pri rôznom pH, dokonca je odolná aj voči jeho nízkym hodnotám. Optimálne pH pre jej aktivitu je v rozmedzí 5,4 – 5,8, čím sú vytvorené jej vhodné podmienky najmä v novorodeneckom období. Zabezpečuje trávenie 10 – 30 % triacylglycerolov (TAG) prítomných v potrave dospelých, avšak až 60 % diétnych TAG v dojčenskom veku. Vzorky stolice novorodencov potvrdili neúplnú resorpciu tukov prijímaných v strave závislú od gestačného, postnatálneho veku a charakteru prijímaných tukov.

Prítomnosť tukov a glukózy vyplavením gastrického inhibičného peptidu (GIP) inhibuje motilitu a sekréciu žalúdka a potencuje vyplavenie inzulínu v odpovedi na hyperglykémiu.

Črevná sliznica je u novorodencov tenšia, svalovina tenkého čreva je slabo vyvinutá, počet klkov povrchu sliznice je taktiež redukovaný. Vývoj črevnej steny pokračuje až do veku 3 – 5 rokov života dieťaťa. Veľkosť resorpčnej plochy tenkého čreva sa zvyšuje z približne 3320 cm<sup>2</sup> u dojčiat na 17 700 cm<sup>2</sup> u dospelých.

Resorpcia liečiva môže byť okrem fyzikálno-chemických a mechanických vplyvov ovplyvnená aj **enzýmami**, ktoré katalyzujú **I. a II. fázu metabolizmu liečiva v stene čreva**. Ide najmä o enzýmy z rodiny cytochrómu P450, CYP1A1 a CYP3A4. Údaje o ich expresii v pediatrickej populácii sú limitované. Niektorí autori demonštrujú zvyšovanie **expresie a aktivity CYP3A** v bioptických vzorkách **sliznice duodena** so zvyšovaním veku dieťaťa, čím liečivá podliehajú **redukovanému presystémovému metabolizmu a tým zvýšenej biologickej dostupnosti**.

Liečivo resorbované z luménu čreva do mezenterických kapilár môže v priebehu tohto procesu podliehať aj **metabolickej transformácii v II. fáze konjugáčnych reakcií** účinkom UDP-glukuronyltransferáz a sulfottransferáz, ktoré sa primárne nachádzajú v enterocytoch GITu. Dokazujú to aj výsledky distálnych duodenálnych biopsií detí vo veku menej ako 5 rokov, ktoré poukazujú na vysokú schopnosť konjugácie antineoplasticky pôsobiaceho busulfanu. Vo všeobecnosti **konjugované metabolity** sú **inaktívne formy liečiva**. V klinickej praxi to znamená, že liečivá, ktoré podliehajú intestinálnej klírens prostredníctvom konjugácie s glutatiónom si vyžadujú použitie vyšších orálnych dávok, v dôsledku **zníženia až straty ich farmakologického účinku**.

**Transportné proteíny**, exprimované pozdĺž intestinálneho traktu, nemusia len facilitovať (influxné pumpy), ale aj limitovať (effluxné pumpy) absorpciu niektorých liečiv cez epitel GITu. Spomedzi niekoľkých transportérov najviac dostupných informácií máme o **P-glykoproteíne**, ktorý je prítomný v čreve dieťaťa už vo veku 1 mesiaca. Je členom transportných proteínov, ktoré používajú ATP na prenos substrátov (napr. cimetidín, ciprofloxacín, dexametazón, digoxín, erytromycín, fexofenadín, topiramát, chinín, verapamil, risperidón, sertralín, nortriptylín) cez biologické membrány. Konštitutívne je exprimovaný v mnohých tkanivách. Okrem epitelových buniek tenkého čreva sa zúčastňuje eliminácie liečiv obličkami a taktiež je exprimovaný aj v biliárnych kanálikoch a endoteliálnych bunkách mozgových kapilár na úrovni hematoencefalickej bariéry, kde bráni influxu a retencii lipofilných látok. Jeho poškodenie alebo nezrelosť funkcie vedie k zvýšenému riziku kernikteru u novorodencov (hyperbilirubinemická encefalopatia), keďže bilirubín je jeho endogénnym substrátom. Liečivá, ktoré sú transportované cez epitel GITu prostredníctvom **intestinálneho peptidového transportéra (PEPT1)**, môžu na jeho úrovni súťažiť s mliečnymi peptidmi. Preto u dojčiat, vyžadujúcich si mliečnu diétu s vysokou frekvenciou podávania, môže dôjsť k **liekovo-nutričným interakciám**.

Čas, za ktorý prejde liečivo luménom tráviaceho traktu je u mladších dojčiat kratší (cca 8 hodín), výsledkom čoho môže dôjsť k redukcii resorbovaného množstva liečiva, najmä v prípade slabo rozpustných foriem alebo liečiv s postupným uvoľňovaním (napr. teofylín), ktoré sa uvoľňujú v priebehu napr. 12 hodín. **Liečivá s postupným**

**uvolňovaním** sa tak stávajú **nevhodnou liekovou formou pre novorodenecký a mladší dojčenecký vek.**

Niektoré farmakokinetické štúdie, týkajúce sa resorpcie liečiv (napr. fenobarbital, sulfonamidy a digoxín), ako aj nutričných makromolekúl (napr. arabinóza, xylóza), potvrdzujú skutočnosť, že obidva procesy pasívneho aj aktívneho transportu plne dozrievajú u dojčiat vo veku 4 mesiacov. Avšak výsledky štúdií venovaných rýchlosti resorpcie látok sa rôznia. Kým závery niektorých vykazujú nelineárny vzťah v závislosti od veku dieťaťa so spomalením vstrebávania u novorodencov a dojčiat v porovnaní s deťmi predškolského veku, iné štúdie sledujúce efekt črevnej motility na resorpciu D(+)-xylózy použitím metoklopramidu ukázali, že rýchlosť resorpcie zostáva v závislosti od veku konštantná. Preto výsledky spomenutých štúdií naznačujú, že okrem pravdepodobne spomaleného vyprázdňovania žalúdka, ako aj spomalenej peristaltiky čriev sa na zmenách v resorpcii liečiv podávaných perorálne uplatňujú aj iné faktory.

**Resorpcia enterálne** podávaných **liečiv** môže byť oneskorená a znížená u detí so **zníženou perfúziou GITu** (kriticky chorí jedinci, deti v šoku alebo s kongestívnym srdcovým zlyhávaním), so **znížením funkcie GITu** (v pooperačnom období, predčasne narodení jedinci) alebo s **gastroezofageálnym refluxom**. Taktiež lieky používané u detí na **jednotkách intenzívnej starostlivosti (JIS)** môžu ovplyvniť resorpciu liečiv podávaných perorálne. Anticholinergiká môžu predĺžiť čas vyprázdňovania žalúdka a oneskoriť tým resorpciu liečiva, metoklopramid naopak môže resorpciu urýchliť. Lieky, ktoré zvyšujú pH žalúdka, antacidá, blokátory  $H_2$  receptorov (napr. cimetidín, ranitidín) a inhibítory protónovej pumpy (napr. omeprazol) môžu tiež ovplyvniť resorpciu liečiv. Bola dokázaná znížená resorpcia orálneho ketokonazolu vyžadujúceho si kyslé pH pri súčasnom užívaní spomínaných preparátov. Z ďalších liekov, napr.  $\beta$ -blokátory, môžu redukovať hepatálnu cirkuláciu a zvýšiť orálnu biologickú dostupnosť liečiv, podliehajúcich prvému prechodu pečeňou. Dlhodobé kŕmenie nazogastrickou (NSG) sondou môže redukovať enterálnu resorpciu fenytoínu, karbamazepínu, hydralazínu, levotyroxínu a warfarínu. V dôsledku liekovo-nutričnej interakcie je preto nutný monitoring plazmatických koncentrácií liečiv u detských pacientov dlhodobo kŕmených NSG sondou. Eventuálne sa odporúča

kŕmenie NSG sondou 2 hodiny pred alebo 2 hodiny po podaní odporúčanej dávky. Ak to nie je možné, treba zvážiť zmenu spôsobu podávania liečiva, napr. IV podanie.

#### 2.1.1.2. Zhrnutie

Fyzikálno-chemické vlastnosti liečiva, ako aj faktory samotného pacienta, ovplyvňujú transport liečiva z miesta podania do systémovej cirkulácie a miesta pôsobenia. Najväčšie zmeny vo farmakokinetike liečiv, spojené s resorpciou liečiv z GITu, sa týkajú **novorodeneckého obdobia**, počas ktorého je **enterálna resorpcia variabilná** z nasledujúcich dôvodov:

- Hlavným mechanizmom resorpcie liečiv je pasívna difúzia neionizovaných molekúl cez lipidovú membránu. Preto **pH v mieste vstrebávania** je **rozhodujúcim** momentom ovplyvňujúcim rozsah resorbovaného množstva liečiva. Novorodenci sú schopní tvoriť žalúdočnú kyselinu. Pri narodení je pH žalúdka 6 – 8, v priebehu niekoľkých hodín dochádza k jeho poklesu, ktorý nebol zaznamenaný u predčasne narodených novorodencov. Preto pH u nich zostáva neutrálne aj v novorodeneckom období. U novorodencov narodených v termíne sa pH vracia k neutrálnym hodnotám 1. mesiac po narodení a pretrváva u všetkých novorodencov počas nasledujúcich 20 – 30 mesiacov z dôvodu nezrelosti parietálnych buniek zodpovedných za sekréciu žalúdočnej kyseliny. V 3 rokoch dieťaťa dosahuje pH žalúdka hodnoty dospelých. Objem, ako aj pH žalúdočných štiav sú variabilné, zatiaľ čo obsah žalúdka a duodena ovplyvňujú rozpustnosť liečiva a menia pomer ionizovanej a neionizovanej frakcie liečiva. Nízke pH vytvára prostredie, v ktorom kyslé liečivá s nízkym pKa sú neionizované a schopné prechádzať cez lipidovú membránu. Naopak, pri zvýšení pH na neutrálne hodnoty sa resorpcia slabých kyselín znižuje. Zmeny v zásobách žlčových kyselín môžu ovplyvniť solubilitu a resorpciu lipofilných liečiv.



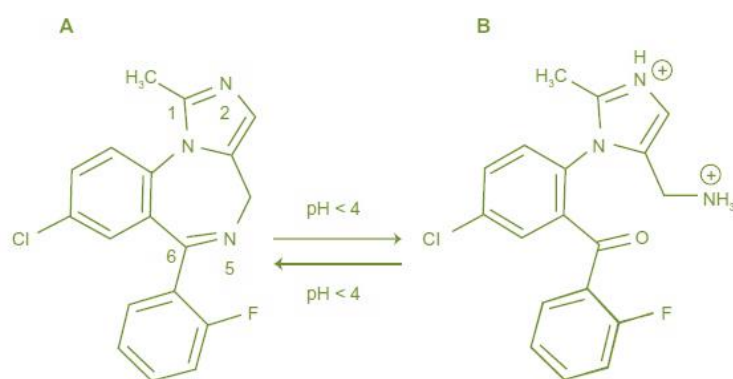
- **Nepravidelná a nepredvídateľná peristaltika hornej časti GITu** prispieva k variabilnej rýchlosti resorpcie liečiva u novorodencov. V prípade spomaleného vyprázdňovania žalúdka je oneskorený prechod liečiva do miesta jeho resorpcie, tenkého čreva. Taktiež bude redukovaná maximálna plazmatická koncentrácia liečiva. Spomalené vyprázdňovanie žalúdka je spojené s nízkym gestačným a postnatálnym vekom, typom prijímanej stravy (vyšší kalorický index, mastné kyseliny s dlhým reťazcom), ako aj prítomnosťou ochorenia (napr. pylorostenóza, kongestívne srdcové zlyhávanie). Materské mlieko a nízko kalorická strava vyprázdňovanie žalúdka urýchľujú.

**Na záver** možno konštatovať, že **resorpcia orálne podávaných liečiv v mladšom detskom veku je nepredvídateľná**, čo je jedným z dôvodov, prečo **sa preferuje parenterálny spôsob aplikácie liečiv (IV) u predčasne narodených novorodencov a novorodencov narodených v termíne**. Smerom od dojčeneckého veku k adolescencii spôsob podávania liečiv závisí od aktuálneho klinického stavu dieťaťa, schopnosti prijímať orálnu liekovú formu, ale tiež od dostupnosti správnej liekovej formy.

### 2.1.2. Bukálne podanie

Bukálna sliznica predstavuje **veľkú resorpčnú plochu** (cca 50 cm<sup>2</sup>) s relatívne poróznym epitelovým povrchom. Je **dobře vaskularizovaná**, preto liečivá podliehajúce pasívnej difúzii cez lipidovú membránu sa dostávajú priamo do systémovej cirkulácie. **Obchádzajúc portálnu cirkuláciu** nepodliehajú efektu prvého prechodu pečeňou. Navyše, vysoká rýchlosť krvného prietoku nie je limitujúcim krokom v ich absorpcii a **nižšia expresia enzýmov** v porovnaní s aktivitou zvyšnej časti GITu vedie k ich nižšej presystémovej eliminácii. Ide o **neinvazívnu metódu** podávania liečiv, čím sa redukuje riziko prenosu infekcie. Keďže je **ľahko aplikovateľná a akceptovaná**, zvyšuje kompliance pacienta.

V klinickej praxi sa výhodne používa **v urgentných situáciach**. Jednou zo skupiny liečiv, ktorá bola študovaná v súvislosti s jej bukálnym podaním, sú benzodiazepíny. Z nich **midazolam**, derivát imidazobenzodiazepínov (8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepín), je špecifický v tom, že jeho lipofilita a hydrofilita sú závislé od pH (Obr. 3). Voľná báza midazolamu je látka lipofilná so slabou rozpustnosťou vo vode. Bázický dusík v pozícii 2 systému imidazobenzodiazepínového kruhu umožňuje účinnej zložke midazolamu vytvárať s kyselinami hydrochloridové soli. Tie tvoria stabilný roztok vhodný na orálne použitie. Jeho výhodou je aj vysoká afinita pre benzodiazepínový receptor a krátke trvanie účinku v dôsledku prítomnosti metylovej skupiny v pozícii 1 imidazolového kruhu, zodpovednej za rýchly oxidačný metabolizmus pečevnými enzýmami.



**Obr. 3 Lipofilita a hydrofilita midazolamu, 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepínu, v závislosti od pH**

Práve tieto fyzikálno-chemické vlastnosti umožňujú značnú flexibilitu pri výrobe správnej liekovej formy midazolamu, vhodnej na bukálnu podanie v porovnaní s ostatnými benzodiazepínmi (diazepam, lorazepam).

Orálny roztok midazolamu (Buccolam) je schválený EMA na liečbu akútnych epileptických záchvatov u dojčiat, batoliat, detí a adolescentov (od 3 mesiacov veku do < 18 rokov). Je určený len pre rodičov a opatrovateľov dieťaťa, ktorému bola diagnostikovaná epilepsia. Aplikuje sa perorálnou striekačkou do priestoru medzi

ďasno a líce (Obr. 4). Ak je to potrebné, napr. v prípade menších detí alebo pri potrebe aplikácie väčšieho objemu liečiva, je možné prvú polovicu podať na jednu stranu a druhú polovicu na druhú stranu úst. Liečba dojčiat vo veku 3 – 6 mesiacov sa má uskutočniť len pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka, vzhľadom k zvýšenému riziku depresie dýchania. Taktiež je treba mať na pamäti riziko aspirácie. Aj keď injekčný roztok midazolamu nie je v Slovenskej republike štandardne určený na bukové podanie, kolektív predných českých a slovenských epileptológov uvádza tento spôsob podania midazolamu ako jednu z alternatív použitej počas tonicko-klonických kŕčov, alebo prolongovaného epileptického záchvatu v pediatrii.



**Obr. 4** Bukálne podávanie midazolamu (Buccolam 10 mg; 7,5 mg; 5 mg; 2,5 mg) (upravené podľa <http://elneuropediatra.es/tratamiento-de-las-convulsiones-con-buccolam/>)

Po orálnej aplikácii sa midazolam veľmi rýchlo vstrebáva. Maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje u detí v priebehu 30 minút. Jeho biologická dostupnosť bola odhadovaná na 87 % u detí s ťažkou formou malárie a epileptickými záchvatmi.

**Tab. 2** Odporúčania pre dávkovanie bukového midazolamu v závislosti od veku dieťaťa (upravené podľa Anderson M., 2013)

Vek dieťaťa	Odporúčaná dávka
3 mesiace – 1 rok	2,5 mg
1 rok – 5 rokov	5 mg
5 – 10 rokov	7,5 mg
10 – 18 rokov	10 mg

### 2.1.3. Sublinguálne podanie

Dysfágia, alebo problémy s prehĺtaním sú častým problémom mnohých vekových skupín, nevynímajúc ani detskú populáciu, pacientov s mentálnou retardáciou, nespolupracujúcich pacientov, pacientov s nauzeou a pacientov, ktorí majú redukovaný orálny príjem tekutín. Preto sublinguálny spôsob podávania liečiv je u nich možnosťou voľby.

Pri sublinguálnom podávaní vkladáme liečivo pod jazyk, medzi spodinu ústnej dutiny a ventrálny povrch jazyka. Liečivo sa po rozpustení v malom objeme slín, ktoré sú dostatočné na jeho dezintegráciu, rýchlo vstrebáva procesom pasívnej difúzie.

Z anatomického hľadiska je resorbované retikulárnym žilovým systémom cez v. facialis, v. jugularis interna a v. brachiocephalica priamo do systémovej cirkulácie. Keďže hrúbka sliznice v sublinguálnej oblasti (100 – 200  $\mu\text{m}$ ) je najnižšia v porovnaní s bukálnou (200  $\mu\text{m}$ ), gingiválnou (250  $\mu\text{m}$ ) alebo sliznicou podnebia ústnej dutiny (500 – 600  $\mu\text{m}$ ), sublinguálna oblasť ústnej dutiny má vysokú permeabilitu. Prispieva k tomu aj bohaté krvné zásobenie. Rýchlosť resorpcie je 3 – 10-násobne vyššia ako pri perorálnej aplikácii.

Na **rýchlosť resorpcie** okrem permeability a bohatého krvného zásobenia vplyvajú aj fyzikálno-chemické vlastnosti podaného liečiva, ako aj hodnota lokálneho pH. Kyslé prostredie stimuluje činnosť slinných žliaz (príušná žľaza, submandibulárne a sublinguálne slinné žľazy), sprevádzanú vazodilatáciou a zvýšenou absorpciou liečiv. Výsledkom môže byť ochrana skloviny pred pôsobením kyselín neutralizáciou prostredia v prítomnosti slín. V alkalickom prostredí sa vstrebávanie liečiv naopak znižuje. V ústach je mukózna membrána pokrytá skvamóznym epitelom obsahujúcim mukózne žliazky. V dôsledku spomenutých faktorov predpokladáme rýchly nástup účinku liečiva, ale krátku dobu jeho trvania. Bunky epitelu a epidermis ústnej dutiny sú schopné absorbovať liečivo aj procesom endocytózy. Ide najmä o väčšie molekuly.

K liečivám, ktoré je vo všeobecnosti možné podať sublinguálnou cestou, patria **kardiovaskulárne lieky** (**antianginózna terapia**- nitrity, nitráty, **antihypertenzíva**-nifedipín), **analgetiká**- morfín, **bronchodilatanciá**- fenoterol, **steroidy**- estradiol, **peptidy**- oxytocín, **antihistaminiká** (desloratadín), **niektoré barbituráty** a **enzýmy**. Vo vývoji je aj sublinguálne podávanie **vitamínov, minerálov a výživy**. Existuje dôkaz úspešného sublinguálneho podávania vitamínu B12 (kobalamín) deťom s malabsorpciou vitamínu B12 a syndrómom krátkeho čreva. Ide o alternatívne podávanie liečiv pacientom, odmietajúcich ich parenterálnu aplikáciu, napr. v prípade hnačky, vracania a neschopnosti orálneho príjmu, ale aj z dôvodu lokálnej bolestivosti po IM injekcii, zvýšeného rizika krvácania pri hematologických ochoreniach a u astenických pacientov.

**Výhodou** tohto spôsobu podávania je ochrana pred expozíciou enzýmom GITu a redukcia presystémovej eliminácie liečiva na úrovni pečene. Výhodné môže byť pre deti s celiakiou, syndrómom dráždivého čreva, dyspepsiou a vredovým ochorením žalúdka, napr. v dôsledku infekcie *Helicobacter pylori*, liečby nesteroidnými antiflogistikami (NSAID), stresu, pasívneho fajčenia a pozitívnej rodinnej anamnézy.

Pri výrobe sublinguálnych liečiv sa zohľadňujú nasledujúce skutočnosti: príjemná chuť (nie horká), nižšie dávkovanie (< 20 mg), nízka molekulová hmotnosť, stabilita vo vode a slinách, čiastočne neionizovaná forma pri pH ústnej dutiny. Často ide o liečivá podliehajúce prvému prechodu pečeňou.

Aby došlo k úplnej resorpcii liečiva pasívnou difúziou po sublinguálnom podaní, lipofilita liečiva musí byť vyššia ako pri resorpcii z GITu. Navyše, liečivo musí byť rozpustné aj v slinách ústnej dutiny, ktorých pH hodnota 6 udržiava liečivá v neionizovanej forme a uľahčuje ich vstrebávanie. Optimálna  $pK_a$  pre sublinguálne vstrebávanie kyselín je > 2, pre zásady < 10, rozdeľovací koeficient látky v systéme olej/voda v rozmedzí 40 – 2000.

**Výhody sublinguálneho podávania** liečiv môžeme zhrnúť nasledovne:

- Relatívne **rýchly nástup účinku**
- **Možnosť prerušenia** liečby v prípade dosiahnutia požadovaného účinku
- **Obchádzanie** efektu prvého prechodu **pečeňou**
- **Ochrana pred** vplyvom **pH** a účinkom tráviacich **enzýmov**
- Zlepšenie **kompliance** pacienta (odstránenie bolesti spojenej s injekciou)
- **Pohodlný** spôsob podávania
- **Nízka dávka** liečiva poskytuje **vysokú účinnosť** (obchádzanie pečene) a **redukuje riziko nežiaducich účinkov**
- Veľká kontaktná plocha umožňuje rýchlu a rozsiahlu resorpciu liečiva
- Možnosť použitia **v urgentnej medicíne** z dôvodu rýchleho nástupu účinku
- Rýchla resorpcia s dosiahnutím **vyšších plazmatických hladín** liečiva v dôsledku bohatého krvného zásobenia
- Rýchle rozpustenie a dezintegrácia liečiva v ústnej dutine **bez potreby podania vody alebo žuvania**

Treba však spomenúť aj niektoré **nevýhody sublinguálneho podávania** liečiv:

- Nevhodnosť pre dlhodobé podávanie (interferencia s jedením, pitím a rozprávaním)
- Nevhodné pre liečivá s postupným uvoľňovaním
- Nespolupráca pacienta, bezvedomie
- Fajčenie (adolescenti) v dôsledku vazokonstrikcie a zníženej resorpcie liečiva

K najčastejším sublinguálnym **liekovým formám** patria: **tablety, film a spreje**.

#### 2.1.4. Rektálne podanie

Rektálne formy liečiv sú jednými z najstarších farmaceutických dávkovacích liekových foriem. Ich pôvod siaha až do obdobia staroveku. Po prvýkrát bol pojem čapík použitý v Liekopise Lemera v roku 1763. Termín „suppositorium“ pochádza z latinského slova „supponere“, čo znamená „náhrada“. Čapík bol preto pôvodne použitý ako náhrada klyzmy.

**Anatómia** hemoroidálnych žíl u detí sa v ničom nelíši od dospelých. Distálna časť rekta je drénovaná do v. cava inferior prostredníctvom v. rectalis inferior a v. rectalis medium, čím liečivo podané do tejto oblasti čiastočne obchádza pečeň a môže dosiahnuť systémovú cirkuláciu ešte pred prvým prechodom pečeňou. Rektum je dobre drénované aj lymfatickou cirkuláciou, ktorá zvyšuje systémovú resorpciu vysoko lipofilných liečiv. Pri aplikácii čapíka do dolnej časti rekta redukuje transport liečiva cez v. rectalis superior do portálnej cirkulácie a zvyšujeme jeho biologickú dostupnosť. Hodnota pH spomínanej oblasti je neutrálna, pohybuje sa v rozmedzí 7 - 8. Resorpčná plocha, bez črevných klkov a mikroklkov, predstavuje približne 200-400 cm<sup>2</sup>, čo je menej ako v hornej časti GITu, ale viac ako v nazálnej a bukálnej sliznici. Výstelka rekta je tvorená jednovrstvovým cylindrickým epitelom s pohárikovými bunkami, histologicky podobným hornej časti GITu, čím je tiež prispôsobený vstrebávaniu liečiv.

Rektálne sa liečivá podávajú pre ich **lokálny** (napr. liečba hemoroidov), ale aj **systémový účinok**, ako alternatíva orálnemu spôsobu podávania.

**Dôvodov pre rektálny spôsob podávania liečiv** môže byť niekoľko. Obmedzená absorpcia liečiva z hornej časti GITu, nestabilita voči proteolytickému vplyvu enzýmov, vysoké percento liečiva podliehajúceho prvému prechodu pečeňou, dráždenie sliznice žalúdka, ako aj problém prípravy orálnych tuhých liekových foriem obsahujúcich vysokú dávku liečiva. Pre rektálny spôsob podávania liečiv sa rozhodujeme v prípade, že dieťa nie je schopné prehltnúť tabletky alebo kapsuly, v prípade bezvedomia alebo vracania.

Je ideálny v prípade podania jednej pediatrickej dávky denne. Pri potrebe vyššej frekvencie je treba zvážiť benefit/riziko pre pacienta (napr. terapia malárie). Na minimalizáciu frekvencie dávkovania by mali byť čapíky pripravené tak, aby došlo k postupnému uvoľňovaniu liečiva z liekovej formy.

Tento spôsob podávania je vhodný v prípade urgentných alebo život ohrozujúcich situácií mimo nemocničných zariadení.

V USA je **diazepam** jediným FDA odporúčaným liečivom dostupným v rektálnej forme pre ambulantnú včasnú liečbu status epilepticus. Dokonca rektálna forma podávania liečiv bola navrhnutá pre použitie v chudobných, endemických oblastiach malárie. Mnohé vedecké články potvrdzujú jeho vhodnosť použitia v rozvojových krajinách. Navyše, výrobné technologické postupy sú relatívne jednoduché a cena v nich použitých liečiv pomerne nízka.

**Rektálny spôsob podávania** liečiv **nie je**, vzhľadom na nepredvídateľnú absorpciu, **vhodný** pre predčasne narodených novorodencov, ako aj novorodencov narodených v termíne. Navyše, ak plne zvážime benefit a riziko podávania liečiv rektálnym spôsobom, musíme brať do úvahy aj veľké riziko poškodenia krehkej sliznice u predčasne narodených novorodencov, u ktorých v dôsledku traumy môže dôjsť k infekcii a vývoju abscesu. Z podobných dôvodov sa neodporúča podať liečivo rektálne imunokompromitovaným pacientom.

Nie je vhodný u detí s obstipáciou, ktorá je pomerne častým zdravotným problémom. Jej prevalencia sa vo svete pohybuje medzi 0,7 % až 29,6 % u detí rôznej vekovej kategórie. Ďalšou limitáciou rektálneho spôsobu podávania sú hemoroidy a hnačkové ochorenia.

Existuje niekoľko rizikových situácií, spojených so znížením biologickej dostupnosti liečiv, podaných formou čapíkov, napr. prítomnosť stolice v oblasti rekta počas zavádzania čapíka, alebo nekontrolované pohyby čreva po jeho aplikácii. Je



preto potrebné vedieť, že medzi rýchlosťou evakuácie stolice a vekom dieťaťa existuje inverzný vzťah.

U plne dojčených detí je priemerná frekvencia defekácie počas prvých 3 mesiacov skrátená na polovicu. U detí kŕmených umelým mliekom alebo dokrmovaných neboli potvrdené signifikantné zmeny vo frekvencii defekácie. 16 týždňov po narodení je frekvencia defekácie u oboch skupín 2x denne. Od 3 rokov veku dieťaťa frekvencia defekácie varíruje 3x týždenne - 3x denne. 5 až 8-ročné deti mávajú stolicu 1x denne alebo každý druhý deň.

**Tab. 3 Objem čapíkov v závislosti od použitého čapíkového základu alebo pomocných látok** (upravené podľa Jannin V. et al., 2014)

	Hustota (g/cm <sup>3</sup> )	Objem 1g čapíka (cm <sup>3</sup> )	Objem 2g čapíka (cm <sup>3</sup> )
Voda	1,5	3	18
Oleum cacao	3,0	6	71
PEG 400	3,5	7	96
Glycerogelatum gelatinae	4,0	8	126

PEG 400 - polyetylén glykol 400

V prvej polovici 20. storočia bola klasická **hmotnosť čapíka** v niektorých krajinách (Mexiko, Taliansko, Švédsko, Nemecko a USA) < 4 g, ale > 8 g napr. vo Veľkej Británii. Najmenšie čapíky vážili 1 – 2 g a boli pravdepodobne určené pre detskú populáciu. V súčasnosti sa používajú čapíky s hmotnosťou **2 g pre dospelých** a **1 g pre deti** s rôznym objemom v závislosti od použitého čapíkového základu alebo pomocných látok (Tab. 3). Iba niektoré čapíky určené pre detskú populáciu vážia viac ako 1 g. Ide o **glycerínové čapíky** určené pre ich laxatívne účely, vážiace do 4 g, ako aj čapíky obsahujúce liečivá, ktoré si vyžadujú vysoké dávkovanie. Príkladmi môžu byť **metronidazol** a **mesalazín** s hmotnosťou 2 g. Na prevenciu expulzie by nemali byť čapíky podávané priamo z chladničky.

Novorodenci a dojčatá nie sú schopní zadržať v tele väčší objem tekutín podaných rektálne. Preto sa u detí akceptuje objem do 1 – 5 ml. Zvýšením viskozity tekutiny sa zvyšuje jej retencia v tele dieťaťa. Príkladom by mohlo byť použitie **morfínu** vo forme **gél**u namiesto roztoku.

V prípade tekutých alebo polotuhých rektálnych liekových foriem sa používajú aplikátory, ktoré sú dostupné najčastejšie vo forme striekačiek s piestom. Sú ukončené rektálnou špičkou s dĺžkou 4,4 - 6 cm a vyrobené tak, aby umožnili eventuálne úpravu veľkosti dávky.



**Obr. 5 Rektálny roztok, Diazepam Desitin rectal tube v 5 mg a 10 mg balení**  
(<http://www.desitin.sk/product-pages/diazepam-desitinr-rectal-tubes/>)

Diazepam Desitin rectal tube je rektálny roztok, ktorý na dosiahnutie optimálnej individuálnej liečby je k dispozícii v 5 mg a 10 mg balení (Obr. 5).

Dôležitá je pri jeho aplikácii **správna technika podávania**. Menšie deti je vhodné uložiť na brucho, väčšie na bok, pričom do konečníka sa zavádza celá dĺžka aplikátora s výnimkou novorodencov a dojčiat. U tejto vekovej skupiny nie je dĺžka rektálnych špičiek uspořobená na lokálne rozmery konečníka (Tab. 4). Tuba sa vždy drží otvorom nadol a jej obsah vyprázdňime stlačením medzi palcom a ukazovákom. Po vytiahnutí by mala byť stále stlačená, aby nedošlo k spätnému nasatiu obsahu. Pri použití čapíkov sa zväčša na zavádzanie používa samotný prst. Na zavádzanie rektálnych

čapíkov sú v zahraničí dostupné špeciálne aplikátory, ktoré nie sú usposobené pre pediatrickú populáciu. Taktiež sa odporúča podávanie lubrikancií alebo aj samotnej vody na uľahčenie aplikácie čapíkov u detí.

**Tab. 4 Rozmery rekta v závislosti od veku dieťaťa** (upravené podľa Jannin V. et al., 2014)

Vek dieťaťa	Priemer (cm)	Dĺžka (cm)	Veľkosť povrchu (cm <sup>2</sup> )	Objem (cm <sup>3</sup> )
1 mesiac	1,5	3	18	11
3 mesiace	3,0	6	71	85
1 rok	3,5	7	96	135
2 roky	4,0	8	126	201
6 rokov	4,5	9	159	286
10 rokov	5,0	12	228	471

**Problémom pri rektálnom podávaní** môže byť kultúra spoločnosti, nedostatok informácií a praktické zručnosti nielen u samotnej populácie, ale aj u zdravotníckeho personálu, napr. v Laose a iných vyvíjajúcich sa krajinách. Štúdie ukázali, že rektálny spôsob podávania je akceptovaný v mnohých krajinách, napr. Kanade, Nemecku, Francúzsku, taliansky hovoriacich regiónoch Švajčiarska. Vo Švajčiarsku pediatri predpisujú antipyretické čapíky pre deti vo veku 18 mesiacov až 5 rokov, zatiaľ čo u starších detí uprednostňujú orálny spôsob podávania liečiv. Rodičia talianskych detí vo veku do 6. roku života uprednostňujú rektálny spôsob podávania antipyretík pred orálnym v porovnaní len s 27 % pediatrov.

Európsky liekopis ponúka špeciálnu kapitolu venovanú rektálnym liekovým formám pod označením „Rectal preparations/Rectalia“. Definuje ich ak ako systémy určené na rektálne použitie za účelom dosiahnutia systémového alebo lokálneho účinku. Nemusia mať len liečebný efekt, ale môžu byť určené aj pre diagnostické účely. Sú uvedené v tabuľke (Tab. 5).

**Tab. 5 Rektálne liekové formy a ich podskupiny** (upravené podľa Jannin et al., 2014)

Rektálna forma liečiva	Podskupiny
Čapíky	Adeps solidus „hard fat“ „Cacao oleum“ Makrogoly Zmes želatíny, glycerínu a vody
Rektálne kapsuly	Mäkké želatinózne kapsuly s lubrikačným povrchom
Rektálne roztoky, emulzie, suspenzie	
Prášky a tablety na prípravu rektálnych roztokov a suspenzií	
Polotuhé rektálne liekové formy	Masti Krémy Gély
Peny pre rektálnu aplikáciu	
Rektálne tampóny	

Vysvetlivky: Adeps solidus- semisyntetická zmes mono-, di- a triacylglycerolov mastných kyselín C10- C18 + cacao oleum- lipofilné čapíkové základy; makrogoly urýchľujú rozpúšťanie čapíka; zmes želatíny, glycerínu a vody - vo vode rozpustný čapíkový základ

V Európskych krajinách (Francúzsko, Nemecko, Portugalsko, Španielsko, Slovenská republika a Veľká Británia) je **najčastejšie** používanou **rektálnou liekovou formou** u detských pacientov **čapík**, ktorý je indikovaný pre **analgetické, antipyretické, protizápalové, antiemetické a laxatívne účinky** jeho aktívnych substancií. Alternatívne sa rektálne liekové formy (gély, rektálne roztoky) používajú v rámci **premedikácie, anestézy a tlmenia pooperačnej bolesti**. **Očistné klyzmy (enema)** sú vhodné v prípade prípravy hrubého čreva na kolonoskopické vyšetrenie. Enema však môžu mať aj **retenčný efekt** využiteľný v liečbe epilepsie, napr. valproát.

**Paracetamol** bol použitý v niekoľkých pediatrických klinických štúdiách na potlačenie pre- a pooperačnej bolesti v súvislosti s malým operačným výkonom, v niektorých prípadoch kombinovaný s kodeínom, alebo bol podaný detským pacientom ako analgetikum v liečbe chronických ochorení s pomerne dobrými výsledkami. Jeho centrálny analgetický účinok je výsledkom aktivácie descendných inhibičných serotoninergných dráh, ktoré modulujú vnímanie bolesti

na úrovni miechy pravdepodobne prostredníctvom aktivácie serotonínových receptorov 5-HT<sub>7</sub>. Klinické štúdie venované tlmeniu pooperačnej bolesti po realizácii väčších chirurgických výkonov potvrdili, že paracetamol podaný rektálnym spôsobom má nižšiu účinnosť ako v prípade jeho IV aplikácie. Podľa najnovších zistení by sme sa mali vyhýbať jeho rutinnému použitiu u novorodencov po asistovanom vaginálnom pôrode, v prípade tlmenia bolesti spojenej s vákum extrakciou, alebo extrakciou pomocou kliešťov z dôvodu hyperalgézie na nasledujúce bolestivé stimuly. Paracetamol potvrdil aj slabý antipyretický účinok u dojčiat mladších ako 24 mesiacov. Na druhej strane je paracetamol indikovaný ako antipyretikum v akútnych situáciách a rektálny spôsob jeho podania je rovnako účinný ako orálny.

**Diklofenak** v rektálnej liekovej forme samotný, alebo v kombinácii s inými liečivami, sa efektívne používa pre jeho analgetický účinok v manažmente pre- a pooperačnej bolesti. Mechanizmus jeho analgetického pôsobenia spočíva v inhibícii syntézy prostaglandínov. Ako krátko pôsobiace NSAID neselektívne blokuje účinok cyklooxygenázy (COX) s výraznejším efektom na COX-2. Istú alternatívu ponúka rektálna alebo IV forma **ketoprofénu**, ktorý patrí tiež ku krátko pôsobiacim NSAID.

Použitím **midazolamu** môžeme redukovať, eventuálne eliminovať potrebu použitia celkovej anestézie pri stomatochirurgických výkonoch. Midazolam pôsobí prostredníctvom ionotropných GABA A receptorov (ligandom riadený chloridový iónový kanál) v centrálnom nervovom systéme, kde väzbou na benzodiazepínový receptor zvýšením frekvencie otvárania chloridového kanála urýchľuje pôsobenie inhibičného neurotransmitera GABA. Výsledkom je znížená excitabilita neurónov a jeho sedatívny, hypnotický, amnestický, anxiolytický, centrálny myorelaxačný a antikonvulzívny účinok. Z nežiaducich účinkov môže viesť k dávkovo závislej depresii dýchania a hypotenzii. Trvanie jeho účinku je najkratšie v porovnaní s ostatnými benzodiazepínmi.

Čapíky **mesalazínu** (kyselina 5-aminosalicylová) sú pre deti bezpečné a účinné v liečbe ulceratívnej proktokolitídy v porovnaní s kolísavým efektom perorálnej liekovej formy. Protizápalový účinok mesalazínu je sprostredkovaný jadrovými

receptormi PPAR $\gamma$  exprimovanými najmä v oblasti hrubého čreva (epitelové bunky, makrofágy), kde pôsobí ako agonista. Existujú však aj dôkazy jeho inhibičného vplyvu na tvorbu prozápalových mediátorov (inhibícia lipooxygenázy a COX), IL-1, IL-2, TNF $\alpha$ , a antioxidačného pôsobenia s vychytávaním voľných kyslíkových radikálov.

V tlmení kŕčovej aktivity je účinné podanie antiepileptika **diazepamu** rektálnym spôsobom, čo môže mať výhodu v možnosti podania mimo nemocničného zariadenia. Avšak v súčasnosti už existuje dôkaz, ktorý potvrdzuje rovnakú účinnosť aj bezpečnosť bukálného podania midazolamu v kontrole febrilných kŕčov.

Malária, ako tropické ochorenie, má vysokú prevalenciu najmä u detí mladších ako 5 rokov. Bolo realizovaných veľké množstvo klinických štúdií, venovaných výberu najvhodnejšej liekovej formy **antimalarík**, podaných ľahko a jednoduchým spôsobom v urgentných situáciách. Výsledky týchto štúdií potvrdili, že rektálny spôsob podania môže byť použitý v prípade podania jednej dávky liečiva, alebo je ho možné voliť aj v prípade dlhodobej liečby. Rektálna forma artesunátu v spojení s meflochinom má vyššiu účinnosť s potrebou kratšej doby terapie. Rektálny diazepam bol testovaný ako antikonvulzívum, ale jeho účinnosť bola nižšia ako pri IV podaní. Rektálna forma podania sa zdá byť výhodnejšou najmä vo vidieckych častiach sveta a na dedinách, kde nie je práve možné použiť parenterálny spôsob aplikácie liečiva, pričom ich účinnosť je porovnateľná. Jedna zo štúdií demonštruje aj potrebu vývoja rektálnej formy antimalarika a antibiotika súčasne, čím by sa znížila nielen cena podávanej liečby, ale zabránilo by sa mnohým neželaným úmrtiam detí s maláriou. Niektoré klinické štúdie uprednostňujú cenovo výhodnú rektálnu formu artesunátu v liečbe ťažkej malárie u detí. Zhrnutím výsledkov týchto štúdií možno konštatovať, že **rektálna antimalarická liečba je veľmi účinná v akútnych situáciách**, dobre prispôbená na podmienky **v endemických oblastiach**, umožňuje podávať liek aj **v domácej starostlivosti** a jej **cena je pomerne výhodná**.

**Výskum nových rektálnych liekových foriem pre detských pacientov** je založený na zlepšení aktuálne dostupných liekových foriem, najmä čapíkov a gélov, ako aj na vývoji nových liekových foriem, používaných iným ako rektálnym spôsobom.

Príkladom môžu byť **rektálne tablety**. Jedným z nových rektálnych liekových foriem sú aj **termosenzitívne a mukoadhezívne gélové systémy**, ktoré sa vytvárajú „in situ“. Táto vzájomná kombinácia termosenzitívnych a mukoadhezívnych vlastností má niekoľko výhod.

Termosenzitívne gély sú pri teplote prostredia tekuté, čo uľahčuje ich prípravu a manipuláciu, ale aj aplikáciu do konečníka pri telesnej teplote. Mukoadhezívne vlastnosti umožňujú udržiavať hydrogél dlhšiu dobu v rektálnej dutine, čím sa zabezpečí kompletne uvoľnenie účinnej látky a potencuje resorpcia liečiva do systémovej cirkulácie.

Vo vývoji čapíkov je farmaceutický priemysel zameraný na výrobu **mukoadhezívnych čapíkov, čapíkov s kontrolovaným uvoľňovaním účinnej látky a zlepšením stability a uskladnenia pri vysokej teplote**. Obmedzenie priľnavosti čapíka a jeho priestorové usporiadanie v konečníku výrazne limitujú resorpciu účinnej látky.

V prípade prvého typu čapíka, pridaním **mukoadhezívnej** pomocnej látky („carbomer“) sa udrží **čapík** v distálnej časti konečníka so zabránením vstrebania liečiva do portálnej cirkulácie. Redukcia efektu prvého prechodu pečeňou preto zvyšuje biologickú dostupnosť účinnej látky. Spojením 2 % polyméru s lipofilným čapíkovým základom „adeps solidum“ je možné pripraviť čapík ramosetrónu, ktorého účinnosť je porovnateľná s IV podaním lieku. Navyše experimentálne štúdie na králikoch potvrdili, že pri použitej koncentrácii pomocnej látky nedochádza k lokálnemu dráždeniu sliznice konečníka. V experimentoch boli použité aj dvojfázové mukoadhezívne čapíky obsahujúce lidokaín alebo diklofenak. Predná časť mukoadhezívneho čapíka je tvorená voskom, zatiaľ čo mukoadhezívny koniec čapíka obsahuje účinnú látku. Dvojfázovosť čapíka zlepšuje biologickú dostupnosť liečiv výrazne podliehajúcich prvému prechodu pečeňou. Do čapíkov s riadeným uvoľňovaním účinnej látky sa skúša pridávať surfaktant (polysorbát), ktorý urýchľuje uvoľňovanie účinnej látky (salbutamol), je relatívne netoxický a nedráždi rektálnu sliznicu.

Z ďalších čapíkov sú vo vývoji **duté formy s prolongovaným uvoľňovaním** „sustained-release hollow-type - SR-HT“, obsahujúce gélové činidlo (algynát sodný, polyakrylát sodný, alebo polyakrylát-polyakrylonitril kopolymér), ktoré sa nachádza spoločne s účinnou látkou v dutej časti čapíka, alebo v jeho obale. Štúdia s SR-HT aminofylínom potvrdila, že SR-HT čapíky by boli vhodné pre aplikáciu liečiv, ktoré si vyžadujú udržiavať plazmatickú koncentráciu liečiva v priebehu dlhšieho časového obdobia.

Taktiež sú vo vývoji „**hollow type**“ (HT) čapíky obsahujúce 10 mg morfín v roztoku hyaluronátu sodného o rôznej viskozite.

Novinkou je výroba **self-emulgujúcich čapíkov** obsahujúcich  $\beta$ -artemeter a indometacín. Takáto lieková forma umožňuje prolongované uvoľnenie antimalarika v porovnaní s pegylovanými čapíkmi a zvýšenie biologickej dostupnosti NSAID, porovnateľnej s jeho orálnym podaním.

Vývoj čapíkov sa zameriava aj na zvýšenie ich stability v tropických klimatických podmienkach a pripravujú sa **čapíky, ktoré sa rozpúšťajú pri teplote 50°C**. Tieto vlastnosti sú zabezpečené vďaka prítomnosti vysokomolekulárnych, vo vode rozpustných čapíkových základov, ako napr. PEG 4000 a PEG 1500. Ich zmes s azitromycínom umožňuje vyrábať čapíky s dobrou biologickou dostupnosťou v porovnaní s inými rektálnymi liekovými formami (gély, tvrdé želatínové kapsuly, olejové suspenzie).

V budúcnosti sa plánuje vyvinúť ďalšie systémy upravené na rektálne použitie. Použitie nových pomocných látok (krospovidon, kroskarmelóza sodná), tvorených poréznymi, vysoko elastickými časticami, umožňuje rýchlejší rozpad orodispergovateľných tabliet, prostredníctvom ktorých sa tableta rozpadne v minimálnom množstve tekutiny (2 – 3 ml). Tieto pomocné látky by mohli byť použité aj pri výrobe rýchlo **rektodispergovateľných tabliet**. Skúša sa napríklad kombinácia antimalarika s antibiotikom (artesanat/azitromycín) v urgentnej liečbe malárie.



Mukoadhezívne polyméry sú vhodné na prípravu bioadhezívnych mikrosférických častíc, ktorých prítomnosť sa podieľa na zlepšení stability, aplikácie liekovej formy na sliznicu rekta s možnosťou úpravy uvoľňovania účinnej látky. Istú alternatívu rektálnych liekových foriem predstavujú **emulzie** s cieľom modifikácie uvoľnenia účinnej substancie (diazepam).

Tolerabilita vyššie spomenutých excipientov by mohla byť dobrá, vzhľadom na skutočnosť, že sliznica rekta je rezistentnejšia ako sliznica hornej časti GITu. Ďalším dôvodom môže byť obmedzený resorpčný povrch a prítomnosť hlienu. Avšak bezpečnosť, najmä nových pomocných látok u detských pacientov musí byť pred ich uvedením na trh potvrdená kontrolnými klinickými štúdiami.

Zaujímavosťou je využitie rektálneho spôsobu podávania v prípade **očkovania detí**, keďže sliznica je väčšinou prvým miestom kontaktu tela s infekciou. Ide o miesto, z ktorého sa infekcia rozšíri do organizmu, alebo sa môže vyvinúť lokálny zápal v mieste kontaktu. Aplikácia vakcíny na sliznicu rekta si vyžaduje indukciu imunitnej odpovede dieťaťa. Prítomnosť vhodných adjuvantných látok (cytokíny, toxíny) by mala byť zodpovedná za zvýšenie účinnosti očkovacej látky. Výhodou rektálnej vakcinácie, najmä v rozvojových krajinách, by mohla byť prevencia šírenia vírusových infekcií, keďže nie je nutné použiť striekačku, ako aj menej nežiaducich účinkov a možnosť podania očkovacej látky bez potreby špeciálnych predchádzajúcich zručností. Vakcinácia využitím rektálneho spôsobu podávania už bola testovaná na myšiach, morčatách a opiciach v prevencii tuberkulózy. V týchto experimentálnych štúdiách potvrdila rovnakú účinnosť ako v prípade využitia parenterálneho spôsobu aplikácie očkovacej látky. Experimentálne bola testovaná aj rektálna vakcína proti herpetickej a HIV infekcii, ktoré sa tiež šíria prostredníctvom slizníc.

**Rektálny spôsob aplikácie liečiv** je **výhodný** najmä v rozvojových krajinách pre nízku cenu, možnosť podania liečiv bez predchádzajúcich zručností v porovnaní s napr. IV podaním, znížené riziko šírenia vírusových infekcií. Nesmieme zabudnúť ani na možnosť podania liečiv v prípadoch bezvedomia a vracania detských pacientov.

V prípade urgentných a život ohrozujúcich situácií sú výrazne redukované psychologické a sociálne bariéry z dôvodu vážnosti situácie.

Pre zaujímavosť, tabuľka (Tab. 6) poskytuje prehľad rektálnych liekových foriem na pediatrické použitie, dostupných v niektorých krajinách Európy.

**Tab. 6 Pediatrické rektálne liekové formy, dostupné na trhu v krajinách Európy:** Francúzsko (F), Nemecko (N), Portugalsko (P), Španielsko (Š), Slovenská republika (SR) a Veľká Británia (VB) (upravené podľa Jannin et al., 2014)

Lieková forma	Účinná látka	Krajina	Dávky	Použitie
Čapík	Paracetamol	F N P Š VB SR	80, 100, 150, 200, 300 mg (OTC) 75, 125, 250, 500 mg 75, 125, 250, 500 mg 125, 250 mg (OTC) 60, 125, 250 mg 100, 125, 250, 500 mg (OTC)	Analgetikum, antipyretikum
Čapík	Bisakodyl	N P Š VB SR	10 mg 10 mg 10 mg (OTC) 5 mg 10 mg (nad 10 rokov)	Laxatívum
Gél	Diazepam	F N P Š VB	5, 10 mg 5, 10 mg 5, 10 mg 10 mg 5, 10 mg	Epilepsia
Čapík	Diazepam	N P	10 mg 5, 10 mg	Epilepsia
Čapík	Sodná soľ diklofenaku	F N VB	25 mg 125, 25, 50 mg 125, 25, 50 mg	NSAID
Čapík	Glycerín	F N P Š VB SR	1,25 g (OTC) 0,85; 1,5; 2 g (OTC) 0,686; 1; 1,1 g (OTC) do 2 g (OTC) 1 g (OTC) 2,06 g (OTC – nad 10 rokov)	Laxatívum
Rektálny roztok	Glycerín	P Š	NA (OTC) NA (OTC)	Laxatívum
Čapík	Ibuprofén	N P SR	75, 150 mg 75, 125, 150 mg 60, 125 mg	NSAID, analgetikum, antipyretikum

Vysvetlivky:

Všetky uvedené produkty sú viazané na lekársky predpis s výnimkou OTC - voľne predajné produkty  
Diazepam Desitin rectal tube ako rektálny roztok je v stave neaktívny; sodná soľ diklofenaku je na trhu dostupná ako 100 mg čapík, ale kontraindikovaný u detí do 18. roku života  
NSAID- nesteroidné antiflogistikum

Musíme však upozorniť aj na niektoré **nevýhody rektálnej aplikácie liečiv**: nízka akceptovanosť a kompliance zo strany dieťaťa, nízka resorpčná kapacita distálnej časti rekta pre niektoré liečivá a veľká interindividuálna variabilita v biologickej dostupnosti liečiv veľmi závislá od spôsobu zavedenia príslušnej liekovej formy do konečníka.

Nevýhodou rektálnych liekových foriem môže byť lokálne dráždenie sliznice v dôsledku prítomnosti pomocných látok, pH a osmolality. V prípade liečby obštipácie sa napríklad používajú osmotické laxatíva obsahujúce laktulózu a makrogoly.

**Na záver** možno konštatovať, že aj napriek variabilnej resorpcii liečiv v dôsledku variabilnej inercie rektálnych liekových foriem, úpravou ich fyzikálnych vlastností (mukoadhezívne rektálne liekové formy), alebo použitím vhodných aplikátorov môžeme zlepšiť retenciu liekovej formy v mieste aplikácie a zvýšiť biologickú dostupnosť ich účinných látok. Niektoré pediatrické klinické štúdie demonštrujú rovnocennosť rektálnej a orálnej formy podávania liečiv, napr. v prípade použitia paracetamolu. Otvárajú sa tak nové možnosti jeho využitia v liečbe detských pacientov v 21. storočí. Jeho lepšiemu uplatneniu v klinickej praxi však musí predchádzať adekvátne edukácia pacientov a ich rodičov.

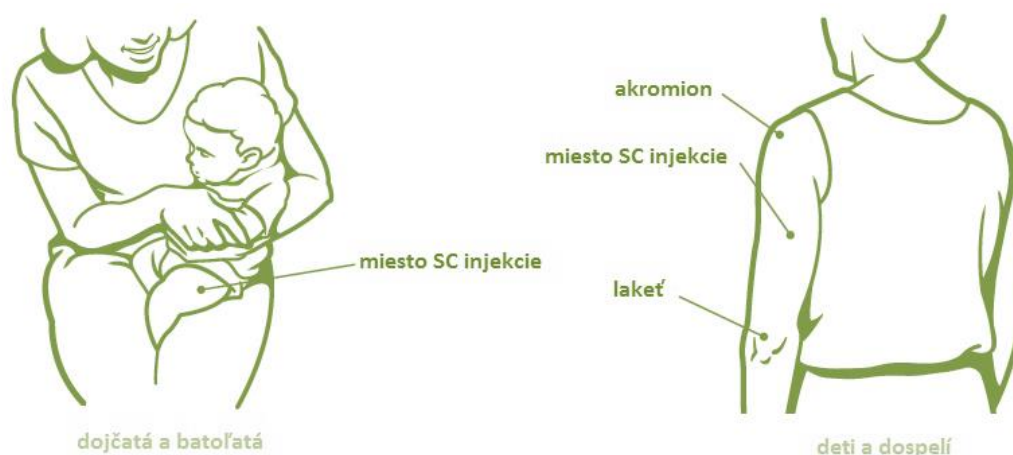
#### **2.1.5. Subkutánne podanie**

Subkutánnou (SC) injekciou podávame bolus liečiva priamo do SC priestoru kože, medzi dermis, epidermis a sval. Táto oblasť je bohatá na krvné kapiláry, pričom obchádza veľké krvné cievy, nervy a kosti. Liečivo sa môže aplikovať pomocou injekčných striekačiek, pier, infúzných púmp a setov. Vstrebávanie liečiva krvnými a lymfatickými kapilármi podkožia procesom pomalej difúzie do systémovej cirkulácie prebieha po SC podaní pomalšie v porovnaní s IM. Po vytvorení „depotnej formy“ liečiva dochádza v závislosti od molekulovej hmotnosti liečiva a koncentrácie glykozamínu v mieste podania k lokálnemu rozpusteniu liečiva a pomalému vstrebaniu jeho jednotlivých molekúl lymfatickým systémom.

V klinickej praxi dokážeme **rýchlosť absorpcie** ovplyvniť napr. masážou v mieste podania, zvýšením lokálnej teploty, fyzickou aktivitou, čím urýchlíme vstrebanie liečiva. Pridaním vazokonstrikčnej prísady sa rýchlosť absorpcie podaného liečiva nielen spomalí, ale aj redukuje množstvo liečiva, ktoré dosiahne systémovú cirkuláciu, čím docielime nižšie riziko nežiaducich systémových účinkov. Príkladom môže byť podanie lokálnych anestetík v kombinácii s adrenalínom. Adrenalín pri SC podaní vyvoláva prostredníctvom  $\alpha_1$ -adrenergných receptorov vazokonstrikciu. Spomalenú absorpciu liečiva z podkožia s predĺžením jeho účinku môžeme doceliť aj znížením jeho rozpustnosti. Príkladom môže byť používanie intermediárnych a dlhodobých inzulínov, u ktorých dosiahneme predĺženie účinku reakciou inzulínu s protamín-sulfátom v prítomnosti zinku, zmenami v štruktúre molekuly inzulínu, či naviazaním mastných kyselín na povrch inzulínu. K úprave farmakokinetických vlastností dochádza aj v prípade liečiv proteínovej povahy, kde tzv. pegyláciou (naviazanie molekuly polyetylénglykolu na molekulu bielkoviny) sa zvyšuje ich odolnosť na proteolýzu, predlžuje biologický polčas ako výsledok spomalenej klírens konjugátu, zvyšuje rozpustnosť a znižujú imunogénne vlastnosti liečiv (napr. pegylované interferóny).

**Biologická dostupnosť SC podaných liečiv** závisí od miesta aplikácie a jej fyziologických a fyzikálno-chemických vlastností, ako napr. štruktúry extracelulárnej matrix, vlastností intersticiálnej tekutiny, teploty, hydrostatického a koloidne osmotického tlaku. Kyselina hyalúronová a chondroitínsulfát spoločne s kolagénymi vláknami sú hlavnými štrukturálnymi komponentami extracelulárnej matrix. Do SC priestoru je možné aplikovať liečivá s pH 2,7 - 9, hoci pH tekutiny v podkoží sa pohybuje medzi 7,38 - 7,45. Teplota podkožného tkaniva v závislosti od miesta aplikácie a stavu pacienta je v rozmedzí 30 - 36 °C. Do podkožia možno podať len limitovaný objem liečiva z dôvodu hydrostatického tlaku v mieste podania. V prípade potreby podania väčších objemov sa v praxi pridávaním enzýmu hyaluronidázy a štiepením kyseliny hyalúronovej uľahčí prienik liečiva do tkaniva. Osmolalita takto podávaných liečiv by sa mala pohybovať medzi 200 - 400 mosmol/l.

Správny výber **miesta SC podania liečiva** je závislý od veľkosti a veku dieťaťa (Obr. 6). Najčastejším miestom je oblasť brucha (musculus rectus abdominis), stehna (musculus quadriceps femoris) a vonkajšia strana ramena (musculus biceps brachii). Abdominálna oblasť sa uprednostňuje v prípade potreby rýchlejšej resorpcie liečiva, na ktorú nemá veľký vplyv zvýšená aktivita svalov a je preto najmenej variabilná. Predná oblasť stehna sa preferuje v situáciách, vyžadujúcich si pomalé vstrebávanie, napr. dlhodobopôsobiacich inzulínov. Rýchlosť vstrebávania liečiva z oblasti ramena je priemerná.



**Obr. 6 Optimálne miesto subkutánnej aplikácie liečiva u detských pacientov**

(upravené podľa <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/immunize/hcp/admim.pdf>)

Klasické SC injekcie boli podávané pod 45° uhlom do kože po vytvorení kožnej riasy. Boli však vyvinuté kratšie ihly, používané v rámci špeciálnych predplnených injekčných striekačiek alebo injekčných pier, ktoré je možné podávať v závislosti od miesta podania a hmotnosti pacienta s vytvorením/bez vytvorenia kožnej riasy v 90° uhle. Sklon ihly pri SC podaní je treba voľiť individuálne. Napríklad u závažne chorých detí a adolescentov, u ktorých je redukovaný podkožný tuk, by sa mal preferovať 45° uhol ako prevencia IM podania liečiva, ktorá umožňuje rýchlejší nástup účinku, čo môže viesť v prípade použitia inzulínu k riziku hypoglykémie. Niektoré klinické štúdie potvrdili u diabetických detí potrebu vytvorenia kožnej riasy, ktorou sa predlíži

vzdialenosť kože a svalovej fascie až o 80 %, čím sa zabráni nežiaducim účinkom inzulínu.

Miesta opakovanej aplikácie inzulínu je nutné meniť rotačnou technikou ako prevenciu lipodystrofie tkaniva, pri ktorej dochádza k redukcii podkožného tuku. Pri intradermálnom podaní liečiva môže v niektorých prípadoch dochádzať k vytekaniu liečiva z miesta aplikácie s lokálnym dráždením a tvorbou sterilného abscesu, ktorý zvyšuje lokálnu bolestivosť. Hematóm môže byť výsledkom nesprávnej techniky podania antikoagulancií do svalu. Pri dodržiavaní aseptických podmienok počas SC injekcie liečiv nie je nutná dezinfekcia v mieste podania, čo však neplatí pre podanie SC infúzií, pre riziko najčastejšie streptokokových alebo stafylokokových infekcií, spojené s vytvorením infekcie, abscesu až nekrózy tkaniva.

SC je možné podávať sterilné vodné roztoky a suspenzie. National Immunisation Technical Advisory Groups v rôznych krajinách odporúčajú používanie 16 mm ihl s kalibrom 23G až 26G v prípadoch subkutánnej aplikácie vakcín. WHO uprednostňuje ihly kalibru 23G s dĺžkou 25 mm. Optimálna veľkosť použitej ihly u diabetických detí bola analyzovaná v priebehu klinickej štúdie, ktorá ukázala, že ihla kalibru 26G s dĺžkou 12,7 mm viedla aj v prípade vytvorenia kožnej riasy k IM injekcii. V prípade použitia ihly kalibru 26G s dĺžkou 8 mm bolo riziko IM podania liečiva najmä do oblasti brucha štatisticky významne redukované. Pri výbere optimálnej veľkosti ihly pre detských pacientov treba zväžiť aj množstvo podkožného tuku.

V detskom veku k SC aplikovaným liečivým prípravkom patria **hormonálne prípravky** (GH somatropín, inzulínové preparáty...), **antikoagulanciá** (štandardný heparín, nízkomolekulárne heparíny), **monoklonálne protilátky, interferóny, rastové faktory a očkovacie látky** (MMR- morbilli, mumps, rubeola MMRV- MMR + varicella zoster, MPSV- meningokoková polysacharidová vakcína, VAR- vakcína proti varicelle a ZOS- herpes zoster). Ďalším príkladom je **alergénová imunoterapia**, v priebehu ktorej dieťaťu SC aplikujeme alergén s cieľom navodenia jeho tolerancie.

**Rekombinantný ľudský GH** bol po prvýkrát indikovaný FDA v substitučnej liečbe ťažkého deficitu GH u detí v roku 1985, EMA o 2 roky neskôr. V roku 2003 sa jeho indikácie rozšírili na idiopatický nízky vzrast, ktorý podľa Pediatric Endocrine Society stále zostáva kontroverznou indikáciou podávania GH, vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov terapie (intrakraniálna hypertenzia, epifyzeolýza hlavice femuru, progresia skoliózy, neoplázia, inzulínová rezistencia).

Problémom substitučnej liečby je nutnosť denného podávania subkutánných injekcií často spojených s bolestivosťou v mieste aplikácie. Dávkovanie je upravené v závislosti od hmotnosti alebo telesného povrchu dieťaťa. Odporúčaná iniciálna dávka GH je 0,16 – 0,24 mg/kg/týždeň (22 – 35 µg/kg/deň). Nasledujúce dávky sú upravované individuálne. Zníženie frekvencie podávania, použitím dlhodobo pôsobiacich preparátov GH, z ktorých niektoré sú v predklinickom vývoji, môže viesť k zvýšeniu adherencie pacienta a maximalizácii klinickej účinnosti terapie.

**K dlhodobo pôsobiacim preparátom GH patria:**

- **depotné liekové formy** (napr. LB3002 s frekvenciou podávania každých 7 dní – dostupný na trhu v Kórei, odporúčený, ale nedostupný v Európe; CP016 s plánovanou frekvenciou podávania každých 14 dní – v štádiu predklinického výskumu),
- **pegylované liekové formy** (napr. BBT-031 s plánovanou frekvenciou podávania každých 7 dní – v štádiu predklinického výskumu, Jintrolong s frekvenciou podávania každých 7 dní – dostupný na trhu v Číne),
- **„prodrug“ liekové formy** (napr. TransCon PEG GH s frekvenciou podávania každých 7 dní - v 2. fáze pediatrických klinických štúdií),
- **zmesi GH, nekovalentne naviazaného na albumín** (napr. NNC0195-0092 GH s frekvenciou podávania každých 7 dní - v 2. fáze pediatrických klinických štúdií), ako aj
- **GH fúzny proteín** (napr. ProFuse GH GH s plánovanou frekvenciou podávania 1x mesačne - v štádiu predklinických štúdií; VRS-317 GH s frekvenciou podávania každých 7 - 14 dní - v 3. fáze pediatrických klinických štúdií).

**Inzulín** pôsobí prostredníctvom inzulínových receptorov nielen na metabolizmus cukrov (vstup glukózy do svalových a tukových buniek, inhibícia glukoneogenézy v pečeni), tukov (lipogenéza) a bielkovín (proteosyntéza), ale má aj rastové a mitogénne účinky. Keďže jeho biologický polčas v cirkulácii je veľmi krátky (minúty), dĺžka pôsobenia inzulínu je primárne závislá od jeho absorpcie. Nástup účinku, týkajúci sa úpravy glykémie, je ovplyvnený najmä fyzikálno-chemickými vlastnosťami jednotlivých typov inzulínov.

**Rýchlo pôsobiaci humánny inzulín „Regular“** (napr. Actrapid) je číry, bezfarebný a neutrálny vodný roztok vytvárajúci hexaméry inzulínu. Keďže k vstrebávaniu dochádza v jeho monomérnej forme, v dôsledku pomalej disociácie sa oneskoruje nástup efektu v porovnaní s endogénnym inzulínom. Výsledkom je suboptimálna plazmatická koncentrácia inzulínu vo včasnej fáze vstrebávania glukózy po prijatí jedla, ktorá vedie k postprandiálnej hyperglykémii. Po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie, hladiny inzulínu klesajú pomalšie, čím sa predlžuje doba pôsobenia humánneho inzulínu (6 – 8 hodín) v porovnaní s jeho endogénnou sekréciou a zvyšuje riziko hypoglykémie. Riziko postprandiálnej hyperglykémie redukuje úpravou času podávania inzulínu, minimálne 30 minút pred podávaným jedlom, zatiaľ čo riziko oneskorenej hypoglykémie pretrváva.

Práve z tohto dôvodu boli vyvinuté **rýchlo pôsobiace analógy inzulínu** (napr. lispro, aspart, glulizín). V dôsledku zmien v ich chemickej štruktúre vytvárajú monoméry s rýchlejším nástupom účinku kratšieho trvania (3 – 4 hodiny), čím presnejšie napodobňujú endogénnu sekréciu inzulínu s nižším rizikom hypoglykémie. V závislosti od typu analógu sa môžu podávať aj tesne pred jedlom (lispro). Rýchlo pôsobiaci humánny inzulín a rýchlo pôsobiace analógy inzulínu patria do skupiny **prandiálnych inzulínov**, čím regulujú postprandiálnu hyperglykémiu. Endogénna sekrécia inzulínu okrem postprandiálnej predstavuje aj bazálnu sekréciu hormónu. Preto u pacientov s opakovane verifikovanou hyperglykémiou nalačno, je nutná aj substitúcia bazálnym inzulínom.



K **bazálnym inzulínom** patria intermediárne humánne inzulíny a dlhodobo pôsobiace inzulínové analógy (glargín, detemir a degludek).

**Intermediárne humánne inzulíny** sú suspenzie, ktoré sa vstrebávajú pomalšie v dôsledku zmesi inzulínu s protamín sulfátom a malým množstvom zinku (NPH) alebo kryštalizácie inzulínu v prítomnosti iónov zinku (Lente inzulín). Ich nevýhodou je čiastočný vrcholový hypoglykemický efekt.

Zavedením **dlhodobo pôsobiacich analógov inzulínu** na trh sa redukovalo riziko hypoglykémie v dôsledku ich bezvrcholového účinku. Úprava chemickej štruktúry glargínu spôsobuje precipitáciu pôvodne číreho roztoku s pH 4,0 s výsledným spomalením vstrebávania z miesta aplikácie. Úpravy v chemickej štruktúre detemiru sú zodpovedné za pomalšie uvoľňovanie inzulínu do systémovej cirkulácie z molekúl hexamérov (predĺžený biologický polčas v porovnaní s NPH inzulínom). Prítomnosť kyseliny myristovej sa podieľa na reverzibilite väzby s albumínom, čím sa spomaľuje a predlžuje jeho pôsobenie (20 hodín). Inzulín degludek patrí k ultra-dlhodobo pôsobiacim inzulínovým analógom s dobou pôsobenia až 42 hodín pri dávkovaní 1x denne. Dlhodobý účinok je zabezpečený prítomnosťou multihexamérov, ktoré vytvárajú v podkoží solubilnú depotnú formu. Okrem toho sa degludek viaže na albumín.

Podľa American Diabetes Association je **cieľom farmakoterapie** detí všetkých vekových kategórií s diabetes mellitus 1. typu dosiahnuť hodnoty **A1C < 7,5 %** (58 mmol/mol). Vek dieťaťa aj dĺžka trvania ochorenia ovplyvňujú dávkovanie inzulínu. Vo všeobecnosti v období remisie a prvých rokoch po manifestácii ochorenia je dostatočná dávka inzulínu  **$\leq 0,5$  IU/kg/deň**, v období adolescencie v dôsledku zníženej citlivosti na inzulín sa môže zvýšiť na **1,0 – 1,5 IU/kg/deň**. Vyššie dávkovanie môže viesť k nežiaducemu zvyšovaniu telesnej hmotnosti.

Pri použití inzulínových analógov je u detí potrebná zvýšená opatrnosť. Degludek nie je odporúčaný pre použitie v detskej populácii. Glargín a glulizín by nemali byť použité u detí mladších < 6 rokov, lispro < 3 roky a detemir a aspart < 2 roky.

**Heparín** je najstarším antikoagulantom používaným v klinickej medicíne. Je to prirodzene sa vyskytujúci polysacharid patriaci do rodiny glykozaminoglykánov prítomných v mastocytoch. **Štandardný nefrakcionovaný heparín (UFH)** je živočíšneho pôvodu. Extrahovaný z črevnej mukózy prasiat bohatej na mastocyty, ktorých vezikuly môžu obsahovať okrem heparínu aj stopy iných glykozaminoglykánov (riziko alergickej reakcie), je upravený purifikáciou. Jeho antikoagulačný účinok je nepriamy, sprostredkovaný väzbou na antitrombín III (AT), facilitujúci inhibičný účinok AT na trombín IIa (možný len vďaka minimálne 18 sacharidovej sekvencii) a koagulačný faktor Xa v pomere 1 : 1. Väzba s AT je sprostredkovaná pentasacharidovou sekvenciou. Z dôvodu heterogénnej štruktúry UFH je jeho biologický a fyziologický účinok široký a nepredvídateľný. Niektoré reťazce heparínu sa viažu na plazmatické bielkoviny (obmedzené množstvo dostupné pre väzbu s AT) a proteíny akútnej fázy s rizikom nežiaducich účinkov (osteoporóza, heparínom indukovaná trombocytopénia - HIT, nepredvídateľný antikoagulačný efekt, vyžadujúci si pravidelný monitoring a rezistencia na terapiu). Z cirkulácie je rýchlo vychytávaný endoteliálnymi bunkami a makrofágmi, preto je nutné jeho opakované podávanie alebo kontinuálna infúzia.

Biologická dostupnosť UFH po SC podaní sa pohybuje medzi 30 – 70 % v závislosti od dávky. Preto na dosiahnutie terapeutickej účinnosti je nutné použiť vyššie dávkovanie UFH v porovnaní s jeho IV aplikáciou. Nástup účinku môžeme očakávať do 1 – 2 hodín od podania. V prípade potreby rýchleho antikoagulačného účinku je nutné podať UFH IV.

Ďalší vývoj heparínov viedol k zavedeniu **nízkomolekulárnych heparínov (LMWHs)** do klinickej praxe. Sú pripravené depolymerizáciou UFH (kontrolovaným chemickým alebo enzymatickým štiepením UFH). Výsledkom úpravy UFH (MW 15 kDa) je nízka molekulová hmotnosť LMWHs (MW 5 kDa), predvídateľnejšia farmakokinetika a farmakodynamika, vyššia biologická dostupnosť (90 %), dlhší biologický polčas (4 hodiny), lepší bezpečnostný profil, redukcia potreby monitoringu a možnosť podávania aj v domácej starostlivosti. Vďaka nim a jednoduchému použitiu sú LMWHs preferované v prevencii a liečbe venóznej trombembolickej

choroby ako náhrada UFH. Výnimku stále tvorí skupina pacientov s renálnou insuficienciou, kde UFH zostáva liekom prvej voľby z dôvodu hepatálnej klírens a možnosti plnej reverzibility účinku protamín sulfátom. Podobne ako UFH, LMWHs sú nepriame antikoagulanciá. Hlavný rozdiel v mechanizme účinku je výsledkom prítomnosti kratších reťazcov heparínu, čím nie je zabezpečená simultánna väzba na AT a IIa. Dĺžka reťazcov spoločne s nízkou molekulovou hmotnosťou sú príčinou relatívne silnejšej inhibície koagulačného faktora Xa a pomer aktivity anti Xa : anti IIa sa pohybuje v rozmedzí 2 : 1 – 4 : 1. Preto LMWHs (napr. enoxaparín, dalteparín, tinzaparín) sú skupinou antikoagulancií s podobným účinkom, ale odlišným biochemickým a farmakologickým profilom (molekulová hmotnosť, eliminačný biologický polčas, biologická dostupnosť, anti-Xa aktivita, pomer anti Xa : anti IIa aktivity).

**Ultra-nízkomolekulárne heparíny (ULMWHs)** boli synteticky upravené tak, aby mali ešte nižšie riziko nežiaducich účinkov pri posilnení ich antikoagulačného efektu (vyšší pomer anti Xa : anti IIa aktivity). Vzhľadom k vysokej cene sa však neimplementovali úplne do klinickej praxe.

V posledných rokoch sa zvyšuje záujem heparínu v súvislosti s jeho protizápalovými a protinádorovými účinkami, prevenciou infekčných ochorení a s jeho využitím ako „nanoprenášača“ pre transport liečiv.

**Fondaparinux** bol vyvinutý ako syntetický analóg pentasacharidovej sekvencie heparínu so 100 % biologickou dostupnosťou po subkutánnom podaní a inhibíciou koagulačného faktora Xa. Pre relatívne dlhý biologický polčas v porovnaní s LMWHs (17 – 21 hodín) jeho účinok pretrváva ešte 2 – 3 dni po vysadení a ešte dlhšie u pacientov s renálnou insuficienciou.

**Trombembolické ochorenia u detí** sú **raritnou** záležitosťou z dôvodu rôznych fyziologicky protektívnych mechanizmov. V posledných rokoch (v priebehu 7 rokov) sa však zvýšila ich incidencia v pediatrickej populácii o 70 %. Rozdiel v porovnaní s dospelými je v:

- epidemiológii ochorenia,
- neustálom vývoji hemodynamickej kaskády, čo môže ovplyvniť aj terapeutickú odpoveď na podané liečivo,
- farmakokinetických parametroch, ktoré sú závislé od veku dieťaťa,
- frekvencii, závažnosti a type trombembolického ochorenia, ktoré sa menia s vekom,
- druhu súčasne podávaných liekov pacientovi, ktoré sa odlišujú v závislosti od veku dieťaťa a môžu ovplyvniť výber preparátu,
- potrebe striktnejšieho monitoringu antikoagulačného účinku,
- problému zhodnotiť komplianciu u malých detí, ktoré nerozumejú potrebe liečby a nie sú schopné spolupráce.

UFH je indikovaný v liečbe trombózy závažne chorých detských pacientov, u ktorých je výskyt HIT raritný. Najväčšou komplikáciou u detí je krvácanie, treba si dávať pozor aj na riziko anafylaktickej reakcie. Hoci je dostupné antidótum, deti s alergiou na ryby, alebo tie, ktoré už dostali protamín sulfát v minulosti, môžu mať zvýšené riziko hypersenzitívnych reakcií a mali by byť prísnejšie monitorované. Vysoké dávky UFH alebo súčasná terapia kortikosteroidmi môže zvyšovať riziko osteoporózy. Je preto nutné sa vyvarovať jeho dlhodobému podávaniu. Napriek spomenutým limitáciám je UFH považovaný za prvolíniovú liečbu v prevencii trombózy detských pacientov.

K najčastejšie používaných LMWHs u detí patria: enoxaparín, dalteparín, tinzaparín a reviparín. Dávkovanie enoxaparínu a tinzaparínu je závislé od veku, reviparínu od telesnej hmotnosti dieťaťa, zatiaľ čo dávka dalteparínu nie je závislá ani od jednej zo spomenutých faktorov. Ich dávka musí byť upravená 4 – 6 hodín od podania injekcie tak, aby bola dosiahnutá anti Xa aktivita v rozmedzí 0,5 – 1/ml. LMWHs sa podávajú SC v profylaxii a liečbe trombózy s výnimkou tinzaparínu, ktorý je indikovaný len v liečbe tohto ochorenia. Ich použitie v pediatrickej populácii sa zdá byť bezpečné a účinné.

Fondaparinux nie je spojený s rizikom HIT, keďže neinteraguje s trombocytmí a doštičkovým faktorom PF4. Dávka 0,1 mg/kg podaná 1x denne by mala mať u detí starších ako 1 rok porovnateľný farmakokinetický profil s dospelými pacientmi s hlbokou žilovou trombózou a HIT. Najčastejším nežiaducim účinkom u detí je opäť krvácanie.

#### 2.1.6. Intramuskulárne podanie

Kostrové svalstvo má značné krvné zásobenie, ktoré predstavuje približne 20 % klúdového srdcového vývrhu. V priebehu intenzívneho cvičenia sa môže niekoľkonásobne zvýšiť. Vo všeobecnosti každý sval je zásobovaný artériou a jednou alebo dvomi vénami, pričom je v úzkom kontakte s drobnými kapilármi v oblasti spojivového tkaniva, obaľujúceho jednotlivé svalové vlákna. Vzhľadom k spomenutým skutočnostiam je možné podávať IM väčší objem liečiva ako v prípade SC podania. Navyše, svalové tkanivo je menej citlivé ako SC na podanie dráždivých, koncentrovaných a viskózných liečiv.

**Absorpcia** liečiva po **IM** podaní je **závislá** od krvného prietoku, funkčného stavu svalu (kontrakcia/relaxácia), veľkosti svalu a fyzikálno-chemických vlastností liečiva. U kriticky chorých jedincov s redukovaným srdcovým vývrhom alebo hypotenziou, rýchlosť alebo rozsah IM absorpcie liečiva môže byť znížená v dôsledku obmedzenej perfúzie v mieste aplikácie. Chorí pacienti sú často imobilní, či už v dôsledku samotného ochorenia alebo obmedzení, týkajúcich sa pobytu na JIS v súvislosti s potrebou umelej pľúcnej ventilácie (UPV), kanylácie žilového systému a podobne. Výsledkom je redukcia svalovej aktivity. Spomalená resorpcia liečiva môže nastať aj v prípade zníženej svalovej hmoty u novorodencov. Z ďalších faktorov, ovplyvňujúcich rýchlosť a rozsah resorpcie liečiva po IM aplikácii, sú aj fyzikálno-chemické vlastnosti samotného liečiva. Napríklad fenytoín precipituje v mieste IM podania, čím jeho depotná forma vedie k spomalenej iniciálnej resorpcii liečiva a predĺženiu vstrebávania, ktoré pokračuje aj v prípade ukončenia IM injekcie. Preto z dôvodu nepredvídateľnej absorpcie, ako aj bolesti v mieste injekcie, nie je IM podanie

fenytoínu všeobecne akceptované. Fosfofenytoín, ako prodrug forma fenytoínu, je vo vode rozpustný a odporúčaný FDA pre IM podanie u dospelých pacientov. U detských pacientov chýbajú, sú nedostupné alebo limitované klinické štúdie, týkajúce sa jeho IM podávania.

**Aminoglykozidy, penicilíny a fenobarbital** patria k liečivám, ktoré sa štandardne podávajú IM. U kriticky chorých pacientov je však potrebné zvoliť iný spôsob podávania v súvislosti s ich nepredvídateľnou absorpciou.

**Gentamycín**, jeden z hlavných predstaviteľov aminoglykozidov, odporúčaný v liečbe G-negatívnej sepsy, finančne je nie nákladnou a široko dostupnou terapiou u detských pacientov. Má dokázaný baktericídny účinok proti G-negatívnym baktériam, aeróbnym a fakultatívne anaeróbnym baktériam, v *in vitro* štúdiách potvrdil efektivitu proti infekcii vyvolanej *Haemophilus* spp. a *Staphylococcus aureus*, citlivom na meticilín najmä v prípade použitia kombinovanej liečby. Odporúča sa jeho jednorazové denné podávanie s dosiahnutím vysokých plazmatických koncentrácií, čím sa zvyšuje jeho baktericídna účinnosť. Predĺžením dávkovacích intervalov sa znižuje riziko nežiaducich účinkov. Ide o liečivo s nízkou väzobnou schopnosťou na plazmatické bielkoviny, dobre rozpustné vo vode, ktorého najdôležitejším parametrom, určujúcim jeho vrcholové plazmatické koncentrácie, je distribučný objem (Vd), daný objemom extracelulárnej tekutiny (ECT).

Preto všetky zmeny, týkajúce sa objemu ECT, môžu ovplyvniť účinnosť terapie gentamycínom. Príkladom môžu byť stavy spojené s edémom, popáleninami alebo extrémnou deskvamáciou kože dieťaťa, ako aj zvýšenou permeabilitou kapilár v prípade ťažkých infekcií. Deti s ťažkou malnutríciou môžu mať všetky 3 spomínané komplikácie s vysokým rizikom úmrtnosti. Aj napriek spomenutým skutočnostiam, ktoré môžu ovplyvniť resorpciu gentamycínu pri IM podaní, existujú farmakokinetické štúdie potvrdzujúce účinnosť a bezpečnosť jednorazovej dennej dávky gentamycínu 7,5 mg/kg podanej IM deťom s ťažkou malnutríciou. Podávanie jednorazovej dennej dávky, minimálne po dobu 10 dní, je vhodné v prípade liečby novorodeneckej sepsy. Keďže novorodenci majú väčší Vd a dlhší eliminačný polčas tohto liečiva, ide o

prevenciu kumulácie gentamycínu a rizika nežiaducich účinkov. Vzhľadom na nedostatočne vyvinuté svalstvo, spojené s nepredvídateľnou absorpciou liečiva, najmä u predčasne narodených jedincov a oneskorený nástup účinku, je vhodnejšie IV podanie gentamycínu.

V prípade liečby aminoglykozidmi nesmieme zabúdať ani na **monitoring sérových koncentrácií liečiva**, ktoré by nemali presiahnuť hodnotu 2 mg/L. Optimálna hodnota sa pohybuje v rozmedzí 0,5 – 1,0 mg/L a vrcholové hodnoty sérových koncentrácií 5 – 12 mg/L. V prípade jeho vysokých hodnôt v sére je nutné zvážiť predĺženie dávkovacieho intervalu. Pre synergický účinok sa používa v kombinácii s beta-laktámovými antibiotikami, avšak zmesi obsahujúce penicilín nesmú byť podané rovnakou infúziou. Pri podozrení na stafylokokovú sepsu sa vhodne kombinuje s kloxacilínom. Dávkovanie je potrebné upraviť aj v prípade zníženého klírensu kreatinínu.

**Tab. 7 Dávkovanie gentamycínu (IV podanie počas 30 minút) u novorodencov** (upravené podľa Hitron A.E. et al., 2010)

Gestačný vek (týždne)	Dávka (mg/kg)	Dávkovací interval (hodiny)
≤28	3,5	36
29-34	3,5	24
≥35	5	24

V dávkovaní gentamycínu, používaného často v intenzívnej medicíne novorodencov, existuje v krajinách Európskej únie veľká variabilita. Použitím súčasne dostupných odporúčaní bolo vykonaných niekoľko úprav s cieľom optimalizácie dávkovania antibiotika, ako aj možnosťou redukcie potreby terapeutického monitoringu sérových koncentrácií liečiva u novorodencov. Výsledkom analýz je terapeutický režim gentamycínu uvedený v tabuľke (Tab. 7), ktorý by mal zabezpečiť dosiahnutie takej terapeutickej a reziduálnej koncentrácie liečiva („trough“), aby nebol potrebný ďalší monitoring novorodenca.

**Prokaín benzylpenicilín** je WHO odporúčaný ako alternatíva kryštalického PNC v liečbe neskorej formy kongenitálneho syfilisu u detí starších ako 2 roky. Je užitočný aj v liečbe novorodeneckej sepsy, diftérie, tetanu a infekcií, vyvolaných streptokokmi a pneumokokmi. Ide o ťažko rozpustný ester benzylpenicilínu s prokaínom, nerozpustný v lipidoch, relatívne bezpečný, patriaci k základným penicilínovým antibiotikám (ATB), mechanizmus ktorého súvisí s poškodením syntézy bunkovej steny baktérií inhibíciou syntézy peptidoglykánu.

Keďže je v kyslom prostredí nestabilný, dochádza k hydrolýze jeho beta-laktámového kruhu. Vstrebáva sa nepravidelne z GITu. Podáva sa výhradne, avšak podobne ako aminoglykozidy IM. Zo svalu resorpcia prebieha pomaly s maximom plazmatickej koncentrácie v priebehu 1 – 4 hodín od podania. Distribuuje sa do celého organizmu, pričom penetruje najmä do miest postihnutých zápalom, vrátane mozgu, čo sa môže vhodne využiť aj v liečbe meningitídy. Jeho biologický polčas u novorodencov mladších ako 1 týždeň je 3 hodiny, u novorodencov starších ako 14 dní postnatálneho veku 1,4 hodiny. Vylučuje sa prevažne tubulárnou sekréciou.

Má jednorazové denné dávkovanie pre dlhodobý baktericídny účinok v dôsledku prítomnosti prokaínu, jednoduché IM podávanie, nie je finančne nákladný a je dobre dostupný. V liečbe kongenitálneho syfilisu WHO odporúča dávku 50 000 IU/kg/dávku každých 24 hodín IM počas 10 dní (ev. benzylpenicilín - PNC G 50 000 IU/kg/dávku IV každých 12 hodín počas prvých 7 dní, neskôr každých 8 hodín nasledujúce 3 dni), v prípade manažmentu novorodeneckej sepsy sa vhodne kombinuje s gentamycínom. Denná dávka u novorodencov by nemala presiahnuť 150 000 IU.

IM injekcia je bežne odporúčaným spôsobom podávania **vitamínu K** na prevenciu hemoragickej choroby novorodenca v čase, keď je zabezpečený fyzický kontakt s matkou a zahájené dojčenie dieťaťa. Podľa odborného usmernenia Neonatologickej sekcie Slovenskej pediatrickej spoločnosti pri Slovenskej lekárskej spoločnosti (SPS SLS) do 6 hodín od pôrodu. Zvlášť rizikovými novorodencami, ktorým je indikované podanie vitamínu K IM, sú novorodenci podstupujúci chirurgický výkon, s traumou počas pôrodu, predčasne narodení novorodenci a tí, ktorí boli *in utero* exponovaní



liekom matky (antituberkulotiká, antiepileptiká a antikoagulanciá), interferujúcim s metabolizmom vitamínu K.

Vitamín K sa po IM podaní z „depotnej formy“ pomaly vstrebáva do systémovej cirkulácie až do doby, kedy perorálny príjem dieťaťa je dostatočný na udržanie jeho adekvátnych koncentrácií. Preto po IM podaní už nie je nutné ho opakovane suplementovať. Po podaní prvej dávky orálnou formou dochádza v dôsledku jej rýchlej absorpcie a klírensu k zvýšenému riziku neskorej formy hemoragickej choroby novorodenca. Najmä u dojčených detí sa preto odporúča pokračovať v podávaní vitamínu K 1x týždenne až do konca 10. až 12. týždňa postnatálneho veku ako prevencie krvácania.

**IM spôsob podávania** liečiv **v novorodeneckom období nie je vhodný**, ak potrebujeme dosiahnuť rýchly nástup účinku a mal by byť rezervovaný pre situácie, v ktorých spomalená resorpcia liečiva, ako aj oneskorený nástup účinku a proťahovaný efekt liečiva sú pre novorodenca výhodné.

**Tab. 8 Optimálne miesto intramuskulárnej aplikácie liečiva a optimálna veľkosť použitej ihly v závislosti od veku dieťaťa**

(upravené podľa <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/immunize/hcp/admim.pdf>)

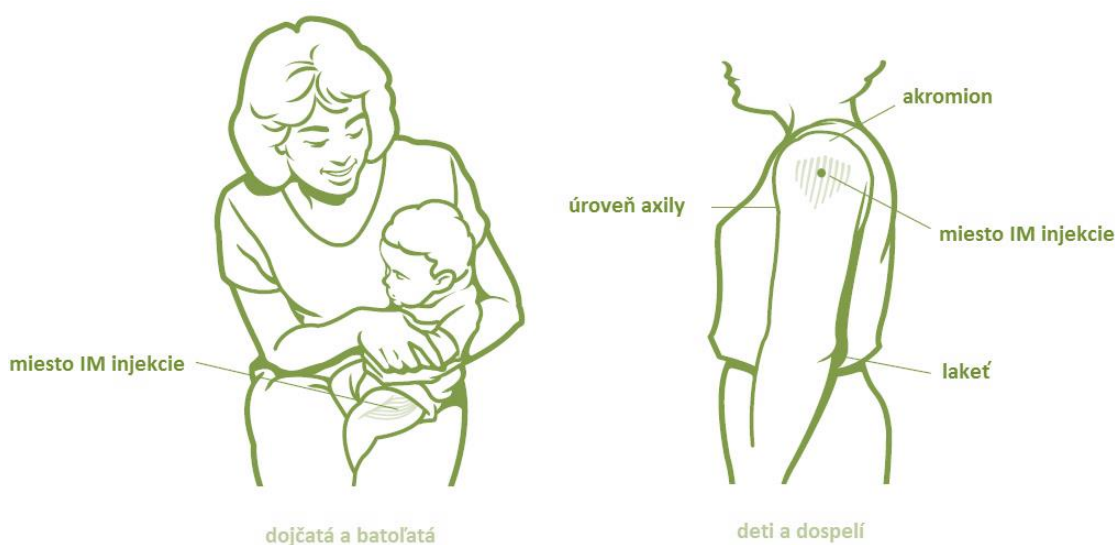
Vek dieťaťa	Miesto aplikácie	Veľkosť ihly
<b>0 – 12 mesiacov*</b>	anterolaterálna časť strednej alebo hornej časti stehna	Dĺžka 25 mm Kaliber 23 – 25
<b>12 – 36 mesiacov</b>	anterolaterálna časť strednej alebo hornej časti stehna, eventuálne m. deltoideus v prípade jeho adekvátnej veľkosti	Dĺžka 25 mm Kaliber 23 - 25
<b>3 roky a viac**</b>	m. deltoideus	Dĺžka 25 mm Kaliber 23 – 25

Vysvetlivky:

\* Použiť 16 mm dlhú ihlu u dojčiat s telesnou hmotnosťou < 2,5 – 3 kg

\*\*Použiť 40 mm dlhú ihlu u žien > 90 kg a mužov >118 kg

Okrem vitamínu K, IM spôsob podávania liečiv (**očkovacie vakcíny** proti diftérii-tetanu-pertussis, invazívnym hemofilovým nákazám - *Haemophilus influenzae* typ b, vírusovej hepatitíde A, vírusovej hepatitíde B, ľudskému papilomavírusu, chrípke, meningokoková vakcína sérotyp B, kvadruvalentná meningokoková vakcína, pneumokoková vakcína) je u detských pacientov neodmysliteľne spojený s preventabilnou vakcináciou. Miesta optimálneho IM podávania vakcín, ako aj veľkosť použitej ihly v závislosti od veku dieťaťa sú uvedené v tabuľke (Tab. 8) a na obrázku (Obr. 7)



**Obr. 7 Optimálne miesto intramuskulárnej aplikácie liečiva u detských pacientov**

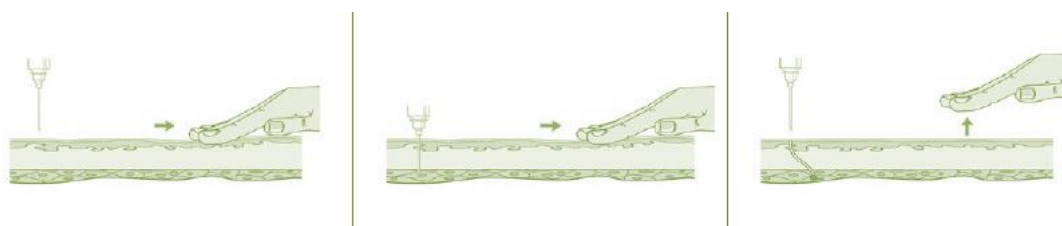
(upravené podľa <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/immunize/hcp/admim.pdf>)

0.5 ml liečiva sa podáva formou IM injekcie v 90° uhle v mieste odporúčenej aplikácie. V prípade aplikácie liečiva do m. deltoideus sa liečivo aplikuje nad úroveň axily na šírku 2 – 3 prstov pod akromion (Obr. 7). Pred aplikáciou sa odporúča urobiť kožnú riasu, aby sa zabránilo poškodeniu n. radialis, ktorý prebieha u detí povrchovejšie ako u dospelých pacientov. U detí nie je odporúčaná IM aplikácia liečiva do m. dorsogluteus z dôvodu rizika poškodenia n. ischiadicus a a. glutealis. K ďalším komplikáciám, ktoré môžu nastať po IM podaní liečiv, patrí: svalová atrofia, poranenie kosti a sterilný absces.

U detí s hematologickým ochorením v prípade potreby IM podania liečiva je nutná aj spolupráca s hematológom, zvážiť možnosť SC podania liečiva, suplementovať pred IM aplikáciou chýbajúci koagulačný faktor a po IM aplikácii liečiva použiť tlak v mieste aplikácie po dobu 1 – 2 minút.

Pred IM aplikáciou je nutné si získať spoluprácu a dôveru nielen dieťaťa, ale aj rodičov. Miesto aplikácie nie je nutné dezinfikovať (eventuálne stačí použiť mydlo a vodu), s výnimkou imunokompromitovaných pacientov, kde hrozí riziko infekcie. V prípade použitia alkoholového tampónu je nutné počkať minimálne 40 sekúnd na zabezpečenie účinnosti dezinfekcie.

Nesmieme zabúdať na **redukciu bolesti**, napr. rozptýlením dieťaťa (rozprávaním, pustením hudby...), hladením ev. trením kože v mieste aplikácie, uvedením dieťaťa do polohy, v ktorej je maximálne relaxované (napr. v ležiacej alebo sediacej polohe), promptnou aplikáciou ihly do svalu s pomalým, 1 – 2 sekundovým podaním liečiva do svalu bez použitia aspirácie. U dojčiat do 6 mesiacov je možné na zmiernenie bolesti podať pod jazyk 0,1 – 1 ml 24 % sacharózy (ev. 0,2 – 0,5 ml/kg) 2 minúty pred IM injekciou. Podobný efekt bol v klinických štúdiách dosiahnutý aj pri použití glukózy. Jej analgetický účinok môžeme zvýšiť použitím cumľa u novorodencov. Pred aplikáciou je vhodné napnúť kožu v mieste aplikácie medzi palec a ukazovák a použiť Z-techniku aplikácie (Obr. 8), ak je to možné, na redukciu bolesti. Z-technika aplikácie liečiv sa neodporúča v prípade použitia a aplikácie vakcín. U dojčiat a detí so slabou svalovou hmotou sa odporúča urobiť kožnú riasu. Po aplikácii môžeme na miesto injekcie priložiť ľad.



**Obr. 8 Z-technika intramuskulárnej aplikácie liečiv na redukciu bolesti** (upravené podľa Bartley N., 2014)

Jednou zo život ohrozujúcich situácií v živote dieťaťa je aj anafylaktický šok. Pacienti, ktorí podobnú situáciu už zažili na vlastnej koži, sú väčšinou vybavení tzv. „záchranným balíčkom“, ktorého neodmysliteľnou súčasťou je adrenalínové pero. Môže ho použiť samotný rodič dieťaťa, alebo aj dobre zaškolené dieťa už pri prvých príznakoch anafylaxie. V klinickej praxi sa môže **adrenalín** aplikovať IM, pretože kostrové svaly sú bohato vybavené  $\beta_2$ -adrenergnými receptormi, prostredníctvom ktorých vedie k lokálnej vazodilatácii a urýchleniu vlastnej absorpcie.

IM podanie je odporúčaným spôsobom aplikácie aj **imunomodulačnej liečby** (polyoxidónium a transferový faktor ľudského pôvodu), použitej u pacientov s laboratórne potvrdenou bunkovou imunodeficienciou.

#### 2.1.7. Intravenózne podanie

Pri podávaní liečiv priamo do žily sa eliminuje proces absorpcie liečiva s okamžitým zvýšením sérových hladín a dosiahnutím vysokých koncentrácií liečiv v životne dôležitých orgánoch, ako sú: srdce, mozog a obličky. Treba si však uvedomiť, že pri tomto spôsobe podávania dochádza k **rýchlemu nástupu nielen terapeutického, ale aj možného nežiaduceho účinku** a zvýšenému riziku anafylaktickej reakcie. Preto detský pacient musí byť pri podávaní liečiva do žily monitorovaný zdravotníckym personálom, pričom v prípade potreby je nutné urgentne zasiahnuť.

Liečivá je možné podávať priamo do **periférnych žíl** (vena cephalica, vena basilica, vena mediana cubiti, vena saphena magna a dorzálny venózný oblúk) použitím malých kanýl alebo do **centrálneho žilového systému** (vena femoralis, vena jugularis interna l.dx., vena jugularis externa, vena subclavia, vena umbilicalis) pomocou centrálnych žilových katétrov (CŽK). **CŽK** môže byť **zavedený aj z periférie (PICC katéter)** cez vena cephalica, vena basilica, alebo cez inú periférnu venu do distálnej časti vena cava superior. Jeho výhodou je možnosť dlhodobejšieho podávania liečiv

(chemoterapia, antibiotiká, alebo úplná parenterálna výživa) a vyššia bezpečnosť v porovnaní s ČŽK.

**V periférnych žilách** je pomalší krvný prietok. Aplikácia hyperosmolárnych liečiv s výrazne odlišným pH, ako aj chemická štruktúra niektorých aktívnych substancií a pomocných látok môžu byť príčinou lokálneho dráždenia periférnych žíl. Preto liečivá musia byť podávané v ich riedenej forme. Ku kompatibilným infúznym roztokom patrí 5 % a 10 % glukóza, 0,45 % a 0,9 % chlorid sodný, alebo vzájomná kombinácia glukózy s fyziologickým roztokom.

K závažným **komplikáciám** súvisiacim s podávaním liečiv do periférie patria: flebitída, tromboflebitída, alebo infiltrácia okolitého tkaniva s jeho poškodením a problematickým prístupom do periférneho žilového systému. U závažne chorých jedincov je často problém nájsť periférny žilový systém.

Aplikáciou liečiva do centrálnej cirkulácie ČŽK dochádza v dôsledku rýchleho prietoku krvi k jeho rýchlemu rozriedeniu. Preto je možné do **centrálneho žilového systému** podávať aj koncentrovanejšie liečivá a roztoky, dokonca aj v prípade reštrikcie príjmu tekutín. Treba však brať do úvahy riziko toxicity a nežiaducich účinkov a regulovať rýchlosť aplikácie aktívnych substancií. Rýchlosť podávania je daná hmotnosťou dieťaťa (napr. X mg/kg/min) u závažne chorých detských pacientov, alebo je daná časovým intervalom podávania liečiva (napr. liečivo podať pomaly v priebehu 5 minút). ČŽK umožňujú rýchle podanie aj veľkých objemov tekutín, rýchlejší nástup účinku substancií s dosiahnutím vyšších vrcholových koncentrácií, monitoring centrálneho žilového tlaku a zmiešanej venóznej saturácie kyslíkom.

U detských pacientov od novorodeneckého veku až po obdobie adolescencie je **kanylácia centrálneho žilového systému** veľmi náročným invazívnym výkonom, hoci samotná technika výkonu je veľmi podobná ako u dospelých pacientov. Deti majú vyššie riziko vrodených anomálií kardiovaskulárneho systému, veľké rozdiely vo

veľkosti ciev, čo výraznou mierou vplýva na priebeh samotného výkonu, ako aj riziko výskytu sprievodných komplikácií.

Väčšina týchto výkonov musí byť vykonávaná v celkovej anestézii, s výnimkou zavádzania PICC katétrov. Veľkosť katétra je závislá od veľkosti cievy, indikácie, potrebnej doby kanylácie, závažnosti ochorenia a skúseností operátora. U novorodencov sú v súčasnosti dostupné už aj špeciálne umbilikálne katetre používané len krátkodobo aj napriek vysokému riziku komplikácií.

Na dezinfekciu kože pred inzerciou katétra sa u dojčiat odporúča aplikovať chlórhexidín o rôznej koncentrácii. Opatrnosť musí byť venovaná jeho použitiu u predčasne narodených novorodencov, kde jeho 2 % koncentrácia vedie k vývoju erytému až popálenín.

Povrchový priebeh žíl a málo podkožného tuku umožňuje zavádzať CŽK pod sonografickou kontrolou. Na overenie umiestnenia konca katétra sa štandardne realizuje RTG hrudníka s použitím kontrastu.

K najčastejším **komplikáciám** kanylácie centrálnych žíl patria lokálna a systémová infekcia, krvácanie, trombóza, pľúcna trombembólia, flebitída, pneumotorax, chylotorax, tamponáda srdca, arytmie, vzduchová embólia, embólia úlomkom katétra a poranenie periférnych nervov.

**Liečivá pre IV podanie** sú najčastejšie vyrábané v **lyofilizovanej práškovej forme** a upravené do výslednej formy použitím rozpúšťadla tesne pred ich aplikáciou. Môžeme ich aplikovať formou bolusu alebo pomalej intermitentnej infúzie, z ktorej sa liečivo uvoľňuje buď v smere gravitácie s nastavením rýchlosti infúzie (počet kvapiek/min), alebo pomocou programovateľnej infúznej IV pumpy. U detí je vhodné používať IV intermitentné sety s kontrolovaným objemom.

IV podávame liečivá v prípade **vážnych, život ohrozujúcich ochorení a stavov**, vyžadujúcich si **rýchly nástup účinku liečiv** (napr. zástava činnosti srdca, intoxikácia, bakteriálne infekcie, sepsa, diabetická ketoacidóza...).

Aby sme dosiahli vysoké plazmatické koncentrácie **antibiotík**, volíme bolusové IV podávanie, ktoré je spojené s rýchlym a predvídateľným zvýšením sérových koncentrácií. Po úvodnej IV liečbe je možné pokračovať v perorálnom podávaní antibiotík, keďže mnohé z nich majú dobrú orálnu biologickú dostupnosť s dosiahnutím adekvátnych sérových koncentrácií, potrebných na inhibíciu rastu baktérií.

Základom úvodnej liečby diabetickej ketoacidózy je okrem rehydratácie dieťaťa pomocou kryštaloidov aj substitúcia **inzulínu** kontinuálnou IV infúziou s úpravou kaliémie a hladín ďalších minerálov. Rýchlosť kontinuálnej IV infúzie inzulínu upravujeme v závislosti od pH krvi, určujúceho stupeň acidózy a aktuálneho stavu glykémie. Po dosiahnutí normoglykémie, úprave acidózy a vnútorného prostredia je detský pacient prevedený na SC podávanie inzulínu.

O IV podaní uvažujeme aj v prípadoch obmedzenej orálnej biologickej dostupnosti liečiv, alebo v prípadoch, keď liečivo je dostupné len pre IV podanie. Príkladom môže byť používanie aminoglykozidových antibiotík, ktoré vzhľadom na vysokú polaritu nemôžu byť absorbované tráviacim traktom a musia byť podávané parenterálne.

Ak dieťa opakovane vracia, netoleruje perorálny príjem, nie je v stave plného vedomia s rizikom aspirácie, taktiež treba zvážiť alternatívnu formu podávania liečiv.

### 2.1.8. Intraoseálne podanie

Získanie venózneho prístupu u kriticky chorých detí je zásadným krokom v doplnení objemu cirkulácie a podaní liekov v urgentných situáciách. Prvou možnosťou je cievny prístup prostredníctvom periférnych žíl. Z anatomického hľadiska, ako aj v dôsledku fyziológie (väčšia hrúbka SC tkaniva, malý kaliber ciev, ťažkosti pri získaní prístupu k centrálnym žilám – v. jugularis a v. subclavia) a hemodynamickej odpovede organizmu na prebiehajúci patologický proces (zástava činnosti srdca, septický a hypovolemický šok, prolongovaný status epilepticus, ťažká dehydratácia) je technicky náročnejší u detských pacientov. V prípade nemožnosti jeho použitia, alebo ak na získanie tohto prístupu je potrebný dlhší čas, intraoseálny (IO) prístup je ideálnou metódou podávania liečiv (Tab. 9), elektrolytov a krvných produktov. Myslíme na neho aj v prípade obéznych detských pacientov.

**Tab. 9 Najčastejšie podávané liečivá intraoseálnym spôsobom** (upravené podľa Sá et al., 2012)

Analgetiká Anestetiká Antikonvulzíva Sedatíva	Antibiotiká	Tekutiny	Neuromuskulárne blokátory	Liečivá používané počas resuscitácie	Iné
Fentanyl	Amikacín	Krvné produkty	Atrakurium	Adenozín	Antidóta
Ketamín	Ampicilín	Glukóza	Pankurónium	Adrenalin	Kontrastné látky
Lorazepam	Ceftriaxón	Ringer laktát	Rokurónium	Atropín	Dexametazón
Midazolam	Klindamycín	Izotonický a hypertonický roztok	Sukcinylcholín	Chlorid vápenatý	Diazoxid
Morfín	Gentamycín		Vekurónium	Digoxín	Heparín
Fenobarbital	Sulfadiazín			Dobutamín	Inzulín
Fenytoín	Vankomycín			Dopamín	Metylénová modrá
Propofol				Izoproterenol	Metylprednizolón
				Lidokaín	Prostaglandíny
				Noradrenalin	Vitamíny
				Bikarbonát sodný (riedený)	
				Vazopresín	

Je **rýchly, bezpečný, efektívny** vo viac ako 90 % prípadoch a akceptovaný u detských pacientov. Čas na jeho získanie je menej ako 2 minúty v prípade, že ho vykonáva skúsený zdravotnícky personál s použitím vhodného zdravotníckeho



materiálu. Je užitočný v prípade zástavy činnosti srdca, ako aj u detí v šokových situáciach.

Liečivá po IO aplikácii sa dostávajú k venóznemu pletencu kostnej drene, ktorý v porovnaní s periférnym žilovým systémom podliehajúcim vazokonstrikcii nekolabuje. Nástup účinku a plazmatické hladiny liečiv sú porovnateľné s IV periférnym a centrálnym spôsobom podania. Môže byť použitý aj na získanie krvných vzoriek pre analýzu krvných plynov počas kardiopulmonálnej resuscitácie. Viskózne liečivá sa podávajú infúznou pumpou použitím manuálneho tlaku, alebo pomocou rýchleho bolusu. Na rýchlejšie dosiahnutie systémovej cirkulácie je nutné po ich aplikácii podať fyziologický roztok.

**Tab. 10 Charakteristické vlastnosti hlavných cievnych prístupov u detských pacientov** (upravené podľa Sá et al., 2012)

	Intraoseálny prístup	V. subclavia	V. femoralis	V. jugularis interna	V. jugularis externa	V. axillaris	Vypreparovaná žila
Cievny prístup počas urgentnej liečby	++++	++	+++	++	+++	+	++
Náročnosť vykonania techniky	++++	++	+++	++	+++	+	+
Infekcia	+	++	++	++	+	+	++
Trombóza	0	+	++	+	+	+	++++
Iné komplikácie	+	++	+	+	0	+	0
Vhodnosť pre dlhodobé použitie	0	+++	++	++	+	+	0
Vhodnosť pre krátkodobé použitie	++++	++	+++	+++	++	+++	++

Vysvetlivky:

0- Bez efektu/neaplikovateľnosť/bez rizika;

++++- väčší efekt/častejšie použitie/vyššie riziko;

+/- menší efekt/nefrekventované použitie/nížšie riziko

### **Výhody IO podávania liečiv:**

IO prístup môžeme dosiahnuť pomerne rýchlo (5 – 90 sekúnd), jednoducho a efektívne. Môže byť použitý u detí akejkoľvek vekovej kategórie. Je nevyhnutný v manažmente kriticky chorých detí, ak do 60 sekúnd nie je možné zabezpečiť intravenózne prístup, alebo v prípade 3 neúspešných pokusov o zavedenie intravenózneho katétra. Šetrí čas potrebný pre vykonanie ďalších nevyhnutných medicínskych postupov v urgentných situáciách. Rýchle použitie IO prístupu môže zvýšiť šance a urýchliť rekonvalescenciu dieťaťa. Miesta pre IO prístup sú dobre dostupné v prípade potreby realizácie kardiopulmonálnej resuscitácie dieťaťa. Zabezpečenie IO prístupu si vyžaduje málo skúseností a technika výkonu je „ľahko naučiteľná“. Opakovaním tréningu sa zvyšuje úspešnosť a znižuje čas potrebný k zavedeniu IO ihly.

Hlavnou **nevýhodou** je dĺžka IO prístupu, ktorá by nemala presiahnuť 24 – 48 hodín.

Ku **kontraindikáciám IO** spôsobu podávania liečiv patrí: poranenie, popálenina, absces alebo infekcia v mieste inzercie IO ihly, zvýšená fragilita kostí u detí s osteogenesis imperfecta/osteoporózou, ako aj generalizovaná kostná denzifikácia, osteopetróza, pri ktorej je naopak problémom sťažená penetrácia kosti.

U detí je kontraindikovaná sternálna punkcia z dôvodu zvýšeného rizika vážnych komplikácií: fraktúra, hemotorax, poranenie srdca a veľkých ciev. Naopak, odporúčaným miestom vpichu je proximálna tibia na anteromediálnej ploche približne 1 – 3 cm pod tuberositas tibiae. Na tomto mieste je koža tenká a nezasahuje do potrebných výkonov spojených so zástavou činnosti srdca a dýchania (kompresie hrudníka a invazívny prístup do dýchacieho systému dôležitý pre zabezpečenie UPV). Eventuálnou možnosťou je distálna tibia 2 cm nad mediálnym maleolom, cez ktorý ihla penetruje ľahšie ako cez laterálny maleolus, alebo distálna časť femuru (2 – 3 cm nad vonkajším femorálnym kondylom).



**Obr. 9 Intraoseálne ihly s mandrénom (A), automatické aplikátory s mechanickou pomocou – Bone injection gun <sup>TM</sup> – B.I.G.(B) a intraoseálne vŕtačky – EZ-IO <sup>®</sup> (C)** (upravené podľa Anson JA, 2014).

Na zabezpečenie IO prístupu sa používajú špeciálne manuálne IO ihly s mandrénom hrúbky 16 – 18G (Obr. 9A), automatické aplikátory s mechanickou pomocou (Obr. 9B), alebo intraoseálne vŕtačky (Obr. 9C). Ihla sa zavádza pod 90 stupňovým uhlom. Po preniknutí kortexu „vŕtačkovou metódou“ a vytiahnutí mandrénu sa aspiruje kostná dreň a môžu aplikovať lieky, roztoky alebo krvné produkty. Ihlu je nutné dostatočne fixovať. Pre jej správne umiestnenie svedčí aj neprítomnosť SC infiltrácie a reakcia dieťaťa na podávanú liečbu.

Po zabezpečení IO prístupu je možné použiť kostnú dreň na viaceré laboratórne vyšetrenia.

Podanie infúzných roztokov do kostnej drene je v mnohých prípadoch **bolestivé**. Na zmiernenie tohto diskomfortu je možné použiť pred objemovou resuscitáciou lidokaín v dávke 0,5 mg/kg deťom vážiacim 3 – 39 kg a 20 – 40 mg u pacientov vážiacich viac ako 39 kg. Bežne v praxi sa však analgosedácia alebo lokálna anestézia nepoužívajú, keďže pacienti sú väčšinou v šokovom stave.

**Riziko závažných komplikácií IO** podávania liečiv je relatívne **nízke**. K najčastejším patrí extravazácia tekutín, ktorú môžeme redukovať znížením pokusov o zabezpečenie IO prístupu na 1 pre každú kosť, uistením sa o správnej polohe zavedenej ihly, jej fixáciou, častým monitorovaním miesta IO prístupu, najmä v prípade použitia infúzných púmp a fixáciou končatiny.

#### 2.1.9. Inhalačné podanie

Častice aerosolu liečiva sa po inhalácii zvlhčujú v dôsledku kontaktu s bronchiálnou tekutinou, ktorá má nízke povrchové napätie a prestupujú do jej vnútra. Bronchiálna tekutina je tvorená periciliárnou vodnou fázou, v ktorej sa nachádzajú riasinky bez veľkého odporu. Na jej povrchu sa nachádza gelová fáza tvorená mucínom a ďalšími glykoproteínmi. Častice, ktoré sa dostávajú až do pľúcnych alveolov, podliehajú navyše fagocytóze alveolárnymi makrofágami. Zle rozpustné častice však zotrávajú v gelovej vrstve bronchiálnej tekutiny, čím sú vystavené účinkom mukociliárneho transportu.

Existuje niekoľko **výhod inhalačného spôsobu** podávania liečiv v porovnaní so systémovým podaním:

- liečivo sa dostáva priamo na miesto účinku, čím môžeme redukovať dávku liečiva potrebnú pre jeho terapeutický účinok a
- dochádza k rýchlejšiemu nástupu účinku liečiva v porovnaní s IV.

Na aplikáciu liečiva do pľúc sa v klinickej praxi používajú **inhalačné systémy**, ktoré sú charakterizované vnútorným odporom, konzistenciou dávok liečiva, celkovým výdajom liečiva, respirabilnou frakciou a aerodynamickými parametrami inhalovaných častíc (Tab. 11).

**Tab. 11 Prehľad údajov charakterizujúcich inhalačné systémy** (upravené podľa Kašák, 2007)

Inhalačný systém	Vnútorný odpor- $R_D$ ( $\text{cmH}_2\text{O}^{1/2}/\text{l/min}$ )	Odporučený PIF (l/min)	Konzistencia dávok (% nominálnej dávky) pri optimálnom PIF	Respirabilná frakcia (% nominálnej dávky)	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	Pľúcna depozícia (% nominálnej dávky)
<b>MDI-CFC</b>		20-60		<40	3,5	10-20
<b>MDI-HFA</b>		20-60		44-59	0,9-1,1	50-60
<b>SMI</b>				66-81		39-45
<b>Aerolizer</b>	0,0598		91-100			28
<b>Airmax</b>		>30	95	41-64	2,2-2,4	50-65
<b>Diskhaler</b>	0,67					11-12
<b>Easyhaler</b>	0,1363	>28		32-45		24-29
<b>Turbuhaler</b>	0,1228	60	91-100	4-22	2,4	32-36

Vysvetlivky:

MDI-CFC- aerosolový dávkovač používajúci ako hnací plyn freón (chlórfluórokarbón)

MDI-HFA- aerosolový dávkovač používajúci ako hnací plyn norfluran (hydrofluoroalkán)

SMI- aerosolový dávkovač produkujúci jemnú hmlu

MMAD-aerodynamický parameter inhalovaných častíc (mass median aerodynamic diameter)

PIF- vrcholový inspiračný prietok (peak inspiratory flow)

Počas maximálneho inspiéria, kedy je nutné prekonať vnútorný odpor inhalačného systému, ako aj dýchacích ciest, pacient vyvinie vrcholový inspiračný prietok (PIF). Vlhkosť prostredia, manipulácia s inhalátorom a inspiračný manéver (inspiračný prietok, akcelerácia inspiračného prietoku, inspiračný objem) môžu ovplyvniť konzistenciu dávok. Celkový výdaj liečiva zodpovedá približne veľkosti podanej dávky. Respirabilnú frakciu podávaného liečiva predstavujú častice o veľkosti 2,1 – 4,7  $\mu\text{m}$ . So znižovaním aerodynamických parametrov inhalovaných častíc sa redukuje riziko nežiaducej depozície liečiva v orofaryngu a zvyšuje sa pravdepodobnosť jeho depozície v periférnych častiach dýchacích ciest a pľúcnych alveolách.

**Depozícia liečiv** podaných inhalačnou cestou je závislá nielen od veľkosti častíc a ich hustoty, ale výraznou mierou je ovplyvnená aj rozmermi dýchacích ciest. Táto skutočnosť má veľký význam u detských pacientov, ktorých dýchacie cesty sú nielen menšie v porovnaní s dospelými, ale dochádza aj k zmenám v ich vývoji počas

detského veku. Pre detský vek sú charakteristické: vyššia frekvencia dýchania, nižšia prietoková rýchlosť vzduchu, nižší dychový objem, ako aj veľká variabilita v dýchaní. Vzhľadom na uvedené skutočnosti možno povedať, že celková depozícia liečiv podaných inhalačným spôsobom sa zvyšuje so znižujúcim sa vekom dieťaťa. Menšie deti môžu byť preto vnímavejšie na liečivá resorbované po inhalácii a ich nástup účinku môže byť rýchlejší ako u dospelých pacientov.

Pri použití dýchacích pomôcok, ktoré boli vyvinuté pre dospelých pacientov a adaptované na detskú skupinu, dochádza často k úniku vzduchu, napr. tvárovými maskami. Taktiež sa často stretávame s používaním „*off-label*“ liečiv z dôvodu nedostatku údajov z klinických štúdií.

Pri **výrobe aerosólov**, či už pre deti alebo dospelých, existujú všeobecne platné požiadavky na optimálnu veľkosť inhalovaných častíc (1 – 5  $\mu\text{m}$ ) a minimálnu depozíciu častíc v orofaryngeálnej oblasti. Taktiež sa farmaceutický priemysel snaží pripraviť jednoduché, prijateľné a spoľahlivé inhalačné pomôcky, ktoré by zlepšili efektivitu liečby. Okrem toho u detí sú dôležité aj ďalšie parametre. V dôsledku menšieho dychového objemu sa znižuje dodávka liečiva do dýchacích ciest. Dojčatá a menšie deti majú väčšiu variabilitu v dychových vzoroch. Ich inspiračný prietok vzduchu sa môže pohybovať od takmer nulového až po 40 l/min. Menšie deti majú veľký problém si osvojiť správnu techniku dýchania a často dýchajú nosom. Preto si vyžadujú pre podanie liečiva do dýchacích ciest použitie tvárových masiek. 2,5 až 3-ročné deti by mali byť schopné použiť náustok. Ďalším problémom je časté emočné rozrušenie dieťaťa a plač, ktoré negatívne vplyvajú na samotnú techniku inhalácie vplyvom zmeny dychového vzoru a zvýšenia inspiračného prietoku vzduchu. Výsledkom môže byť vyššia depozícia liečiva v proximálnych častiach dýchacích ciest. V prípade plaču dieťaťa sa môže znížiť priliehavosť tvárovej masky zapríčiňujúcej únik aerosolu mimo dýchacieho systému. Treba taktiež pripomenúť časté používanie „*off-label*“ alebo neschválených liečiv pre danú vekovú kategóriu, čím sa používa nesprávny spôsob aplikácie liečiva, eventuálne môže použiť nesprávne dávkovanie. Väčšina farmaceutických produktov na inhalačné použitie je schválená pre dospelých a deti starších ako 6 rokov. Farmaceutické spoločnosti majú veľmi málo pozitívnych

stimulov na realizáciu klinických štúdií v nižších vekových kategóriach, najmä z dôvodu veľkých interindividuálnych rozdielov, komplikovanosti a vysokej ceny vyrábaných produktov.

K **inhalačným pomôckam**, ktoré sa používajú na uľahčenie podávania liečiva do pľúc a zvýšenie jeho biologickej dostupnosti patria: **nebulizátory, aerosolové dávkovače (MDI) a inhalačné nadstavce (spacer), tvárové masky, práškové inhalátory (DPI) a multidávkové aerosolové dávkovače produkujúce jemnú hmlu (SMI).**

Najčastejšou inhalačnou pomôckou u detí bývajú **nebulizátory**. Pri ich použití sa nevyžaduje koordinácia dýchania s podávaním liečiva v tekutej liekovej forme. Za použitia trysky a stlačeného plynu sa kvapalina rozloží na niekoľko drobných kvapôčok, ktoré dieťa inhaluje. Plynom je najčastejšie vzduch, ktorý je naplnený pomocou elektrického vzduchového kompresora. Doba nebulizácie je pomerne dlhá a pohybuje sa v rozmedzí 5 – 15 minút. Vzhľadom na jeho pomerne veľké rozmery sa používa doma alebo v nemocničnej starostlivosti. Veľkosť kvapôčok a ich uvoľnenie z nebulizátora sú závislé od jeho typu a spôsobu dýchania dieťaťa.

Ultrazvukové nebulizátory sú menšie ako tryskové a vytvárajú drobné kvapôčky prechodom ultrazvukových vĺn vychádzajúcich z piezoelektrickej časti uloženej na spodku rezervoára cez tekutinu. Problémom je zahrievanie tekutiny vplyvom vytvorenej energie, čo je veľmi nevýhodné pre lieky bielkovinovej povahy. Najnovším typom nebulizátora je vibrujúci sieťový nebulizátor, ktorého sieť s laserom vytvorenými drobnými dierkami rýchlo vibruje oproti povrchu tekutiny vytvárajúc kvapôčky. Jeho výhodou je kratšia doba nebulizácie a potreba menších reziduálnych objemov vzhľadom k menším stratám tekutiny v porovnaní s tryskovým alebo ultrazvukovým nebulizátorom. Bolo dokázané, že terapeutická účinnosť MDI s inhalačnými nadstavcami je porovnateľná s nebulizátormi, napr. v prípade použitia bronchodilatancií pri liečbe akútnej exacerbácie bronchiálnej astmy.

Pri použití **MDI** je potrebná spolupráca pacienta a koordinácia uvoľnenia liečiva z inhalátora s dýchaním. Tento problém sa u detských pacientov rieši pridávaním inhalačných nadstavcov, ktorých úlohou je zadržať aerosólový oblak po uvoľnení zo spreja. Zachytením jeho najväčších častíc na stenách spaceru sa zníži celkové množstvo liečiva deponovaného v oblasti orofaryngu a tým riziko lokálnych nežiaducich účinkov (napr. orálna kandidóza a zachrípnutie v prípade inhalácie kortikosteroidov), alebo potenciálnej resorpcie liečiva do systémovej cirkulácie z GITu. Zvyšné častice o veľkosti menej ako 2  $\mu\text{m}$  zostávajú v komore nadstavca a sú určené na priamu inhaláciu do dýchacích ciest dieťaťa. Nadstavec sa fixuje na jednej strane k náustku sprejového inhalátora, na druhej strane je u detí vo väčšine prípadov ukončený tvárovou maskou, u starších detí eventuálne náustkom. Najčastejšie sa stretávame s jeho použitím u detí s diagnózou bronchiálnej astmy, či už akútnej liečby exacerbácie, alebo jej dlhodobej liečby. U detí sú na Slovensku dostupné nadstavce s maskou alebo bez nej: AeroChamber<sup>®</sup>, OptiChamber<sup>®</sup> a Babyhaler<sup>®</sup>.

Dôležitý pri ich výrobe je najmä objem, pretože ak je príliš veľký, tzn. väčší ako dychový objem dieťaťa, nedôjde k dostatočnej inhalácii potrebnej dávky. Dychový objem sa pohybuje v rozmedzí od 75 ml u 6-mesačných detí do 325 ml u 8-ročných. Pre porovnanie, dychový objem dospelého muža je 750 ml. Klasické nadstavce majú objem 200 až 500 ml. Inhalačné nadstavce s väčšími objemami by sa u detí nemali používať. Jednotlivé parametre komerčne dostupných nadstavcov sa odlišujú rozmermi, tvarom, objemom a dizajnom. Tieto parametre spoločne s MDI, ako aj typom dýchania dieťaťa, ovplyvňujú dávku inhalovaného liečiva, ktoré sa dostane do pľúc. Význam používania inhalačných nadstavcov bol potvrdený niekoľkými klinickými štúdiami vo vekovej skupine približne 6-ročných detí s bronchiálnou astmou. Výsledky ukázali rýchlejší ústup niektorých klinických príznakov: pískania, kašľa po exacerbácii astmy, ako aj nižšiu absenciu detí v škole po záchvate v porovnaní s deťmi, ktoré v liečbe akútnej exacerbácie bronchiálnej astmy používali na inhaláciu potrebnú liečbu len MDI, bez inhalačných nadstavcov.





**Obr. 10 (A) nebulizátor; (B) AeroChamber s tvárovou maskou**

(zdroj obrázkov- <http://www.rozdychajto.sk/info/inhalacny-nadstavec-spacer.html>)

**Tvárové masky** sa používajú u detí spoločne s nebulizátormi a inhalačnými nadstavcami (Obr. 10). Je veľmi dôležité, aby masky dobre tesnili na tvári dieťaťa, čím sa zabráňuje úniku a zníženiu účinnosti aerosolu. Vyrábajú sa s minimálnym mŕtvym priestorom z flexibilného materiálu. Nesmieme však zabúdať ani na správnu techniku dýchania. Pretože aj deti s dobre tesniacou maskou, ktoré počas inhalácie plačú, majú výrazne zníženú depozíciu liečiva v pľúcach v porovnaní s deťmi, ktoré dýchajú normálne. Dávka je tak redukovaná na menej ako 1 % deklarovanej dávky. Krik a plač detí počas inhalácie je naozaj veľkým problémom u nespolupracujúcich detí, čo výraznou mierou sťažuje aplikáciu liečiva do pľúc.

**PDI** sú **práškové inhalátory**, ktoré, keďže neobsahujú nosič (plyn), patria k pasívnym inhalačným systémom. Ich hlavnou nevýhodou je potreba vyvinutia dostatočného inspiračného úsilia pacienta. Preto nie sú odporúčané pre deti mladšie ako 4 roky. Taktiež nie sú vhodné počas akútneho astmatického záchvatu a u pacientov s ťažkým stupňom ochorenia. Ich hlavná výhoda spočíva v tom, že pri použití si pacient nevyžaduje koordináciu uvoľnenia dávky s inšpiriom. Delia sa na dva základné typy PDI: jednodávkové (napr. Aerolizer®) a multidávkové (napr. Turbuhaler®, Diskus™, EasyHaler®) PDI. Zatiaľ čo výkonnosť PDI (Turbuhaler®) je závislá od prietoku vzduchu, aerosólové prevedenie inhalátora Diskus™ od prietoku vzduchu nezávisí.

U mladších detí, u ktorých v dôsledku nižších vrcholových prietokov vzduchu sa do pľúc dostane celkovo nižšia dávka, sa situácia kompenzuje ich nižšou telesnou hmotnosťou.

Jedným z novogeneračných inhalačných systémov je **SMI (soft mist inhaler)**, aerosolový dávkovač produkujúci jemnú hmlu, ktorý využíva energiu napätej pružiny namiesto hnacieho plynu.

Vysokú účinnosť inhalačnej liečby pri zachovaní vysokej bezpečnosti je možné dosiahnuť pri nízkej systémovej a orálnej biologickej dostupnosti liečiva, ale jeho vysokej pľúcnej biologickej dostupnosti.

**Tab. 12 Inhalačné kortikosteroidy používané v liečbe detskej astmy a ich dávkovanie v závislosti od veku dieťaťa** (upravené podľa Hossny et al., 2016)

Liek	Denná dávka µg (vek ≤ 5 rokov)	Denná dávka µg (vek 6 - 11 rokov)			Denná dávka µg (vek ≥ 12 rokov)		
	nízka <sup>a</sup>	nízka	stredná	vysoká	nízka	stredná	vysoká
Betametazón dipropionát (CFC)	-	100-200	>200-400	>400	200-500	>500-1000	>1000
Betametazón dipropionát (HFA)	100	50-100	>100-200	>200	100-200	>200-400	>400
Budezonid (MDI + spacer)	200	-	-	-	-	-	-
Budezonid (DPI)	-	100-200	>200-400	>400	200-400	>400-800	>800
Ciklezonid	160	80	>80-160	>160	80-160	>160-320	>320
Flutikazón propionát (DPI)	-	100-200	>200-400	>400	100-250	>250-500	>500
Flutikazón propionát (HFA)	100	100-200	>200-500	>500	100-250	>250-500	>500
Mometazón furoát	nebol študovaný u detí vo veku < 4 roky	110	220-<440	≥440	110-220	>220-440	>400
Triamcinolón acetonid	nebol študovaný	400-800	>800-1200	>1200	400-1000	>1000-2000	>2000

Vysvetlivky:

HFA hydrofluoroalkán – hnací plyn

CFC chlórfluórokarbón- hnací plyn

<sup>a</sup> nízko dávková terapia je definovaná ako liečba, v ktorej použitá dávka nebola spojená s nežiaducimi účinkami v klinických štúdiách, venovaných bezpečnosti terapie

**Inhalačne** sa deťom podávajú **kortikosteroidy** (Tab. 12) a **bronchodilatanciá**. Je potrebné si však uvedomiť, že jednotlivé inhalačné kortikosteroidy sa líšia svojimi farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami.

Príkladom farmakokinetických odlišností sú orálna biologická dostupnosť, systémová biologická dostupnosť, pľúcna biologická dostupnosť, väzbová afinita na glukokortikoidný receptor, väzobná frakcia liečiva na plazmatické bielkoviny, Vd, lipofilita, celková systémová klírens a štruktúra prodrug formy liečiva.

K farmakodynamickým vlastnostiam patria: vnútorná aktivita liečiva, pľúcna depozícia, rezidenčný čas liečiva v pľúcach a jeho respirabilná frakcia.

Hoci pri inhalácii kortikosteroidov predpokladáme najmä ich pľúcnu depozíciu, časť liečiva sa môže dostať do systémovej cirkulácie po prehltnutí deponovanej orofaryngeálnej frakcie, a/alebo absorpcie respirabilnej frakcie liečiva v pľúcach. Výsledkom môžu byť nežiaduce systémové účinky kortikosteroidov (Tab. 13). Molekuly moderných inhalačných kortikosteroidov sú vo väčšine prípadov inaktivované pri prvom prechode pečeňou. Riziko systémových účinkov sa zvyšuje so zvyšovaním dávky. Lipofilita kortikosteroidov môže tiež prispievať k riziku systémových nežiaducich účinkov. Lipofilné liečivá v dôsledku nízkej rozpustnosti vo vode (napr. flutikazón) sa pomalšie rozpúšťajú v bronchiálnej tekutine po inhalácii, čím sú pod dlhodobším vplyvom mukociliárneho transportu.

Optimálny koeficient (1,0), udávajúci pomer medzi biologickou dostupnosťou inhalovaného liečiva v pľúcach a celkovou systémovou biologickou dostupnosťou, je možné zvýšiť nielen správnou technikou inhalácie, ale aj správnym výberom inhalačného systému.

K najbezpečnejším inhalačným kortikosteroidom u detí patrí ciklezonid. Ide o prodrug formu, k aktivácii ktorej dochádza účinkom esteráz až priamo v dýchacích cestách astmatikov. Potenciálne sa tak znižuje riziko lokálnych (infekcie

orofaryngeálnej oblasti), ale aj systémových nežiaducich účinkov (spomalenie rastu) u detí (Tab. 13). K jeho ďalším výhodám patrí aj dávkovanie (1x denne).

**Tab. 13 Potenciálne lokálne a systémové nežiaduce účinky inhalačných kortikosteroidov** (upravené podľa Hossny et al., 2016)

Lokálne nežiaduce účinky	Systémové nežiaduce účinky
Faryngitída	Potlačenie osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička
Dysfónia	Adrenálna insuficiencia
Kašeľ	Rastová retardácia
Bronchospazmus	Skrátenie dĺžky dolných končatín
Orofaryngeálna kandidóza	Redukcia denzity kostí
	Zlomeniny kostí
	Osteoporóza
	Atrofia kože
	Katarakta
	Glaukóm

Spomalenie rastu u detí bolo potvrdené v niekoľkých klinických štúdiách, ktoré dokázali, že denná inhalácia kortikosteroidov spomaľuje rast detí do veku 18 rokov s perzistentnou astmou približne o 0,5 cm/rok. Hoci retardácia rastu je najvýraznejšia v priebehu prvého roku liečby, zdá sa byť zanedbateľným nežiaducim efektom inhalačných kortikosteroidov v porovnaní s benefitom liečby v kontrole bronchiálnej astmy.

**Inhalačné  $\beta_2$ -sympatomimetiká s krátkodobým účinkom** (SABA), napr. salbutamol a fenoterol sú hydrofilné molekuly, čím je zabezpečený ich rýchly prienik bronchiálnou tekutinou, ako aj rýchly nástup účinku. Fyzikálno-chemické vlastnosti  **$\beta_2$ -sympatomimetík s dlhodobým účinkom** (LABA) môžu vysvetliť odlišnosti v ich nástupe a trvaní účinku. Primeraná rozpustnosť vo vode a intermediárne vyjadrená lipofilita formoterolu sú príčinou jeho rýchlej difúzie k  $\beta_2$ -adrenergným receptorom hladkej svaloviny dýchacích ciest a rýchlemu bronchodilatačnému účinku dlhšieho trvania. Vysoko lipofilný salmeterol má pomalý nástup účinku a dlhodobý bronchodilačný efekt (12 hodín v porovnaní 3 - 6 hodín pri použití SABA).

### 2.1.10. Intratracheálne podanie

Intratracheálny spôsob podávania liečiv cez endotracheálnu kanylu **nie je častý**. Väčšinou sa uplatňuje počas **kardiopulmonálnej resuscitácie** dieťaťa, keď je potrebné dosiahnuť rýchly nástup účinku. V akútnych situáciách sa však uprednostňuje IO alebo IV podávanie liekov z dôvodu veľmi variabilnej absorpcie liekov z trachey.

Cez endotracheálnu kanylu je možné podávať **atropín, lidokaín, adrenalín (epinefrín) a naloxon (ALEN)** v nasledujúcich odporúčaných dávkach:

Adrenalín	100 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$
Lidokaín	2-3 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$
Atropín	30 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$

Nie je známa optimálna dávka **naloxonu**. Niektoré štúdie používajú intratracheálnu dávku naloxonu na kompletne zvrátenie respiračnej depresie vyvolanej opiátmi u detí do telesnej hmotnosti 20 kg (5 roč.) 0,1mg/kg, 2 mg starším vekovým kategóriám. Pri terapeutickom použití opiátov spojených s depresiou dýchania sa však zvažuje použitie nižších dávok naloxonu (1 – 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) s postupnou titráciou jeho výsledného efektu.

Lieky sú veľmi raritne indikované v prípade resuscitácie novorodenca. Bradykardia novorodenca je najčastejšie výsledkom neadekvátnej pľúcnej inflácie a výraznej hypoxémie. Preto prvým krokom k jej úprave je zabezpečenie adekvátnej ventilácie. **Adrenalín** alebo objemová resuscitácia novorodenca sú indikované len v prípade pretrvávania bradykardie menej ako 60 úderov/min napriek adekvátnej ventilácii so 100 % kyslíkom cez endotracheálnu kanylu a kompresiam hrudníka. Ale aj v tomto prípade chýbajú dostatočné údaje, na základe ktorých by bolo intratracheálne podanie adrenalinu indikované. Prednostne je odporúčané jeho IV podanie pri koncentrácii 1 : 10000 (0,1 mg/ml) v dávke 0,01 – 0,03 mg/kg/dávku. Pri použití odporúčanej IV dávky intratracheálnym spôsobom môže dôjsť k prechodnej periférnej vazodilatácii s rizikom hypotenzie, redukcii koronárnej perfúzie v dôsledku

prednostnej aktivácie  $\beta_2$ - adrenergných receptorov. Vyššie IV dávky (0,05 - 0,1 mg/kg/dávku) sú nevhodné vzhľadom na výrazné riziko hypertenzie, zníženia myokardiálnej funkcie a zhoršenia neurologických funkcií, ale pravdepodobne účinné v prípade zváženia intratracheálneho podania adrenalínu v koncentrácii 1 : 1000. V klinickej praxi však bezpečnosť a účinnosť intratracheálneho podania adrenalínu nebola zhodnotená a stanovená.

Účinnosť **atropínu** ako kompetitívneho lipofilného antagonistu acetylcholínu na muskarínových receptoroch ( $M_1 - M_5$ ) je závislá od dávky. Najnižšie dávky okolo 0,5 mg znižujú sekréciu žliaz, dávky okolo 0,5 – 1 mg už pôsobia na kardiovaskulárny systém a bloádou  $M_2$  receptorov v myokarde vyvolávajú tachykardiu. Preto je atropín indikovaný aj ako premedikácia na zabránenie reflexnej bradykardie počas urgentnej tracheálnej intubácie. U novorodencov a dojčiat je zvýšená citlivosť horných dýchacích ciest ako následok nezrelosti chemo- a mechanoreceptorov laryngu. Laryngeálny reflex stimuláciou n. vagus môže zapríčiniť bradykardiu a apnoe. Neexistuje však žiadny dôkaz, potvrdzujúci potrebu jeho preventívneho podávania u detských pacientov počas tohto výkonu. V prípade jeho podania je nutné podať minimálnu dávku 0,1 mg IV, najmä u detí najnižších vekových kategórií. Nižšie dávky atropínu vedú k centrálnemu vagotonickému efektu a paradoxnej bradykardii pôsobením na centrálné M receptory. Intratracheálna dávka parasymphatolytika atropínu (0,04 – 0,06 mg/kg) v pediatrii je dvoj- až trojnásobne vyššia ako odporúčaná dávka atropínu, podaná IV (0,02 mg/kg). Zvýšenú náchylnosť k bradykardii môžu mať aj deti v celkovej anestézii vplyvom anestetík (napr. propofol, opiáty- fentanyl, remifentanyl, depolarizujúce myorelaxanciá- suxametonium stimuláciou M receptorov), deti podstupujúce chirurgický výkon v oblasti krku (napr. adenotonzilektómia) a deti kŕmené NSG sondou. K bradykardii vedú aj blokátory kalciových kanálov a  $\beta$ - blokátory.

**Lidokaín**, aplikovaný do endotracheálnej kanyly, na rozdiel od jeho IV podania, je prostredníctvom lokálneho anestetického účinku a blokády napäťovo riadených  $Na^+$  kanálov efektívny v redukcii respiračných reflexov. Topická anestézia v oblasti laryngu a trachey bráni kašľovému reflexu a je krátkeho trvania. Lidokaín patrí vo

všeobecnosti k najmenej toxickým lokálnym anestetikám. Niektoré klinické štúdie potvrdzujú skutočnosť, že endotracheálna instilácia lidokaínu mechanicky ventilovaným pacientom s ťažkou traumou hlavy v závislosti od dávky efektívne bráni zvyšovaniu intrakraniálneho tlaku, vyvolaného endotracheálnym podtlakom a redukuje tlak v mozgovej cirkulácii.

Intratracheálne podávané lieky by sa mali riediť v 5 ml fyziologického roztoku a podávať spolu s 5 podpornými vdychmi, aby dosiahli oblasť alveolov. Intratracheálne by sa nemali podávať lieky, ktoré nie sú liposolubilné (napr. glukóza, bikarbonáty, kalcium, norepinefrín) z dôvodu možného poškodenia sliznice dýchacích ciest a pľúcnej nekrózy. Podanie bikarbonátov je spojené s rizikom atelektáz vplyvom spotrebovania surfaktantu. Zaujímavosťou je, že intratracheálnym podaním lidokaínu a atropínu sa predĺži ich doba pôsobenia.

U predčasne narodených novorodencov s ťažkým syndrómom dychovej tiesne novorodenca (RDS) je odporúčané intratracheálne podávanie **surfaktantu**. Niektoré štúdie dokonca potvrdili, že kombinácia surfaktantu (100 mg/kg) s budesonidom (0,25 mg/kg) je účinnejšia v prevencii bronchopulmonálnej dysplázie a smrti novorodencov s veľmi nízkou pôrodnou hmotnosťou, vyžadujúcich si mechanickú ventiláciu a kyslíkovú terapiu.

**Nevýhodou** tejto metódy je neúplná a nepravidelná resorpcia liečiv podaných endotracheálnou kanylou, možnosť podania len obmedzeného počtu liečiv, ako aj nemožnosť objemovej resuscitácie dieťaťa.

#### **2.1.11. Lokálne a transdermálne podanie**

Koža nás chráni pred vplyvom svetla, zúčastňuje sa procesu termoregulácie, syntézy hormónov, spĺňa senzorickú funkciu a pôsobí ako funkčná a imunitná bariéra organizmu. Môžeme na ňu aplikovať liečivá s lokálnym alebo systémovým účinkom.

**Lokálny a transdermálny spôsob podávania** liekov má oproti ostatným spôsobom niekoľko **výhod**.

Pri **lokálnej aplikácii** pôsobí účinné liečivo najmä v mieste podania, čím sa minimalizuje riziko systémovej expozície. Topické liekové formy, ktoré obsahujú účinnú látku s protizápalovým, antihistamínovým, antiseptickým a analgetickým účinkom, sú najčastejšie pripravované vo forme krémov, mastí, gélov a sprejov. V menšej miere sú dostupné aj vo forme náplastí, napr. lokálne anestetikum lidokaín.

Liek, ktorý sa aplikuje na kožu vo forme **transdermálnych náplastí**, má častejšie systémový účinok. Jeho hlavnou výhodou je redukcia presystémovej eliminácie, pretože obchádza portálnu cirkuláciu. Keďže účinná látka sa z náplastí uvoľňuje v priebehu dlhšieho časového obdobia a umožňuje dosiahnuť vyrovnanú terapeutickú koncentráciu účinnej látky bez tzv. vrcholového efektu, je možné predĺžiť terapeutické intervaly a zvýšiť kompliance pacienta.

Transdermálny spôsob podávania je vo väčšine prípadov dobre akceptovaný, ľahko aplikovateľný a predstavuje istú alternatívu perorálneho spôsobu podávania v prípadoch sťaženého perorálneho príjmu (problémy s prehĺtaním, bezvedomie) alebo nepredvídateľnej absorpcie lieku (nauzea, vracanie). Ďalšou z výhod je možnosť titrácie optimálnej dávky (úpravou veľkosti alebo doby nalepenia náplasti). Vzhľadom na jeho neinvazívnosť by mohol byť aj vhodnou alternatívou perorálneho a IV spôsobu podávania u detských pacientov.

Avšak jeho **limitáciou** sú špecifiká kožnej bariéry u detí, ktorá nie je vhodnou pre vstrebávanie niektorých liečiv v závislosti od ich fyzikálno-chemických, farmakokinetických a farmakodynamických vlastností.

Všetky **liečivá** obsiahnuté v **transdermálnych náplastiach** sú **silne účinné látky** s molekulovou hmotnosťou menej ako 500 Da, rozdeľovacím koeficientom oktanol/voda 3 – 5.



Hlavnou **nevýhodou transdermálnych náplastí** je signifikantné množstvo liečiva, ktoré zostáva v náplasti po jej odstránení, čím sa môže stať zdrojom náhodného užitia alebo zneužitia. Pri nesprávnej manipulácii s náplastou dospelým môže dôjsť k neželateľnému prenosu liečiva na dieťa. K ďalším problémom môže dôjsť, ak sa použije tá istá náplast 2x, príliš dlho alebo sa súčasne lokálne aplikuje teplo. Z nežiaducich účinkov môže dôjsť k iritačnej kontaktnej alebo alergickej dermatitíde.

Problémom transdermálnych náplastí môže byť aj nedostatočná adhézia v dôsledku pohybu dieťaťa, zvýšeného potenia, mastnej pokožky. Koža pred aplikáciou by mala byť čistá a suchá. Nemala by sa umývať mydlom, mliekom, olejom, ani čistiť alkoholom alebo lokálne zahrievať.

**Transdermálne náplasti** sa vo svete vyrábajú v **rôznych formách**:

- **polymérové matrice**, vďaka ktorým fentanyl difunduje cez kožu relatívne konštantnou rýchlosťou počas 72 hodín,
- **rezervoárové, membránu modulujúce systémy**, v ktorých je účinná látka umiestnená do tzv. zásobníka medzi nepriepustnú vrstvu a mikroporóznú membránu kontrolujúcu rýchlosť uvoľňovania liečiva,
- **mikrorezervoárové systémy**, v ktorých je účinná látka uložená do niekoľkých menších rezervoárov a
- **adhezívne systémy**, v ktorých je účinná látka homogénne rozložená spolu s pomocnou adhéznou látkou polymérového charakteru v celej náplasti vytvárajúcej akoby 1 homogénnu vrstvu.

Z praktického hľadiska rezervoárové náplasti sa nesmú strihať. Dochádza pritom k okamžitému uvoľneniu účinnej látky a riziku toxicity. V prípade strihania mikrorezervoárových systémov nemôžeme zaručiť rovnomerné rozdelenie celkovej dávky. V matrixovom systéme je množstvo dostupného liečiva proporcionálne

veľkosti náplasti, pričom strihanie náplasti je síce možné, čím redukuje dávkovanie, ale môže dôjsť k zníženiu jej adhezívnych vlastností. To isté platí v prípade adhezívnych jednovrstvových homogénnych systémov.

**Nové transdermálne dávkovacie systémy** ako **iontoforéza**, využívajúca na vpravovanie hydrofilných látok galvanický prúd (galvanoterapia) a tzv. **mikroinjekcie** rozširujú spektrum transdermálne podávaných liečiv. Veľkosť dávok zostáva aj v týchto prípadoch nízka. Keďže detskí pacienti si vyžadujú nižšie dávky liečiv podávaných transdermálnou cestou, tento spôsob podávania sa zdá byť pre túto vekovú kategóriu výhodnejší ako pre dospelých pacientov.

Deti sú heterogénnou skupinou pacientov, u ktorej sa resorpcia liečiv môže výrazne líšiť. Preto je vhodné ju rozdeliť na skupinu detí všetkých vekových kategórií, vrátane novorodencov narodených v termíne a skupinu predčasne narodených novorodencov, u ktorých je tenšia a dysfunkčná epidermálna vrstva.

Nezrelí novorodenci, narodení v 25. t.t., s veľmi nízkou telesnou hmotnosťou (< 0,75 kg), majú veľmi fragilnú kožu, ktorá sa ľahko poraní. Novorodenci narodení v 30. – 31. t.t. (0,75 – 1,25 kg) by mali mať kožu odolnejšiu, ktorá je však stále nezrelá. Kožu novorodencov narodených od 36. t.t. (1,2 – 2 kg) môžeme považovať za plne funkčnú. Výskum v oblasti transdermálnej terapie je zameraný práve na skupinu predčasne narodených novorodencov. Vynára sa však otázka, či je vhodné aplikovať na tak fragilnú kožu transdermálne náplaste, ktorých podanie môže súvisieť aj s neočakávanou vysokou resorpciou pomocných látok, ktoré môžu byť pre dieťa toxické. To isté platí aj pre lokálne podávané liečivá, kde celkovo zvýšená resorpcia cez kožu môže byť príčinou nežiaducej systémovej resorpcie nielen účinných, ale aj pomocných látok.

Z histórie sú známe napr. nežiaduce účinky antibakteriálne pôsobiaceho hexachlorofénu, topických dezinficiencií obsahujúcich jód (hypotyreóza, spina bifida) alebo alkohol (smrť). U novorodencov sa chlórhexidín stal bezpečnou alternatívou vyššie uvedených antiseptík. Z pomocných látok je pre deti nebezpečnou

propylénglykol, ktorý je bežnou súčasťou topických preparátov. Jeho kumulácia vedie k hyperosmolalite a laktátovej acidóze.

K liečivám so zvýšenou systémovou resorpciou používaných v liečbe kožných ochorení (ekzém, exantémy) patria **topické kortikosteroidy**. Adrenálna supresia a vývoj Cushingovho syndrómu boli popísané u detských pacientov liečených hydrokortizónom, ktorý sa pomaly a postupne uvoľňuje z miesta podania, v ktorom vytvára tzv. depo. Limitujúcou pre rýchlosť vstrebávania liečiva je permeabilita stratum corneum a vonkajšej vrstvy kože. Na druhej strane existujú aj iné faktory modifikujúce rýchlosť vstrebávania, ako napr. oklúzia, hrúbka náplaste, miesto aplikácie v porovnaní s veľkosťou telesného povrchu. Nesmieme zabúdať ani na zmeny vo farmakokinetike a farmakodynamike liečiv u detských pacientov, výsledkom ktorých môže byť odlišná terapeutická odpoveď na podané liečivo, ako aj riziko toxicity. Len na ilustráciu, koža predtermínového novorodenca tvorí zhruba 13 % jeho telesnej hmotnosti, zatiaľ čo u dospelého sú to len 3 % telesnej hmotnosti.

Taktiež si treba uvedomiť, že gestačný a postnatálny vek ovplyvňujú transdermálne straty tekutín, pH kože, jej hydratáciu, elektrické vlastnosti, štruktúru, hrúbku a prirodzený zvlhčujúci faktor pokožky.

U detí sú dostupné **transdermálne náplasti** obsahujúce ako účinnú látku **skopolamín, fentanyl, klonidín, metylfenidát (MPD), buprenorfín, tulobuterol, estradiol, nikotín, lidokaín/tetrakaín, lidokaín/prilokaín a lidokaín**.

**Skopolamín** je účinnou prevenciou nauzey, vertiga a vracania spojených s kinetózou u 10 až 18-ročných detí. Má krátky biologický polčas. Keďže fyzikálno-chemické vlastnosti skopolamínu súvisia s vysokou incidenciou nežiaducich účinkov a sú úmerné jeho plazmatickej koncentrácii, transdermálny spôsob podávania pomocou náplastí by mohol byť vhodným z hľadiska zabezpečenia rovnovážneho dlhodobého účinku, ako aj nižšieho rizika nežiaducich účinkov v súvislosti s neprítomnosťou vrcholového efektu. Skopolamín sa uvoľňuje z náplasti v priebehu 72

hodín. Na druhej strane v porovnaní s perorálnym podaním, náplaste musia byť aplikované 5 - 6 hodín pred cestovaním z dôvodu pomalého vstrebávania.

Neexistujú však jednoznačné dôkazy jeho účinnosti v prevencii pooperačnej nauzey a vracania u detí, pravdepodobne z dôvodu nejednotnosti doby aplikácie náplastí v pooperačnom období. Problémom používania transdermálnych náplastí je nedostupnosť optimálnych dávok a veľkostí pre dané vekové kategórie, čím v prípade použitia originálov, vyrobených a určených pre dospelých pacientov, dochádza k častejšiemu výskytu nežiaducich anticholinergných účinkov (sucho v ústach).

BNF C odporúča použitie  $\frac{1}{4}$  transdermálnej náplasti skopolamínu u 1-mesačných až 3-ročných detí,  $\frac{1}{2}$  náplasti u 3 až 10-ročných a celej náplasti u 10 až 18-ročných detských pacientov na tlmenie nadmernej sekrécie hlienov v ich dýchacích cestách. U 10 až 18-ročných detských pacientov BNF C odporúča použitie jednej náplasti na tlmenie hypersalivácie spojennej s podávaním neuroleptika klopazínu.

Pri manipulácii s náplastou (strihanie) si treba dávať pozor na kontamináciu prstov skopolamínom, ktorý si môžeme nechtiac zaniest, napr. do oka. APHA odporúča použitie 1 celej náplasti skopolamínu u detí starších ako 12 rokov na prevenciu nežiaducich účinkov spojených s kinetózou.

**Fentanyl** patrí k silným agonistom ópoidných receptorov (vysoká afinita k  $\mu$ -receptorom, nízka afinita k  $\kappa$ -receptorom). Vyvoláva analgéziu na spinálnej a supraspinálnej úrovni. Jeho nevýhodou je chýbanie stropového efektu. So zvyšovaním dávky sa zvyšuje jeho analgetický účinok. Vo forme transdermálnych náplastí je odporúčaný na tlmenie stredne intenzívnej až silnej chronickej bolesti u detí starších ako 2 roky, ktoré tolerujú liečbu opioidmi, pričom transdermálna náplasť 12,5  $\mu\text{g/h}$  je ekvivalentná perorálnej dennej dávke morfínu 30 - 45 mg, ktorá potvrdila účinnosť v tlmení bolesti onkologických detských pacientov. Ide o vhodný alternatívny spôsob jeho podania v porovnaní s kontinuálnym IV, bukálnym a sublinguálnym (potreba monitoringu, alebo problém udržania tablety v ústach dieťaťa).

Po použití náplasti je nutné zabezpečiť jej zneškodnenie ako prevenciu zneužitia lieku a náhodnej expozície, keďže v nej ostáva signifikantné množstvo fentanylu. Fentanyl je schválený pre liečbu silnej chronickej bolesti 16 až 18-ročných detí, ktoré sú aktuálne liečené silnými opioidnými analgetikami. Nemal by byť použitý na tlmenie pooperačnej bolesti detí v súvislosti s rizikom depresie dýchania. Taktiež transdermálne náplasti nie sú vhodné na tlmenie akútnej bolesti dieťaťa, keďže účinná látka sa z nej vstrebáva pomaly. V prípade paliatívnej starostlivosti je u detí transdermálne podanie vhodnou neinvazívnou formou v prípade prehĺtacích problémov, ako aj u pacientov s výskytom nežiaducich účinkov po podaní opiátov.

V priebehu podania prvej náplasti pri prechode z perorálnej liečby by mal pacient pokračovať v predchádzajúcom užívaní analgetík počas prvých 24 hodín. Je nutné počas tejto liečby monitorovať dýchanie dieťaťa. V súvislosti s týmto obmedzením bol vyvinutý iontoforetický systém (IONSYS™), aj keď nie u pacientov mladších ako 18 rokov pre riziko lokálnych nežiaducich účinkov.

Na Slovensku je fentanyl dostupný vo forme polymérovej matrice. Rýchlosť uvoľňovania fentanylu sa pohybuje v rozmedzí 12,5 – 100 µg/h, množstvo účinnej dávky 2,1 – 16,8 mg v náplasti a veľkosť náplasti 5 – 42 cm<sup>2</sup>.

Ukončenie liečby opiátmi musí byť postupné na zabránenie vzniku abstinenčných príznakov spojených s nauzeou, vracaním, nepokojom, svalovým tremorom a hnačkami.

Farmakokinetika transdermálneho fentanylu je u detí a dospelých veľmi podobná, avšak variabilná. Konečný eliminačný plazmatický polčas je približne 14,5 hodiny po odstránení náplasti, čo je dôkazom, že fentanyl si vytvára depotnú formu priamo v koži v mieste aplikácie. Klinické štúdie potvrdili účinnosť fentanylu v tlmení bolesti, spojenej s onkologickým ochorením detských pacientov na 15. deň terapie v dávke 1,9 µg/kg/cm<sup>2</sup>, ktorá sa zvyšovala až na 3,2 µg/kg/cm<sup>2</sup> u pacientov v terminálnej fáze ochorenia. Deti mladšie ako 10 rokov si vyžadovali vyššie dávkovanie v prepočte na

kg hmotnosti ako staršie, čo je možné vysvetliť väčším Vd u novorodencov a dojčiat v porovnaní so staršími deťmi.

Bezpečnosť a účinnosť **transdermálneho klonidínu** (centrálne pôsobiaci agonista  $\alpha_2$ - adrenergných receptorov), dostupného vo svete vo forme rezervoárového systému, nebola u detí stanovená. APHA odporúča jeho použitie v manažmente hypertenzie, poruchy pozornosti s hyperreaktivitou (ADHD) a neuropatickej bolesti detí a adolescentov.

Liečba sa začína vytitrovaním optimálnej perorálnej dávky s prevedením detských pacientov na transdermálny spôsob podávania. Dávka obsiahnutá v transdermálnej náplasti je ekvivalentná celkovej dennej perorálnej dávke klonidínu. Účinná látka sa uvoľňuje počas 7 dní. Jeho rovnovážnu koncentráciu je možné dosiahnuť v priebehu 4 dní. K zmenám v správaní dochádza v nasledujúcich 2 – 3 dňoch. Sedáciu je možné pozorovať v priebehu 2 týždňov, zatiaľ čo v priebehu 1 mesiaca liečby boli potvrdené signifikantné zmeny v odpovedi pacienta na podávanú liečbu. Výhodou je nielen zabezpečenie stálych terapeutických koncentrácií liečiva, ale aj zvýšenie kompliance pacienta.

Ak sa u pacienta plánuje realizovať vyšetrenie magnetickou rezonanciou (MRI), je nutné pred týmto vyšetrením náplasť odstrániť z dôvodu obsahu hliníka.

Z lokálnych nežiaducich účinkov klonidínu je možné spomenúť kontaktnú dermatitídu, erytém a pruritus, ktorý môže viesť v dôsledku škrabania sa nielen k poraneniu kože, ale aj poškodeniu membrány náplasti a zvýšenej resorpcii liečiva s príznakmi predávkovania.

K prvolíniovej liečbe ADHD u detí a adolescentov patrí monoterapia **amfetamínmi** alebo **MPD**, ktorého krátky biologický polčas si vyžaduje podávanie perorálnych dávok v krátkych časových intervaloch. Hoci sú dostupné aj liekové formy s postupným uvoľňovaním, tie nie vždy zabezpečia adekvátny terapeutický účinok počas celého školského dňa. Forma transdermálnych náplastí je preto optimálnou

možnosťou jeho aplikácie, ktorú je možné podať aj deťom s prehĺtacími ťažkosťami, s frekvenciou podávania 1x denne, 9-hodinovou účinnosťou a redukciou presystémovej eliminácie MPD v pečeni.

MPD je racemická zmes 2 enantiomérov, pričom d-enantiomér je aktívnejší. Jeho celková klírens je 0,4 l/h/kg. Úvodná dávka MPD je 10 mg (12,5 cm<sup>2</sup> náplast') na 9 hodín. Dávku je možné zvýšiť o 5 – 10 mg/týždeň do maximálnej dennej dávky 30 mg/kg (37,5 cm<sup>2</sup> náplast'). Konečný biologický polčas po odstránení náplasti je 3 hodiny pre d-enantiomér a 1,5 hodiny pre l-enantiomér. FDA odporúča jeho použitie v liečbe ADHD 6 až 17-ročných detí.

Aj napriek tomu, že bezpečnosť a účinnosť **buprenorfínu** nebola stanovená u detských pacientov mladších ako 18 rokov a buprenorfín nie je odporúčaný tejto vekovej kategórii, používajú sa jeho transdermálne náplasti na tlmenie stredne silnej až silnej bolesti u detí, čo dokumentujú niektoré klinické prípady. Ide o parciálneho agonistu  $\mu$ -opioidných receptorov s nižším rizikom vývoja závislosti v porovnaní s plnými agonistami. V dôsledku chýbania stropového efektu, zvýšenie dávky nad istú hranicu nevedie k zosilneniu analgézy, zvyšuje len riziko nežiaducich účinkov.

**Tulobuterol** je dlhodobá pôsobiaca bronchodilatačná látka účinná v zmiernení respiračného stresu spojeného s obštrukciou dýchacích ciest u astmatikov, detí s chronickou bronchitídou a emfyzémom. Časté zníženie pľúcnych funkcií v raňajších hodinách u detských pacientov užívajúcich jeho perorálnu liekovú formu viedol farmaceutické firmy k vývoju novej liekovej formy. Transdermálny tulobuterol tak poskytol malým astmatikom potrebnú kontrolu nad ochorením. Pri jeho výrobe je potrebné zobrať do úvahy aj možnosť zvýšenia permeability kožnej bariéry v dôsledku sprievodného výskytu atopickej dermatitídy.

**Hormonálna liečba** v detskom veku má limitované použitie. Jej využitie spadá do obdobia puberty v súvislosti s jej oneskorením (hypogonadizmus). BNF C odporúča podávať estrogén vo zvyšujúcich sa dávkach v závislosti od vývoja prsníkov a sonografického nálezu na maternici. Progesterón sa pridáva po 12 až 18-mesačnej

liečbe estrogénom. V prípade dosiahnutia dávky pre dospelého sa podáva nízкодávková hormonálna antikoncepcia obsahujúca estrogén.

Problémom perorálnej liečby, hoci môže byť účinná, je variabilná biologická dostupnosť estrogénu ako výsledok jeho presystémovej eliminácie na úrovni čreva a pečene. Môžu na ňu vplývať aj zmeny v aktivite pečeneých enzýmov a krvnej zrážanlivosti. Navyše zahájenie hormonálnej liečby sa oddiaľuje s ohľadom na vek, kedy by malo dôjsť k spontánnej puberte, keďže spomínaná liečba môže veľmi nepriaznivo ovplyvniť konečnú výšku dieťaťa aj s jej psychickými následkami. Preto, ak sa endokrinológ rozhodne pre danú liečbu, mal by ju ordinovať na čo možno najkratšie časové obdobie pri dávkovaní 1 – 2x týždenne.

Jednou z najdôležitejších výhod transdermálneho podávania estrogénov je obchádzanie pečene a GITu, ako aj možnosť strihania transdermálnych hormonálnych náplastí dostupných v matrixovej forme. Môžeme tak zabezpečiť a podať dieťaťu nízкодávkovú estrogénovú terapiu.

Z ďalších ochorení, kde by benefit hormonálnej liečby mal prevýšiť riziká jej podávania, je liečba Turnerovho syndrómu, pri ktorom sa zlyhanie funkcií ovárií nezaobíde bez hormonálnej substitučnej liečby. Avšak opäť je potrebné realizovať veľké multicentrické štúdie, ktorých výsledky by mohli byť použité na validáciu doteraz zistených skutočností v niekoľkých klinických štúdiách. Nebola stanovená ani bezpečnosť a účinnosť hormonálnej liečby u detských pacientov a tak spomenutá liečba sa používa bez všeobecne dostupných odporúčaní v tejto vekovej kategórii. Podobne, ako skopolamínové náplasti, aj estrogénové náplasti obsahujú hliník a musia byť pred realizáciou MRI odstránené.

Obdobie adolescencie je najrizikovejším obdobím pre vznik nikotínovej závislosti. V jej substitučnej liečbe u detí starších ako 12 rokov je možné použiť **transdermálne náplasti** s obsahom **nikotínu**. Vzhľadom na nedostatok vedomostí tejto vekovej kategórie je nutné po 3-týždňovej liečbe vyhľadať lekársku odbornú pomoc. Hlavným cieľom terapie je akútne znížiť riziko abstinenčných príznakov a dlhodobo redukovať



počet nikotínových receptorov. Nikotínové náplasti sú ľahko aplikovateľné a poskytujú stálu a rovnovážnu plazmatickú koncentráciu drogy. Limitáciou použitia je chýbanie „anticravingového“ efektu (neodolateľná túžba po droge).

V poslednom období sa rozšírilo spektrum liečiv podávaných transdermálne a došlo k zdokonaleniu a vývoju nových techník transdermálneho podávania liečiv. K inovatívnym metódam patrí **iontoforéza**, ktorá využíva účinky jednosmerného elektrického prúdu ( $< 0,5 \text{ mA/cm}^2$ ), potencuje transport molekúl liečiva cez kožu. U detí bola použitá v súvislosti s lokálnou anestéziou plánovaného miesta odberu krvi z periférneho žilového systému alebo miesta potrebnej dermatologickej intervencie (kožná excízia, biopsia kožnej lézie...). V porovnaní s bežným EMLA krémom obsahujúcim 2,5 % lidokaínu a 2,5 % prilokaínu, iontoforéza poskytuje rýchlejší nástup anestézie, ako aj väčšiu hĺbku transdermálneho prieniku liečiva.

V súčasnosti je dostupná a odporúčaná náplasť s **kombináciou amidového a esterového lokálneho anestetika (lidokaín/tetrakaín)** pre deti staršie ako 3 roky, ktorá sa má aplikovať 20 - 30 minút pred výkonom. Obidve anestetiká reverzibilne blokujú napäťovo riadené sodíkové kanály potrebné pre iniciáciu a vedenie nervových vzruchov, výsledkom čoho je lokálna anestézia. Vzájomná kombinácia týchto anestetík je výhodná z hľadiska ich farmakokinetiky. Lidokaín vyvoláva anestéziu s rýchlejšim a intenzívnejším nástupom účinku ako v prípade použitia prokaínu. Lidokaín je možnosťou voľby aj v prípade zvýšenej senzitivity na esterové lokálne anestetiká, avšak samotný nie je odporúčaný pre použitie v pediatrickej praxi. Tetrakaín je dlhodobo pôsobiace amino-esterové lokálne anestetikum s vyššou lipofilitou v porovnaní s lidokaínom. Vytvára depotnú formu v stratum corneum, odkiaľ sa pomaly uvoľňuje. Jeho trvanie účinku sa tak predlžuje a znižuje riziko vychytávania systémovou cirkuláciou. Výsledkom ich vzájomnej kombinácie je dlhotrvajúci lokálny anestetický účinok s rýchlym nástupom. Pacientom je nutné odstrániť náplasť pre realizáciu MRI z dôvodu obsahu železa. Lidokaín je na trhu dostupný aj v kombinácii s prilokaínom, pričom je odporúčaný vo forme transdermálnej náplasti pre lokálnu anestéziu pred realizáciou malých výkonov, napr. kanyláciou periférneho žilového systému, venepunkciou a drobných povrchových

kožných výkonov u novorodencov a starších detí. Bezpečnosť nebola stanovená u predčasne narodených novorodencov.

#### 2.1.12. Intranazálne podanie

Intranazálna aplikácia liečiv je primárne zameraná na lokálnu liečbu ochorení nosovej dutiny a paranazálnych dutín (alergická/nealergická rinitída a sinusitída). Nosová sliznica je atraktívna aj z hľadiska vakcinácie a systémového podávania niektorých liečiv, najmä v prípadoch potreby rýchlej absorpcie liečiva a jeho účinku. Preto môžeme voliť tento spôsob podávania v prípadoch nízkej biologickej dostupnosti, pomalej resorpcie, liekovej degradácie, nežiaducich účinkov lieku v tráviacom trakte, ako aj jeho zvýšeného metabolizmu v pečeni.

Na nosovú sliznicu, ktorá poskytuje veľkú resorpčnú plochu je možné aplikovať liečivá v tekutej a tuhej liekovej forme. Jej hlavnou úlohou je zvlhčovanie a filtrácia inhalovaného vzduchu, zlepšenie čuchu, optimalizácia výmeny plynov, ako aj zadržiavanie tekutín počas výdychu. Nosová sliznica je dobre prekrvená a obklopená adrenergnými nervami s prevahou alfa-adrenergných receptorov. Lokálne tak podávame liečivá pôsobiace ako antagonisti  $\alpha$ -adrenergných receptorov alebo agonisti  $\beta$ -adrenergných receptorov. Dobrú biologickú dostupnosť majú liečivá o molekulovej hmotnosti do 1000 Da. Intranazálne môžeme podávať kvapky pomocou injekčnej striekačky, liečivo môže byť nebulizované, podávané pomocou tlakového aerosolu alebo rozprašovača. Pri podávaní lieku sa snažíme, aby sa maximum lieku resorbovalo nosovou sliznicou bez jeho prehltnutia alebo naopak, aby nedošlo k jeho vytečeniu z nosa.

K príkladom **intranazálneho podávania liečiv** so systémovým účinkom u detských pacientov patria benzodiazepíny, z ktorých niektoré môžu byť účinné v prerušení záchvatovitej krčovej aktivity pre rýchly nástup účinku. Špeciálne fyzikálno-chemické vlastnosti midazolamu, ktorého lipofilita a hydrofilita sú závislé od pH, umožňujú výrobu parenterálnej liekovej formy. **Midazolam** ako benzodiazepín je vo

všeobecnosti akceptovaným parenterálnym anxiolytikom a liečivom podávaným v rámci premedikácie u pacientov podstupujúcich chirurgický výkon. V Slovenskej republike sa však midazolam v pediatickej klinickej praxi intranazálne nepoužíva.

Po prvýkrát bol intranazálne podaný v roku 1998. Eliminačné biologické polčasy intranazálneho (2,2 hodiny) a IV midazolamu (2,4 hodiny) sú si podobné. Za optimálnych podmienok je resorpcia intranazálneho midazolamu prakticky kompletná a u detí dosahuje pomerne rýchlo plazmatické koncentrácie vedúce k sedácii.

V prípade predoperačného podávania v dávke 0,2 – 0,3 mg/kg je midazolam veľmi účinným anxiolytikom a sedatívom. Intranazálny midazolam potvrdil efektívnu sedáciu v niekoľkých klinických pediatických štúdiách, keď bol podávaný spoločne s rektálnym alebo intranazálnym ketamínom. Nástup sedatívneho účinku bol rýchly a u detí nedošlo k depresii dýchania.

Intranazálny midazolam podaný pred plánovaným chirurgickým výkonom v dávke 0,3 mg/kg poskytuje v porovnaní s perorálnou (0,5 mg/kg), rektálnou (0,5 mg/kg) a sublinguálnou (0,3 mg/kg) formou najrýchlejší sedatívny účinok.

Intranazálna dávka 0,4 mg/kg je efektívna a uľahčuje u detí aj sutúru tržných poranení. V prípade podania intranazálnej dávky 0,5 mg/kg môžeme doceliť amnéziu dieťaťa na chirurgické ošetrenie.

Výsledky spomenutých štúdií potvrdili skutočnosť, že intranazálne podanie midazolamu je účinné a zároveň bezpečnejšie ako jeho IV aplikácia. V porovnaní s perorálnym podaním môžeme očakávať rýchlejší nástup účinku.

Z ópioidných analgetík je pre intranazálne podanie dostupný **fentanyl**, ktorý patrí k vysoko lipofilným liečivám. Terapeutické koncentrácie dosahuje v priebehu 10 minút a jeho biologický polčas sa pohybuje okolo 1 hodiny. Ak sa podáva v analgetických dávkach, má dobrý bezpečnostný profil. Je 100-násobne účinnejší ako

morfín s kratším trvaním účinku a v analgetických dávkach nie je spojený s hemodynamickou instabilitou a depresiou dýchania. Umožňuje doceliť rýchlu a efektívnu analgéziu, napríklad v prípadoch popálenín, bolestivých preväzov rán a zlomenín dlhých kostí.

Naopak, jeho použitie je kontraindikované pri traume hlavy, hrudníka, brucha, hypovolémii, poruchách vedomia, alergii na fentanyl, krvácaní z nosa a deťom mladším ako 1 rok. Pozor si treba dávať v prípadoch infekcií horných dýchacích ciest a obštrukcii nosovej dutiny. Intranazálna dávka fentanylu u detských pacientov sa líši v závislosti od telesnej hmotnosti (Tab. 14). V prípade podania väčšej dávky ako 1 ml je nutné objem rozdeliť na polovicu a podať ho do oboch nosových dierok. 5 minút po podaní je nutný monitoring frekvencie srdca a dýchania, saturácie kyslíka a sledovať aj skóre bolesti. V prípade potreby je možné podať druhú dávku o 10 minút.

**Tab. 14 Intranazálna dávka fentanylu 50 µg/ml v závislosti od hmotnosti dieťaťa**  
(upravené podľa O’Sullivan R. et al., 2014)

Hmotnosť (kg)	Dávka (1,5 µg/kg)	Objem (ml)
10	15	0,3
11	15	0,3
12	20	0,4
13	20	0,4
14	20	0,4
15	24	0,5
16	24	0,5
17	24	0,5
18-24	30	0,6
25-29	40	0,8
30-34	45	0,9
35-39	55	1,1
40-44	60	1,2
45-49	70	1,4
50-54	75	1,5
55-59	85	1,7
60-64	90	1,8
65-69	100	2,0

Neadekvátne analgézia a sedácia majú v pediatrii nielen okamžité nevýhody počas realizácie potrebného lekárskeho výkonu alebo ošetrovania dieťaťa, ale vedú aj k dlhodobým komplikáciám. Dojčatá, u ktorých bol v minulosti vykonaný bolestivý výkon s nedostatočnou analgéziou, majú dlhodobo zvýšenú odpoveď na bolestivé stimuly.

**Ketamín** sa používa na sedáciu detských pacientov už niekoľko rokov. Jeho rýchly účinok je sprostredkovaný blokádou iónových kanálov: N-metyl-D-aspartátové receptory (NMDA), HCN1 (iónové kanály pre cyklické nukleotidy aktivované hyperpolarizáciou), nikotínové receptory (nACh) a L-typ napäťovo riadených  $\text{Ca}^{2+}$  kanálov. Patrí k efektívnym a bezpečným liekom, keďže v analgetických dávkach má minimálny vplyv na kardiovaskulárny systém a dýchanie pacienta. Farmakokinetické štúdie potvrdili, že ketamín podaný intranazálne v dávke 3 mg/kg vedie k analgetickému účinku, zatiaľ čo dávka 9 mg/kg má účinky anestetické v dôsledku vysokých plazmatických koncentrácií. Nevýhodou vyššej dávky je potreba podania veľkého objemu liečiva do nosovej dutiny. Intranazálny ketamín potvrdil účinnú sedáciu a rýchlu rekonvalescenciu u detí podstupujúcich dentálne výkony.

**Alergická rinitída** ako jedno z najčastejších chronických ochorení detského veku často prechádza do vývoja bronchiálnej astmy. Preto primárnym cieľom farmakoterapie je nielen potlačenie alergického zápalového procesu, bezpečné a účinné zmiernenie kongescie a sekrécie, ale aj prevencia komplikácií a progresie ochorenia. Okrem eliminácie alergénov, provokačných faktorov, imunoterapii a výplachov nosovej dutiny slaným roztokom, ktoré zmierňujú klinické symptómy ochorenia a zvyšujú účinok intranazálnych kortikosteroidov, v liečbe ľahkého a stredného stupňa alergickej rinitídy má svoje nezastupiteľné miesto liečba antihistaminikami (Tab. 15).

**Tab.15 Odporúčania pre klinické použitie H<sub>1</sub>-antihistaminík v liečbe alergickej rinitídy u detských pacientov a dostupnosť liekových foriem (upravené podľa Fitzsimons R. et al., 2015; Seidman M.D. et al., 2015)**

	1.generácia	2.generácia	AR	Dostupnosť IN liekovej formy	Dostupnosť PO liekovej formy	Dostupnosť IV liekovej formy
<b>Chlórfenamín</b>	+				+	+
<b>Hydroxizín</b>	+				+	
<b>Ketotifén</b>	+				+	
<b>Prometazín</b>	+				+	
<b>Cetirizín</b>		+	+		+	
<b>Loratadín</b>		+	+		+	
<b>Fexofenadín</b>		+	+		+	
<b>Levocetirizín</b>		+	+		+	
<b>Desloratadín</b>		+	+		+	
<b>Olopatadín</b>		+	+	+		
<b>Acrivastín</b>		+	+		+	
<b>Azelastín</b>		+	+	+		

Vysvetlivky: AR- alergická rinitída; IN- intranazálny; PO- perorálny; IV- intravenózný

K liekom prvej línie u detských pacientov patria **perorálne antihistaminiká** druhej generácie, ktoré nemajú sedatívne účinky a niektoré z novších preparátov vykazujú okrem antihistamínového aj protizápalový účinok. Podľa FDA je možné použiť cetirizín, levocetirizín a desloratadín u detí  $\geq 6$  mesiacov, fexofenadín a loratadín u detí  $\geq 2$  roky. V liečbe ľahších foriem sú indikované aj antihistaminiká pre lokálne podanie, olopatadín a azelastín, u detí s alergickou rinitídou  $\geq 6$  rokov. V liečbe ťažkej formy ochorenia sa vhodne kombinujú s intranazálnymi kortikosteroidmi (azelastín + flutikazón), ktoré sú FDA odporúčané len deťom  $\geq 12$  rokov. Nástup účinku intranazálnych antihistaminík (15 minút) je rýchlejší a účinnejší ako v prípade perorálnej aplikácie antihistaminík, kde nástup účinku môžeme očakávať do 1 hodiny od podania. Nevýhodou je podávanie 2x denne v porovnaní s jednorazovým podaním perorálneho antihistaminika.

**Tab. 16 Účinok farmakoterapie v liečbe alergickej rinitídy** (upravené podľa Čižnár P., 2009; Seidman M.D. et al., 2015)

Účinok farmakoterapie na symptómy alergickej rinitídy					
Symptómy	kýchanie	sekrécia	obštrukcia	svrbenie	očné symptómy
<b>Intranazálne steroidy</b>	+++	+++	+++	+++	++
<b>Perorálne antihistaminiká</b>	+++	+++	-	+++	+
<b>Intranazálne antihistaminiká</b>	+	+	-	+	-
<b>Intranazálne dekongestíva</b>	-	-	+++	-	-
<b>Anticholinergiká</b>	-	+++	-	-	-
<b>Antileukotriény</b>	+	+	++	?	+

Vysvetlivky: +++/+/+ - stupeň účinnosti

**Intranazálne kortikosteroidy** patria k najúčinnnejšej protizápalovej liečbe alergickej rinitídy. Ich nástup účinku možno očakávať do 3 - 12 hodín od podania. Sú ešte účinnejšie ako samotné podanie antihistaminík, antileukotriénov (montelukast) alebo ich kombinácie, najmä v zmiernení klinických príznakov vyplývajúcich z obštrukcie (Tab. 16).

V pediatrických štúdiách boli analyzované najmä účinky mometazón furoátu a flutikazón propionátu, ktoré v dôsledku nízkej systémovej biologickej dostupnosti ( $\leq 0,5\%$ ) nemali negatívny vplyv na hladiny kortizolu, aktivitu osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička a rast detí v sledovanom období jedného roka. FDA ich odporúča podávať deťom  $\geq 2$  roky, flutikazón propionát  $\geq 4$  roky, zatiaľ čo ostatné intranazálne kortikosteroidy (budezonid, flunizolid a ciklezonid) len deťom  $\geq 6$  rokov. U beklometazón dipropionátu bola potvrdená až 50 % systémová biologická dostupnosť a jeho použitie je limitované 12. rokom života dieťaťa.

Intranazálne kortikosteroidy zlepšujú mukociliárny klírens a potvrdili svoj benefit aj v liečbe akútnej rinosinusitídy, preto je možné pokračovať v liečbe aj počas vírusového ochorenia. Dôležité je ich pravidelné podávanie s použitím správnej techniky aplikácie. Vhodné je skoordinať inhaláciu s dennými aktivitami, ako napr. čistením zubov.

V priebehu akútnej exacerbácie rinitídy je možné zmierniť akútne klinické príznaky (kongescia, sekrécia) lokálnou aplikáciou **dekongestív** ( $\alpha_1$ -sympatolytikum oxymetazolín) a **anticholinergných látok** (ipratropium bromid). Avšak ich podávanie nesmie byť dlhodobé. Mohlo by viesť k poruche vazomotoriky a medikamentóznej rinitíde. V klinickej praxi sa intranazálne podanie dekongestív a anticholinergík uplatňuje najmä v liečbe nealergickej rinitídy.

Intranazálne podanie liečiv však môže vyvolávať aj lokálne dráždenie nosovej sliznice. Keďže deti počas intranazálnej aplikácie liečiv často plačú, nevie sa, či je to v dôsledku podráždenia nosovej sliznice, alebo realizácie samotného výkonu, počas ktorého môžu deti zaujať odmietavý postoj.

#### **2.1.13. Intraokulárne podanie**

Liečivá, určené pre lokálnu liečbu v oftalmológii, sú dostupné v rôznych liekových formách: **kvapky, masti a gély**. Sú indikované v liečbe **bakteriálnych, vírusových infekcií, alergií, uveitídy, glaukómu**, ako aj ďalších ochorení, napr. **myopie, amblyopie a strabizmu**.

Veľkosť oka novorodenca možno prirovnať 2/3 veľkosti oka dospelého človeka. Túto veľkosť nadobudne približne vo veku 3 - 4 rokov. Membrány oka sú veľmi tenké v novorodeneckom a dojčenskom období, preto resorpcia liečiv a permeabilita rohovky je vyššia ako u dospelých pacientov. Veľkosť resorpčnej plochy rohovky tvorí 70 % hodnoty dospelých. Celkový vnútroočný objem predstavuje len 1/3 objemu dospelého oka. Výsledkom môže byť dosiahnutie vyššej koncentrácie liečiva v očnom



kompartmente. S vekom sa úmerne zvyšuje aj produkcia slz. Kým u novorodenca je to len 0,6 - 2  $\mu\text{l}$ , dojčiat 1,4 - 7,75  $\mu\text{l}$ , u dospelých sa tvorí približne 2,73 - 12,75  $\mu\text{l}$  slz denne. Opäť výsledkom môže byť zvýšená koncentrácia liečiva u mladších pacientov.

Pri indikovaní očných instilácií u dieťaťa preto musíme myslieť nielen na riziko očných, ale aj systémových nežiaducich účinkov, keďže dávkovanie liečiv nie je upravené podľa hmotnosti. U dojčiat je navyše znížený metabolizmus a nezrelá hematoencefalická bariéra.

Príkladom **liečiv**, ktoré dosahujú **zvýšené plazmatické koncentrácie** alebo systémové nežiaduce účinky u pediatrických pacientov, sú **brimonidín** (selektívne  $\alpha_2$ -sympatomimetikum), **timolol** ( $\beta$ -sympatolytikum) a **latanoprost** (analog prostaglandínov).

Brimonidín, ktorý sa používa na zníženie vnútroočného tlaku pri glaukóme a očnej hypertenzii samostatne alebo v kombinácii s  $\beta$ -sympatolytikami znižujúcimi vnútroočný tlak, je kontraindikovaný u detí mladších ako 18 rokov.

Timolol je na trhu dostupný v rôznej koncentrácii. 0,25 % sa používa na zníženie vnútroočného tlaku (okulárna hypertenzia, chronický glaukóm s otvoreným uhlom, sekundárny glaukóm) aj u detí starších ako 8 rokov.

Latanoprost, ktorý zvyšuje prirodzený odtok vnútroočnej tekutiny do krvného riečiska sa používa na liečbu glaukómu s otvoreným uhlom a očnej hypertenzie vo všetkých vekových kategóriách vrátane novorodencov.

Na liečbu bakteriálnej konjunktivitídy, blefaritídy, obštrukcie ductus nasolacimalis s purulentnou sekréciou, bakteriálnej keratitídy a endoftalmitídy, ako aj profylaxiu novorodeneckej oftalmie sa používajú **lokálne antibiotiká. Kombinácia antibiotík s kortikosteroidmi** má význam po realizácii chirurgických výkonov v oblasti oka, spojených s vysokým rizikom infekcie. Najčastejšími vyvolávateľmi bakteriálnej konjunktivitídy sú Gram-pozitívne mikroorganizmy (stafylokoky, streptokoky).

**Tab. 17 Lokálne antibiotiká, očné instilácie alebo masti, najčastejšie používané v štátoch Európskej únie s pediatrickými obmedzeniami (upravené podľa Bremond-Gignac D. et al., 2011)**

Skupina	Účinná látka	Pediatrická indikácia
<b>Aminoglykozidy</b>	Tobramycín 0,3 % int opu	≥ 1 rok
	Gentamycín 0,3 % int opu	
<b>Chinolóny</b>	Norfloxacín 0,3 % int opu	
	Ofloxacín 0,3 % int opu	
	Lomefloxacín int opu	≥ 1 rok
	Ciprofloxacín 0,3 % int opu	všetky vekové skupiny, bezpečnosť a účinnosť nebola stanovená u detí < 1 rok
	Levofloxacín int opu	≥ 1 rok
	Moxifloxacín int opu	najmä u novorodencov, nutnosť kompresie ductus nasolacimalis na 2-3 minúty po podaní kvapiek
<b>Makrolidy</b>	Erytromycín 0,5 % ung oph	≥ 2 roky v liečbe bakteriálnej konjunktivitídy ≥ 1 rok v liečbe trachómu
	Azitromycín 1,5 % int opu	
<b>Iné</b>	Chloramfenikol 0,5 %	všetky vekové skupiny (2 kvapky každé 3 hodiny v priebehu 48 hodín) ≥ 2 roky (1 kvapka každé 2 hodiny počas 48 hodín, potom každé 4 hodiny do 5 dní)
	Kyselina fusidová int opu	všetky vekové kategórie
	Rifamycín int opu	
<b>Tetracyklíny</b>	Chlór tetracyklín ung oph	≥ 8 rokov
	Tetracyklín ung oph	

Vysvetlivky: int opu – instillatio ophtalmicum, očná instilácia; ung oph- unguentum ophtalmicum, očná masť

K pomerne často používaným antibiotikám v oftalmológii (Tab. 17) patria: **aminoglykozidy, gentamycín a tobramycín**. Sú účinné proti väčšine stafylokokov,

Proteus a Enterobacteriaceae. V súčasnosti už boli dokumentované aj kmene rezistentné na tieto ATB. Navyše aminoglykozidy majú obmedzenú účinnosť proti Streptococcus pneumoniae, Streptococcus sk. A a Haemophilus.

**Chinolóny** sú rezervované len pre vážne prípady a v prípade rezistencie na ostatnú prvolíniovú liečbu.

Nedávno bola vyvinutá nová lieková forma azitromycínu vhodná pre instiláciu do oka. **Azitromycín** je makrolidové antibiotikum s dlhým biologickým polčasom a dobrou bunkovou penetráciou. Vo forme očných kvapiek má okrem antibakteriálneho aj protizápalový účinok, čím znižuje tvorbu prozápalových cytokínov makrofágmi, epitelovými bunkami a inhibuje aktiváciu a migráciu neutrofilov. Táto širokospektrálna liečba je vhodná v rámci prvolíniovej terapie v redukovanom dávkovacom režime. V niekoľkých multicentrických randomizovaných pediatrických klinických štúdiách potvrdila účinnosť a bezpečnosť v liečbe purulentnej bakteriálnej konjunktivitídy a ľahších očných foriem rosacey. Makrolidy sa ukázali ako účinné aj v liečbe blefaritídy.

**Chloramfenikol** vykazuje nižšiu účinnosť v porovnaní s ostatnou odporúčanou liečbou a v niektorých krajinách sa vzhľadom k systémovým nežiaducim účinkom nepoužíva. **Kyselina fusidová**, ktorá má úzke indikačné spektrum, je účinná proti stafylokokovým infekciám. V jej prípade môže dôjsť pomerne rýchlo k vývoju rezistencie. **Rifamycín**, aj keď je bez pediatrickej indikácie, stále zostáva efektívnym antibiotikom v očnom lekárstve u dospelých pacientov.

Keratitídy, ktoré sú u detí raritnou záležitosťou vzniknutou najmä v dôsledku traumy, chirurgického výkonu alebo nosenia kontaktných šošoviek, sú najčastejšie vyvolané pseudomonádovou, stafylokokovou, alfa-hemolytickou streptokokovou a herpetickou infekciou (HSV). V prípade endoftalmitíd môže ísť okrem bakteriálnej infekcie aj o mykotickú infekciu.

Celosvetovo sa po narodení novorodenca vykonáva ošetrovanie očí ako **profylaxia novorodeneckej oftalmie**, výsledkom čoho je zníženie výskytu novorodeneckej konjunktivitídy, vyvolanej *Neisseria gonorrhoea* a *Chlamydia trachomatis*, prenášaných z genitálneho traktu matky na dieťa.

Ochorenie si vyžaduje agresívnu liečbu na zabránenie trvalého oslepnutia dieťaťa. V minulosti sa rutinne používal 1 % roztok dusičnanu strieborného. Pre jeho zvýšené riziko spojené s poleptaním očí novorodenca sa v súčasnosti stále častejšie používa erytromycín, ktorý je v niektorých krajinách dokonca jediným dostupným liečivom, indikovaným pre tento účel.

Najnovšie Canadian Paediatric Society neodporúča rutinnú profylaxiu novorodeneckej oftalmie použitím erytromycínu, ale upriamuje sa na screening infekcií, vyvolaných *Neisseria gonorrhoea* a *Chlamydia trachomatis*, u žien, pri ich prvom vyšetrení z dôvodu gravidity. Prípadnú infekciu odporúča liečiť už počas gravidity s kontrolou terapeutického úspechu v 3. trimestri, eventuálne v čase pôrodu použitím rýchlych testov. Preliečení by mali byť aj partneri. V prípade negativity prvého testu, ale zvýšeného rizika infekcie v priebehu gravidity, by mal byť skontrolovaný test v 3. trimestri.

Canadian Paediatric Society kladie dôraz aj na potrebu vytvorenia systému, ktorý by zabezpečil okamžité preliečenie všetkých novorodencov narodených matkám (vaginálnym spôsobom, cisárskym rezom) s pozitivitou infekcie *Neisseria gonorrhoea* počas pôrodu, po vykonaní kultivácie steru zo spojkového vaku. 1 dávka ceftriaxonu (50 mg/kg, max. 125 mg IV/IM) by mala byť podaná bez čakania na výsledok kultivácie. Vhodným rozpúšťadlom pre aplikáciu ceftriaxónu je 1 % lidokaín bez adrenalínu (0,45 ml/125 mg). Táto intervencia je nielen bezpečná, ale aj efektívna. Ceftriaxon je kontraindikovaný v prípade podávania kalcia IV novorodencovi. Vhodnou alternatívou je 100 mg/kg cefotaximu podaného IV/IM.

Novorodenci narodení matkám (vaginálnym spôsobom, ale aj cisárskym rezom) s neliečenou infekciou *Chlamydia trachomatis* majú byť monitorovaní pre možnosť

infekcie (konjunktivitída, pneumónia) a v prípade jej pozitivity preliečení. Profylaxia exponovaných novorodencov makrolidmi sa nevykonáva z dôvodu zvýšeného rizika pylorostenózy, ale je možné o nej uvažovať v prípade nejasností.

Očné instilácie sa používajú aj v liečbe alergických ochorení, napr. **alergickej konjunktivitídy**. H<sub>1</sub>- antihistaminiká 1. aj 2. generácie sú dostupné vo forme očných kvapiek (ketotifén- 1. generácia, olopatadín a azelastín- 2. generácia).

Pred aplikáciou očných instilácií je odporúčané umyť si ruky a odtiahnuť spodné viečko od postihnutého oka. Po instilácii každej kvapky je vhodné ihneď zatlačiť na mediálny slzný vachok oka približne na 1 minútu, aby sme znížili možnosť systémovej absorpcie.

Výpočet **dávky pre pediatrických pacientov** je zložitý. V minulosti už boli realizované farmakokinetické modely, upravujúce dávkovanie pilokarpínu v závislosti od objemu vnútroočnej tekutiny. Odhaduje sa, že novorodenec potrebuje len polovičnú dávku očnej instilácie dospelého na dosiahnutie ekvivalentnej koncentrácie liečiva v oku. U 3-ročných detí sú to už 2/3 a u detí starších ako 6 rokov 90 % dávky dospelého. U detí je potreba vyvinutia špeciálnych dávkovacích zariadení na redukcii dávok určených pre dospelých pacientov.

**Problémom očných instilácií** v liečbe bakteriálnej konjunktivitídy je vysoká frekvencia podávania liečiva (2 - 8x denne) v priebehu 5 - 15 dní, ako aj možnosť kontaminácie dávkovačov a ďalšieho šírenia infekcie. U detí sa často stretávame s plačom, čím sa môže výrazne znížiť dostupnosť liečiva v oblasti spojkového vaku.

**Očné masti** sú istou alternatívou očných kvapiek s nízkou frekvenciou podávania, predĺženým kontaktom s konjunktívou, avšak limitovanou penetráciou účinnej látky cez očné viečko. Navyše je zle tolerovaná u detí starších ako 9 mesiacov, kde podanie masti môže viesť k rozmazanému videniu. Kovový hrot tuby, v ktorej je masť uložená, môže viesť k poraneniu očných štruktúr aj v prípade aplikácie masti rodičom, ak dieťa

nespolupracuje. Vo forme masti je dostupný erytromycín a tetracyklíny, ktoré môžeme použiť až u detí starších ako 8 rokov.

#### **2.1.14. Podanie lieku do vonkajšieho zvukovodu**

Do vonkajšieho zvukovodu je možné podávať liečivá určené pre liečbu zápalov vonkajšieho a stredného ucha, ako aj za účelom odstránenia nadmerného množstva ušného mazu. Liečivá sú dostupné vo forme ušných kvapiek a sprejov, ktoré sa aplikujú v malom množstve, aby nedošlo k ich úniku z vonkajšieho zvukovodu.

Vonkajšie ucho ešte nie je úplne vyvinuté po narodení. U detí so zvyšujúcim sa vekom preto dochádza k jeho anatomickým a fyziologickým zmenám. Vonkajší zvukovod je u malých detí viac vyrovnaný, užší a omnoho kratší ako u dospelých. Jeho objem sa tiež s vekom postupne zvyšuje. Kým u 4 až 5-ročných detí objem predstavuje približne 0,56 ml, u dospelých je to 0,70 - 0,98 ml. Dávkovače liečiv umožňujú podávanie menších dávok.

**Topická liečba**, napr. v prípade liečby akútneho zápalu stredného ucha, je indikovaná **len v prípade intaktného ušného bubienka**. Lokálne sa najčastejšie podávajú **liečivá s anestetickým a analgetickým účinkom alebo ich kombinácie** vo forme **ušných kvapiek**.

Príkladom je kombinácia použitia neopioidného analgetika, derivátu pyrazolónu, fenazónu, s lokálnym anestetikom benzokaínom. Výsledkom ich vzájomného pôsobenia je lokálna analgézia.

Na Slovensku je registrovaná ušná roztoková instilácia **Otobacid N** v liečbe zápalov a ekzémov vonkajšieho zvukovodu, zápalových ochorení ušného laloka a ako doplnková liečba pri akútnom zápale stredného ucha. K jej účinným liečivám patrí: kortikosteroid dexametazón s protizápalovým a antialergickým účinkom, cinchokaín s rýchlym a dlhodobým anestetickým účinkom a butándiol s antibakteriálnym

účinkom. Terapeuticky významné množstvá dexametazónu prenikajú aj neperforovaným bubienkom. Kvapky by mali byť pred aplikáciou ohriate v dlani na teplotu tela. Do každého ucha sa nakvapkajú 2 - 4 kvapky 3 - 4x denne v ľahu. Po podaní je nutné 5 minút ostať ležať.

## 2.2. Hlavné výhody a nevýhody jednotlivých spôsobov podávania u detských pacientoch

Nasledujúce tabuľky ponúkajú sumárny prehľad najčastejších výhod (Tab. 18, Tab. 19, Tab. 20) a nevýhod (Tab. 21, Tab. 22, Tab. 23) jednotlivých spôsobov podávania liečiv, ako aj krátky zoznam pediatrických liekových foriem.

**Tab. 18 Výhody jednotlivých spôsobov podávania liečiv u detských pacientov**

(upravené podľa Ivanovska et., 2014; European Medicines Agency, 2005)

Spôsob podania / lieková forma	Výhody
<p><b><u>PERORÁLNY</u></b></p> <p><b>Tekuté liekové formy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• suspenzie, emulzie</li> <li>• roztoky, sirupy, kvapky</li> <li>• efervescentné tablety, granuly a prášky na prípravu tekutej liekovej formy</li> </ul> <p><b>Tuhé liekové formy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tablety</li> <li>• kapsuly</li> <li>• prášky, granuláty, mini-tablety</li> <li>• orodispergovateľné tablety, tenký film, lyofilizáty</li> <li>• žuvacie liekové formy</li> </ul> <p><b>Podanie liečiva nazogastrickou sondou</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hlavný spôsob podávania liečiv u detí <ul style="list-style-type: none"> <li>○ deti vo veku 3 – 5 rokov by sa mali postupne trénovať v perorálnom spôsobe podávania tuhých liekových foriem</li> <li>○ tekuté liekové formy sú vhodné pre deti od narodenia do 8. roku života, ak dieťa nie je schopné prehltnúť tablety alebo kapsuly</li> </ul> </li> <li>• akceptovaný od novorodeneckého obdobia (novorodenec narodený v termíne)</li> <li>• vhodný aj pre dlhodobú liečbu</li> <li>• jednoduchosť podávania</li> <li>• flexibilita dávkovania (vyššia v prípade tekutých liekových foriem)</li> <li>• tuhé liekové formy- modifikované spôsoby uvoľňovania účinnej látky</li> <li>• lepšia prijateľnosť tuhých liekových foriem pri podávaní s tekutinami alebo polotuhou stravou</li> <li>• orodispergovateľné liekové formy- možnosť užitia lieku bez potreby tekutín, čiastočná transmukózna absorpcia, rýchly nástup účinku, nižšie dráždenie žalúdočnej sliznice, čiastočné obmedzenie „first pass“ efektu pečene, zvýšená biologická dostupnosť, zlepšená kompliance pacienta</li> </ul>



**Tab. 19 Výhody jednotlivých spôsobov podávania liečiv u detských pacientov – pokračovanie 1** (upravené podľa Ivanovska et., 2014; European Medicines Agency, 2005)

Spôsob podania / lieková forma	Výhody
<b><u>SUBLINGUÁLNY</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tablety</li> <li>• film</li> <li>• sprej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• relatívne rýchly nástup účinku</li> <li>• možnosť prerušenia liečby v prípade dosiahnutia požadovaného účinku</li> <li>• obchádzanie efektu prvého prechodu pečňou</li> <li>• ochrana pred vplyvom pH a tráviacich enzýmov</li> <li>• zlepšenie kompliance pacienta</li> <li>• pohodlný spôsob podávania</li> <li>• nízka dávka liečiva poskytuje vysokú účinnosť (obchádzanie pečene) a redukuje riziko nežiaducich účinkov</li> <li>• veľká kontaktná plocha - rýchla a rozsiahla resorpcia</li> <li>• možnosť použitia v urgentnej medicíne - rýchly nástup účinku</li> <li>• rýchla resorpcia s dosiahnutím vyšších plazmatických hladín liečiva v dôsledku bohatého krvného zásobenia</li> <li>• rýchle rozpustenie a dezintegrácia liečiva v ústnej dutine, bez potreby podania vody alebo žuvania</li> </ul>
<b><u>BUKÁLNY</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• orálny roztok</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• veľká resorpčná plocha</li> <li>• nižšia presystémová eliminácia</li> <li>• obchádzanie efektu prvého prechodu pečňou</li> <li>• ľahko aplikovateľný</li> <li>• využitie najmä v urgentných situáciách</li> </ul>
<b><u>PARENTERÁLNY</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenózný</li> <li>• Subkutánny</li> <li>• Intramuskulárny</li> <li>• Intraoseálny</li> <li>• Infúzne pumpy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hlavný spôsob podávania liečiv u novorodencov a v urgentných situáciách</li> <li>• rýchle dosiahnutie vysokých a konštantných koncentrácií liečiva v sére a tkanivách</li> <li>• dlhšie udržanie rovnovážnej plazmatickej koncentrácie liečiva</li> <li>• IO prístup- rýchly, bezpečný, efektívny</li> </ul>

**Tab. 20 Výhody jednotlivých spôsobov podávania liečiv u detských pacientov – pokračovanie 2** (upravené podľa Ivanovska et., 2014; European Medicines Agency, 2005)

Spôsob podania / lieková forma	Výhody
<u><b>REKTÁLNY</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>čapíky</b></li> <li>• <b>rektálne nálevy</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• možné použiť u kriticky chorých detí, v prípadoch bezvedomia, vracania, alebo ak dieťa nedokáže prehltnúť orálnu liekovú formu</li> <li>• výhodný spôsob podávania najmä v rozvojových krajinách pre nízku cenu</li> <li>• možnosť podania liečiv bez predchádzajúcich zručností v porovnaní s napr. IV podaním</li> <li>• znížené riziko šírenia vírusových infekcií</li> </ul>
<u><b>LOKÁLNY, TRANSDERMÁLNY</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>transdermálne náplaste</b></li> <li>• <b>masti/krémy/gély/tekuté liekové formy</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nebolestivosť</li> <li>• jednoduchosť aplikácie</li> <li>• postupné uvoľňovanie účinnej látky</li> <li>• konštantné sérové koncentrácie liečiva</li> <li>• redukcia presystémovej eliminácie</li> <li>• možnosť titrácie optimálnej dávky</li> <li>• minimalizácia systémových účinkov pri lokálnom spôsobe podania</li> </ul>
<u><b>NAZÁLNY</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>kvapky</b></li> <li>• <b>roztoky</b></li> <li>• <b>polotuhé formy</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rýchla absorpcia + účinok</li> <li>• dobrá biologická dostupnosť</li> <li>• systémový efekt bez potreby injekcie</li> </ul>
<u><b>INHALAČNÝ</b></u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>aerosolové dávkovače s objemovými nadstavcami - MDI + spacer/tvárová maska</b></li> <li>• <b>nebulizované aerosóly (staršie deti)</b></li> <li>• <b>inhalátory pre práškovú formu lieku - DPI (staršie deti)</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obchádzanie efektu prvého prechodu pečeňou</li> <li>• nebolestivosť</li> <li>• v porovnaní so systémovým podaním možnosť redukcie dávky liečiva</li> <li>• rýchlejší nástup účinku v porovnaní s IV</li> </ul>

**Tab. 21 Spôsoby podávania liečiv, liekové formy a nevýhody jednotlivých spôsobov podávania u detských pacientov** (upravené podľa Ivanovska et., 2014; European Medicines Agency, 2005)

Spôsob podania / lieková forma	Nevýhody
<p><b><u>PERORÁLNY</u></b></p> <p><b>Tekuté liekové formy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• suspenzie</li> <li>• roztoky, sirupy, kvapky</li> <li>• efervescentné tablety, granuly a prášky na prípravu tekutej liekovej formy</li> </ul> <p><b>Tuhé liekové formy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tablety</li> <li>• kapsuly</li> <li>• prášky, granuláty, mini-tablety</li> <li>• orodispergovateľné (tablety, tenký film, lyofilizáty)/žuvacie liekové formy</li> </ul> <p><b>Podanie liečiva nazogastrickou sondou</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prvý prechod pečňou</li> <li>• nestabilita tekutých liekových foriem</li> <li>• nutnosť prispôsobenia veľkosti objemu plnej dávky pri použití tekutých liekových foriem (<math>\leq 5\text{ml}</math> u mladších detí ako 5r, <math>\leq 10\text{ml}</math> u starších detí ako 5r)</li> <li>• potreba odmerky pri tekutých liekových formách</li> <li>• nutnosť pretrepania suspenzií pred použitím</li> <li>• riziko nepresného dávkovania pri použití perorálnych kvapiek (predávkovanie, poddávkovanie), potreba kompatibility s diluentami (nápoje – ovocný džús, mlieko, ..), použitie minimálneho objemu diluenta – prevencia požitia nekompletnej dávky liečiva, poddávkovania</li> <li>• riziko nesprávneho dávkovania pri nedostatočnej disperzii liečiva</li> <li>• nutnosť rozpustenia efervescentnej liekovej formy pred použitím, na minimalizáciu požitia bikarbonátov užiť efervescentné formy až po ich uvoľnení, tie ktoré obsahujú vyššie koncentrácie sodíkových alebo káliových iónov nepoužívať u detí s renálnou insuficienciou</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neschopnosť prehltnúť intaktnú liekovú formu</li> <li>• riziko aspirácie, žuvania tuhých liekových foriem</li> <li>• obmedzená flexibilita dávkovania tuhých liekových foriem</li> <li>• kompatibilita s potravou a nápojmi</li> <li>• potreba úpravy liekových foriem podľa chuťových preferencií</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kompatibilita s materiálom nazogastrickej sondy</li> <li>• zodpovedajúca veľkosť nazogastrickej sondy</li> </ul>

**Tab. 22 Spôsoby podávania liečiv, liekové formy a nevýhody jednotlivých spôsobov podávania u detských pacientov – pokračovanie 1** (upravené podľa Ivanovska et., 2014; European Medicines Agency, 2005)

Spôsob podania / lieková forma	Nevýhody
<b><u>SUBLINGUÁLNY</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tablety</li> <li>• film</li> <li>• sprej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nevhodnosť pre dlhodobé podávanie (interferencia s jedením, pitím a rozprávaním)</li> <li>• nevhodnosť pre liečivá s postupným uvoľňovaním</li> <li>• nespolupráca pacienta, bezvedomie</li> <li>• fajčenie (adolescenti) v dôsledku vazokonstrikcie a zníženej resorpcie liečiva</li> </ul>
<b><u>PARENTERÁLNY</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intravenózný</li> <li>• Subkutánny</li> <li>• Intramuskulárny</li> <li>• Intraoseálny</li> <li>• Infúzne pumpy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• infekcie, flebitída, pľúcna embólia</li> <li>• preťaženie cirkulácie, dysbalancia elektrolytov</li> <li>• prítomnosť nevhodných rozpúšťadiel</li> <li>• meranie optimálneho objemu dávky</li> <li>• malé vény, strach z ihly, bolestivosť</li> <li>• inkompatibilita so súčasne podávanými liečivami</li> <li>• dĺžka IO prístupu (24 - 48 hod.)</li> </ul>
<b><u>REKTÁLNY</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• čapíky</li> <li>• rektálne nálevy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obmedzená biologická dostupnosť (malá resorpčná plocha, nedostatok aktívnych transportérov pre liečivá, malý objem tekutiny potrebnej pre rozpustenie liečiva)</li> <li>• veľká interindividuálna variabilita v biologickej dostupnosti liečiv veľmi závislá od spôsobu zavedenia príslušnej liekovej formy do konečníka</li> <li>• vyššia frekvencia stolice u dojčených detí</li> <li>• nekontrolovateľná defekácia u dojčiat</li> <li>• nízka kompliance dieťaťa</li> <li>• kultúrne a regionálne bariéry</li> </ul>
<b><u>LOKÁLNY, TRANSDERMÁLNY</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• transdermálne náplaste</li> <li>• masti/krémy/gély/tekuté liekové formy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nepredvídateľná systémová absorpcia</li> <li>• riziko toxicity u novorodencov (veľký povrch tela, tenké stratum corneum, lepšia hydratácia a perfúzia)</li> <li>• prirodzená bariéra pre penetráciu mnohých liečiv</li> <li>• bezpečnosť pomocných látok</li> <li>• lokálne podráždenie pokožky</li> <li>• zámerné odstránenie náplastí</li> </ul>

**Tab. 23 Spôsoby podávania liečiv, liekové formy a nevýhody jednotlivých spôsobov podávania u detských pacientov – pokračovanie 2** (upravené podľa Ivanovska et., 2014; European Medicines Agency, 2005)

Spôsob podania / lieková forma	Nevýhody
<p><u>NAZÁLNY</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kvapky</li> <li>• roztoky</li> <li>• polotuhé liekové formy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce systémové účinky</li> <li>• lokálne dráždenie sliznice</li> <li>• neúčinnosť v prípade zvýšenej sekrécie nosovej sliznice</li> </ul>
<p><u>INHALAČNÝ</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aerosolové dávkovače s objemovými nadstavcami - MDI + spacer/tvárová maska</li> <li>• nebulizované aerosóly (staršie deti)</li> <li>• inhalátory pre práškovú formu lieku - DPI (staršie deti)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zvýšenie depozície liečiva v horných/ centrálnych DC (malý priemer DC)</li> <li>• zníženie depozície liečiva v pľúcach (zníženie motorických schopností, malý inspiračný objem)</li> <li>• na zlepšenie biologickej dostupnosti liečiva je rozhodujúce použitie spacerov a tvárových masiek</li> <li>• neefektivita z dôvodu emočného rozrušenia a plaču</li> </ul>

### 3. Problémy s medikáciou detských pacientov a adolescentov

**Detská populácia** predstavuje veľmi heterogénnu a špeciálnu skupinu pacientov, u ktorej sa často stretávame s:

- užívaním liekov „*off-label*“, ktoré neboli schválené pre použitie u detských pacientov,
- užívaním **ľahko dostupných liekov**, ktoré si nevyžadujú preskripciu,
- užívaním **prírodných liečiv**, ktorých užívanie je často nevhodné a nie je založené na dôkazoch,
- užívaním **falšovaných a nekvalitných liekov**, ktoré obsahujú znížené koncentrácie účinných látok, môžu byť kontaminované a sú zodpovedné aj za zvýšenú ekonomickú záťaž pre rodiny s deťmi, ktoré musia vyčleniť ďalšie peniaze na kvalitné lieky a hospitalizáciu detí v dôsledku neúčinnosti liečby a výskytu nežiaducich účinkov. V ich dôsledku tak zomiera ročne niekoľko tisíc detí (napr. v krajinách Afriky v dôsledku falzifikátov určených na liečbu malárie zomrie viac ako 100 000 detí/rok),
- abúзом liečiv u tínedžerov, najmä **liečiv nevyžadujúcich si preskripciu** alebo **užívaním drog**,
- užívaním **liekov**, u ktorých **nebola** klinickými skúškami **potvrdená účinnosť a bezpečnosť z dlhodobého hľadiska**, napr. nesteroidné protizápalové lieky, hypolipidemiká,
- **iným spektrom nežiaducich účinkov alebo vyššou frekvenciou nežiaducich účinkov** niektorých liečiv v porovnaní s dospelými pacientami

Navyše v niektorých krajinách:

- nemusí byť liečba práve dostupná z dôvodu napr. vojny a občianskych nepokojov
- lieky môžu byť k dispozícii prostredníctvom nelegálnych pouličných predavačov a

- veľkým problémom je aj potreba dlhodobého užívania liekov v endemických oblastiach výskytu infekčných ochorení ako napr. AIDS, malária a tuberkulóza.

### 3.1. Užívanie liekov „off-label“

Len **jedna tretina všetkých liekov** je **schválená EMA** pre použitie v klinickej praxi pediatra. Týka sa to najmä **antiinfekčnej liečby, hormónov a liekov** používaných na liečbu **respiračného a centrálného nervového systému**.

Úplne **chýbajú liečivá** používané **v dermatológii** a liečivá určené pre liečbu **kardiovaskulárneho systému, zmyslových orgánov a nádorových ochorení** mladších vekových kategórií. **Nedostatok liekových foriem vhodných** pre detského pacienta núti lekárov často používať neregistrované lieky známe pod označením „*off-label*“, ktoré tvoria v Európskej únii 45 % až 60 % všetkých liekov podávaných detským pacientom. To isté platí pre až 90 % všetkých liekov podávaných novorodencom a dojčatám najmä na JIS.

Najčastejšie ide o používanie antiarytmík, antihypertenzív, inhibítorov protónovej pumpy, antagonistov H<sub>2</sub> receptorov, antiastmatík a niektorých antidepresív.

V pediatrickej klinickej praxi sa tak používajú rôzne **alternatívne možnosti liečby**, ktoré zahŕňajú:

- modifikáciu spôsobu podávania liečiva, keď napr. liečivo určené pre parenterálne podanie sa podá perorálne alebo
- manipuláciu s liekovými formami určenými pre dospelých pacientov, napr. riedenie kvapalných liekových foriem, segmentácia tabliet a čapíkov, strihanie transdermálnych náplastí, otváranie kapsúl a drvenie tabliet vo vode, tekutine alebo potrave.

Podávanie takto upravovaných liekových foriem, ako aj zmena odporúčaného spôsobu podávania, vedie k **zníženiu** ich **bezpečnosti a účinnosti** v dôsledku zmien v ich biologickej dostupnosti, farmakokinetike, farmakodynamike a presnosti dávkovania. Navyše spomenutá manipulácia s liekmi môže byť potenciálne nebezpečná aj pre okolie, najmä ak sa pracuje s mutagénnymi a karcinogénnymi látkami. Jedinou možnosťou môže byť príprava lieku v lekárni, čím sa zabezpečia všetky jeho potrebné vlastnosti. Avšak aj v tejto sfére môže byť problémom rozdielnosť v postupoch pri príprave liečiv v lekárňach medzi jednotlivými lekárnikmi. Preto by bola vhodná ich štandardizácia.

### 3.2. Liekové formy v pediatrii

Deti sa odlišujú od dospelých v mnohých aspektoch farmakoterapie, spôsoboch podávania liečiv, toxicite liečiv, ako aj chuťových preferenciách. Je dôležité, aby pri výrobe liekov určených pre detského pacienta bol zohľadnený vek dieťaťa, jeho veľkosť, fyziologické podmienky, ako aj požiadavky liečby.

Používanie neadekvátnych liekových foriem u detí môže viesť k problémom, s ktorými sa nestretávame u dospelých pacientov. Ide napr. o problémy s prehĺtaním konvenčných tabliet, bezpečnosť excipientov, ktoré sú akceptovateľné u dospelých, ako aj chuťové vlastnosti liekov, ktoré nie sú prispôsobené potrebám detí.

V súvislosti s potrebou vývoja nových liekových foriem pre detských pacientov bola zavedená do klinickej praxe nová legislatíva v USA a Európe. Jej výsledkom je už vytvorenie niekoľkých inovatívnych liekových formúl, ktorých efektivita a bezpečnosť bude môcť byť zhodnotená až po určitom čase, potrebnom pre realizáciu klinických skúšok, ako aj ich registrácie.

Výrok, „**Dieťa nie je zmenšený dospelý človek**“, stále platí. Dieťa sa nelíši len od dospelého človeka, ale existujú aj veľké rozdiely vo farmakodynamike a farmakokinetike liečiv medzi jednotlivými vekovými obdobiami dieťaťa.



Farmakokinetické rozdiely v závislosti od veku dieťaťa kladú nároky na potrebu úpravy dávkovania v rôznych vekových skupinách.

Vzhľadom k tejto rozsiahlej variabilite je potrebné prispôbiť liekové formy každej vekovej kategórii. Medzinárodná konferencia o harmonizácii rozdeľuje detský vek do 5 skupín v závislosti od vývojových, fyziologických a farmakokinetických zmien nasledovne: predčasne narodení novorodenci, novorodenci narodení v termíne (0 – 27 dní postnatálneho veku), dojčatá a batolátá (1 – 23 mesiacov postnatálneho veku), deti (2 – 11 rokov) a adolescenti (12 – 16 rokov v USA alebo 12 – 18 rokov v Európskej únii). Európsky výbor pre lieky na humánne použitie pre dôslednejšiu akceptovanosť jednotlivých liekových foriem a ich použitie v klinickej praxi ešte ďalej rozdeľuje skupinu detí (2 – 11 rokov) na deti predškolského (2 – 5 rokov) a školského veku (6 – 11 rokov). Avšak spomenutá klasifikácia detského veku nie je až taká striktná, keďže aj deti rovnakého chronologického veku sa môžu vyvíjať odlišnou rýchlosťou.

Dozrievanie kognitívnych a motorických funkcií dieťaťa, ako aj prehltacieho reflexu, ovplyvňuje vhodný výber jednotlivých liekových foriem použitých v rôznych obdobiach vývoja dieťaťa. Niektoré deti sú odkázané aj na pomoc opatrovateľov. Na zabezpečenie primeranej kompliance pacienta by sa mala minimalizovať bolesť a diskomfort pacienta, ale aj zbytočná záťaž opatrovateľa pri podávaní lieku. U adolescentov by sa mal brať do úvahy aj spôsob životného štýlu a prípadné preferencie pre jednotlivé liekové formy.

V prípade perorálnych foriem liečiv treba myslieť najmä na chuťové atribúty, keďže deti majú nízku toleranciu nepríjemnej chuti, ktorá môže byť príčinou vyplývania lieku dieťaťom. Deti v porovnaní s dospelými preferujú skôr sladkú a slanú chuť, kým horká chuť a chuť mäty piepornej im je nepríjemná. Na vyselektovanie vhodnej chuti pre deti odlišných vekových kategórií by bolo vhodné použiť alternatívne skríningové chuťové metódy, používajúce validovaný elektrochemický senzorický systém, tzv. elektronické jazyky.

Pri príprave liekov pre pediatrickú populáciu nemožno zabúdať ani na prítomnosť **pomocných látok, „excipientov“** (Tab. 24), ktoré boli už v minulosti príčinou mnohých úmrtí detských pacientov (benzylakohol, dietylénglykol po užití sulfonamidového elixíru).

**Tab. 24 Zoznam niektorých pomocných látok, používaných pri príprave liekov, s potenciálnym rizikom toxicity u novorodencov a dojčiat** (upravené podľa Salunke et. al., 2013)

Pomocná látka
Propylénglykol
Etanol
Polysorbát 20 a 80
Benzylakohol
Parabény (propyl, methyl, ethyl a buthyl)
Benzalkónium chlorid
Aspartam
Sorbitol
Kyselina benzoová
Benzoát sodný

Ide o chemicky jednotné alebo nejednotné látky, ktoré v množstve použitom na výrobu alebo na prípravu lieku sami nemajú terapeutický účinok, ale umožňujú alebo uľahčujú výrobu alebo prípravu lieku, jeho podávanie, zlepšujú jeho kvalitu alebo stabilitu a biologickú dostupnosť. Výber vhodnej pomocnej látky a testovanie jej bezpečnosti je kľúčovým bodom pri vývoji nových liekov určených pre túto vekovú kategóriu. Európska a americká pediatrická iniciatíva (PFIs) vypracovala databázu bezpečnosti a toxicity pomocných látok používaných pri príprave liekových foriem v pediatrii (STEP databáza).

**Propylénglykol**, 1,2-dihydroxypropán, sa používa ako pomocná látka v rôznych liekoch, ale aj potravinárskych výrobkoch a kozmetike. Hoci propylénglykol sa zdá byť

relatívne bezpečným aditívom v potravinárstve, môže byť potenciálne toxický z farmakologického hľadiska. Pri výrobe liekov sa používa ako stabilizátor vlhkosti v topických preparátoch, konzervačná látka v roztokoch, rozpúšťadlo v aerosoloch, parenterálnych, perorálnych a topických roztokoch, ale aj ako zmäkčovadlo vo filmom potiahnutých liekových formách.

**Tab. 25 Dávkovacie limity propylénglykolu v pediatrii** (zdroj: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/12/WC500177937.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500177937.pdf))

Vek dieťaťa	Novorodenec (prvých 28 dní života)	1. mes. (29. deň) – 4. rok života	5. – 17. roční dospelí
<b>Bezpečný limit</b>	1 mg/kg	50 mg/kg	500 mg/kg

K jeho najčastejším nežiaducim účinkom patrí: hyperosmolalita, laktátová acidóza, akútna tubulárna nekróza, renálne zlyhanie, arytmie, hypotenzia, depresia, kóma, kŕče, depresia dýchania, dyspnoe, pečenná dysfunkcia, intravaskulárna hemolýza, hemoglobínúria, multisystémové orgánové zlyhanie. Za účelom prevencie hyperosmolality, CNS, KVS a respiračných nežiaducich účinkov, ktoré sa môžu objaviť najmä v súvislosti s jeho parenterálnym podaním formou bolusu, EMA odporúča isté maximálne denné dávkovacie limity pre klinické používanie propylénglykolu v pediatrii bez ohľadu na dĺžku expozície a spôsob podania s výnimkou inhalačného (Tab. 25).

**Etanol** zlepšuje rozpustnosť liekov. Má potvrdený bakteriostatický, baktericídny, fungicídny a virocídny účinok. Navyše pôsobí adstringentne, hemostaticky, vysušujúco a patrí k rubefacienciám, podporujúcim výrazné prekrvenie poškodeného tkaniva. Pridáva sa ako pomocná látka do perorálnych tekutých liekových foriem

podliehajúcich nielen preskripcii, ale dostupných aj na voľný predaj, keďže je obsahom mnohých antitusických preparátov, alebo prípravkov používaných na liečbu symptómov chrípky a nachladnutia. Je súčasťou aj homeopatických preparátov a liekov obsahujúcich železo, kde zvyšuje rozpustnosť účinných látok. Signifikantné množstvá etanolu sú obsiahnuté v herbálnych liečivých prípravkoch. V krajinách Európskej únie ho môžeme nájsť v nasledujúcich liekoch: ranitidín, furosemid, manitol, fenobarbital, trimetoprim, kotrimoxazol a paracetamol. Etanol je aj ingredientom v niekoľkých topických preparátoch, určených na kožnú aplikáciu a využíva sa v roztokoch pre jeho antimikrobiálny účinok.

V CNS pôsobí ako depresívum. U detí intoxikácia etanolom vyvoláva hypoglykémiu spojenú s kŕčmi, hypotoniou, hyporeflexiou, hypotermiou, gastritídou, krvácanie s GITu, akútnu hepatitídu, pankreatitídu, rabdomyolýzu, hypokalémiu, laktátovú acidózu alebo kómu. U novorodencov a dojčiat (< 2 roky) po jeho lokálnej aplikácii môže dôjsť k signifikantnej absorpcii s prejavmi nielen lokálnej kožnej reakcie, ale aj systémovým účinkom ako dôsledok nezrelosti kožnej bariéry. Na genetickom poškodení sa môže podieľať jeho aktívny metabolit, acetaldehyd. Výskum potvrdil dokonca aj škodlivý účinok dlhodobého podávania nízkych dávok etanolu na neurologický vývoj a vývoj kognitívnych funkcií dieťaťa. Alkohol by nemal byť podľa odporúčaní EMA súčasťou liekov v neodôvodnených prípadoch. Ak jeho prítomnosť preváži riziká spojené s jeho príjmom, množstvo etanolu v liečivých prípravkoch by malo byť upravené tak, aby v prípade náhodnej otravy dieťaťa nedosiahla koncentrácia alkoholu v krvi potenciálne letálne hodnoty 3 g/l, čo korešponduje s letálnou dávkou etanolu 1,8 g/kg. U dieťaťa denný príjem alkoholu 1 – 6 mg/kg by nemal viesť k nežiaducim účinkom, v prípade dávky 6 – 75 mg/kg/deň sa u dieťaťa mladšieho ako 6 rokov môže objaviť ospalosť, zmeny v správaní sa, zhoršená schopnosť sústrediť sa a zúčastňovať sa školských aktivít. Vyšší obsah etanolu by vôbec nemal byť podávaný deťom mladším ako 6 rokov. U starších detí (6 – 11 rokov) dávka  $\geq 75$  mg/kg/deň môže zhoršiť ich výkonnosť, napr. v škole.

**Benzylalkohol** je aromatický alkohol ( $C_6H_5CH_2OH$ ) v tele metabolizovaný na kyselinu benzoovú. V praxi sa používa ako súčasť intramuskulárne podávaných antibiotík,

protizápalových liekov a neuroleptík, v ktorých jeho anestetický účinok prispieva k redukcii bolesti v mieste intramuskulárnej injekcie. Pridáva sa aj k liekom podávaným intravenózne, napr. heparíny, kardiovaskulárne a protinádorové lieky. Topické antimykotické a protizápalové prípravky využívajú jeho konzervačný efekt, zatiaľ čo je aktívnym ingredientom lokálnych antiseptík. Súčasné odporúčania v pediatrii pre dávkovanie benzylalkoholu sú nekompletné. Neodporúčajú jeho používanie u detí mladších ako 3 roky z dôvodu nezrelosti metabolických enzýmov a rizika kumulácie. U detí starších ako 4 roky sa môže používať len s veľkou opatrnosťou. Denná intravenózna dávka 100 – 200 mg/kg je spojená s možnosťou „gasping syndrómu“ u predčasne narodených novorodencov s metabolickou acidózou s výsledným neurologickým postihnutím, kardiovaskulárnym zlyhaním a hematologickými abnormalitami, dokonca v mnohých prípadoch môže byť aj fatálna. Parenterálne sa nesmie podať dávka > 90 mg/kg/deň predčasne narodeným novorodencom, ako aj novorodencom narodeným v termíne. U detí do 3 rokov môže vyvolať toxické a alergické reakcie.

**Parabény**, ako estery parahydroxybenzoátu a ich sodných solí, sa už niekoľko desaťročí používajú ako antimikrobiálne konzervačné látky v kozmetike, potravinárskych výrobkoch a farmaceutických prípravkoch. Majú široké spektrum antimikrobiálneho pôsobenia doplneného antimykotickým účinkom. Ich efekt sa zvyšuje s dĺžkou alkylového reťazca pre metyl-, ethyl-, propyl- a buthyl-parabény. Synergický účinok bol potvrdený pri ich kombinácii.

Výsledky animálnych štúdií a štúdií venovaných vývoju embrya a plodu nepotvrdili negatívny vplyv metylparabénu na vývoj pohlavných orgánov. Na základe spomenutých výsledkov EMA odporúča bezpečné použitie metylparabénu v maximálnej koncentrácii 0,2 % obsiahnutej v perorálnych liekových formách u pacientov všetkých vekových kategórií.

Naopak, propylparabén v dávke okolo 1000 mg/kg/deň môže vykazovať estrogénovú aktivitu svojim agonistickým pôsobením na estrogénových receptoch, alebo inhibíciou ľudskej cytozolovej sulfotransferázy (SULTs) inaktivujúcej 17-β-

estradiol, výsledkom ktorej môže byť predčasný nástup puberty a zvýšenie hmotnosti maternice. Povolená denná dávka 2 mg/kg propylparabénu môže byť vypočítaná pre dospelých aj detských pacientov pomocou metódy uvedenej v ICH Q3C1 (ICH Topic Q3C Guideline for Residual Solvents defining the Permitted Daily Exposure PDE as the maximal dose level without any toxicity in the animal divided by safety/uncertainty factors).

Na druhej strane je treba brať do úvahy skutočnosť, že v prípade ich nepoužitia sa môže zvyšovať riziko infekcií, ktoré môže predstavovať problém najmä u pacientov so zníženou imunitou.

**Benzalkónium chlorid** je kvartérny amónny antiseptický a dezinfekčný prostriedok, ktorého účinok je podobný účinku kationových povrchovo aktívnych látok. Používa sa tiež ako antimikrobiálne konzervačné činidlo mnohých farmaceutických produktov, pripravených pre nazálnu, očnú a ušnú instiláciu. V očných kvapkách sa používa už od roku 1950 v 0,01 – 0,02 % koncentrácii. Z nežiaducich účinkov sa môže objaviť podráždenie oka. Ako súčasť roztokov určených na nebulizáciu v liečbe bronchiálnej astmy môže dávka 10 µg indukovať bronchospazmus.

**Aspartám**, L-aspartyl L-fenylalanín metylester, je umelé sladidlo, ktoré sa používa ako náhrada cukru v potravinách a nápojoch (E951), ako aj farmaceutických produktoch. Je 180 – 200 krát sladší ako sacharóza. V GITe je hydrolyzovaný na aspartyl fenylalanín a metanol. Výsledným produktom hydrolýzy aspartyl fenylalanínu je kyselina asparágová a fenylalanín, čo môže byť rizikom pre pacientov s fenylketonúriou. Obsah aspartámu v liekoch zvyčajne nepresahuje 100 mg. Len niekoľko produktov obsahujúcich aspartám je indikovaných pre vekovú kategóriu mladšiu ako 12 rokov. Príkladom je orálna suspenzia amoxicilínu a kyseliny klavulanovej, kde v 1 ml sa nachádza 3,32 mg aspartámu. Denná dávka aspartámu vyššia ako 2000 mg je určená len na krátkodobé použitie, ako súčasť laxatív pre dospelých a detí starších ako 12 rokov.

Referenčné hodnoty plazmatickej koncentrácie L-fenylalanínu podľa NIH (US National Institutes of Health) u detí novorodeneckého veku až do 12. roku života sa pohybujú v rozmedzí 120 – 360  $\mu\text{M}$ , u detí starších sa horná hranica posúva na 600  $\mu\text{M}$ . U detí s fenylketonúriou by sa malo začať s prípadnou terapiou až po stanovení plazmatických hladín fenylalanínu v priebehu 7 – 10 dní po narodení.

Vo vývoji liekov určených pre pediatrických pacientov sa používa **Biofarmaceutický klasifikačný systém** (BCS), zohľadňujúci niektoré charakteristické vlastnosti liečiv ako ich rozpustnosť v telesných tekutinách, rozpustnosť vo vode a črevnú permeabilitu. Na základe spomenutých vlastností liečiva, ktoré určujú jeho rýchlosť a rozsah resorpcie v organizme, sa delia liečivá do nasledujúcich kategórií:

1. kategória: vysoká rozpustnosť – vysoká permeabilita
2. kategória: nízka rozpustnosť – vysoká permeabilita
3. kategória: vysoká rozpustnosť – nízka permeabilita
4. kategória: nízka rozpustnosť – nízka permeabilita.

### 3.3. Užívanie ľahko dostupných liekov

V mnohých krajinách rodiny s nízkym príjmom siahajú po liekoch od známych, príbuzných alebo neregistrovaných predajcov, ktorí majú minimálne vedomosti a zručnosti v danej oblasti. Taktiež v niektorých krajinách je možné získať lieky na predpis bez lekárskeho receptu, napr. v obchodoch s drogistickým tovarom. Výsledkom je „**samoliečba**“ dieťaťa bez dozoru lekára, s rizikom nepriaznivých dôsledkov, buď vplyvom nekvalitných liekov, alebo v dôsledku absencie vedomostí v oblasti spôsobu podávania, dávkovania a prípadných liekových interakcií.

### 3.4. Lieky a adolescencia

Adolescenti experimentujú s liekmi alebo ich pravidelne užívajú, aby zapadli do kolektívu a prispôbili sa druhým. Boja sa, že by neboli akceptovaní ostatnými.

Niektorí využívajú ich euforizujúci účinok, mnohí trpia depresiami, úzkosťou, stresom indukovanými ochoreniami a fyzickou bolesťou.

Obdobie **adolescencie** je **vulnerabilným obdobím** detského veku **pre vznik drogovej závislosti**, ktorý je umocnený vplyvom stresujúcich faktorov a sociálnych vplyvov. Ide o obdobie prechodu medzi detstvom a dospelosťou spojené so sociálnymi, biologickými a psychickými zmenami, ktoré zahŕňajú aj významné maturačné zmeny v mozgu v dôsledku redukcie neurálnych spojení v oblasti šedej hmoty. Spomenuté zmeny na úrovni synáps postihujú najmä oblasť prefrontálneho a temporálneho kortexu, ako aj oblasť subkortikálnych štruktúr – striatum, talamus a nucleus accumbens. Zvýšením myelinizácie bielej hmoty mozgu v tomto vekovom období sa zvyšuje integrita ako aj vodivosť neurónov, a to najmä vzájomná komunikácia frontálnych a subkortikálnych oblastí mozgu s ovplyvnením kognitívnych funkcií.

V niektorých prípadoch sa na vývoji drogovej závislosti môže spolupodieľať aj vplyv prenatálnej expozície alkoholu a iných drog, ako aj zlyhanie úlohy rodičov. Tínedžeri sa snažia pod vplyvom stimulačne pôsobiacych drog byť lepší ako ostatní v konkurenčnom boji, keď dosahujú výkonnostné výsledky napr. v športe. Schopnosť experimentovať s liekmi môže byť pre niektorých vzrušujúcim zážitkom.

**Marihuana, alkohol a nikotín** sú najčastejšie zneužívanými drogami medzi adolescentmi. Avšak preferencie jednotlivých typov drog závisia aj od veku adolescenta. Mladšie vekové kategórie preferujú inhalačné formy drog (výpary riedidiel, čističov pre domácnosť, lepidiel, náplne zapaľovačov alebo aerosolové spreje...), starší adolescenti uprednostňujú syntetické formy marihuany („K2“, „Spice“) a lieky podliehajúce preskripcii (amfetamíny, analgetiká, antitusiká, sedatíva a narkotiká).

**Marihuana**, známa ako kanabis, poškodzuje krátkodobú pamäť, proces učenia, schopnosť koncentrácie a koordinácie. Navyše zvyšuje frekvenciu srdca, môže poškodiť pľúca a u vulnerabilnej skupiny detí môže zvyšovať riziko psychózy. Výskum



potvrdil, že ak sa s marihuanou začína v období adolescencie, riziko vzniku závislosti (1:6) je niekoľkonásobne vyššie ako u dospelých (1:9) a časté užívanie marihuany v tejto vekovej kategórii môže znižovať IQ v období dospelosti.

Za farmakodynamické účinky tejto drogy je zodpovedný  $\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol (THC), pôsobiaci ako agonista obidvoch podtypov kanabinoidných receptorov CB<sub>1</sub> a CB<sub>2</sub>, zastúpených nielen v CNS (neuróny, predĺžená miecha), ale aj na periférii (slezina, leukocyty, urogenitálny a GIT trakt, endokrinné žľazy, srdce, periférny nervový systém...). CB<sub>1</sub> a CB<sub>2</sub> receptory sú spojené s G<sub>i</sub>- proteínom, čím po aktivácii agonistom inhibujú adenylátcyklázu a tvorbu cAMP. Interagujú aj s niektorými typmi kalciových a káliových iónových kanálov, sú schopné uvoľniť kyselinu arachidonovú a uzatvárať 5HT<sub>3</sub> ligandom riadené iónové kanály. V CNS dominujú CB<sub>1</sub> receptory, ktoré sú exprimované najmä v bazálnych gangliách, mozočku, hipokampe a dorzálnych oblastiach predĺženej miechy. Inhibíciou uvoľnenia neurotransmiterov regulujú motorické funkcie, proces pamäti a modulujú percepciu bolesti. Existujú dôkazy aj nereceptorového pôsobenia THC v súvislosti s jeho vplyvom na imunitný systém, neuroprotektívnym a antiemetickým efektom. Na periférii prevládajú CB<sub>2</sub> receptory, ktoré v porovnaní s CB<sub>1</sub> neinteragujú s iónovými kanálmi.

Deti v klinických štúdiách tolerujú relatívne vyššie dávky THC v porovnaní s dospelými bez prítomnosti nežiaducich účinkov z dôvodu nižšej denzity CB<sub>1</sub> receptorov v mozgu.

Kanabinoidy by mohli byť terapeuticky využité v analgéze, svalovej relaxácii, imunosupresii, potlačení zápalu, sedácii, zlepšení nálady, zvýšení apetitu, potlačení vracania, znížení vnútroočného tlaku, bronchodilatácii, neuroprotekcii, ako aj pre ich protialergický a protinádorový účinok. Avšak legalizácia medicínskeho využitia marihuany má svoje limitácie. Do dnešného dňa neexistuje dostatočné množstvo klinických štúdií, v ktorých by prevažoval benefit používania tejto drogy nad rizikom nežiaducich účinkov. Taktiež je nutné pripraviť rôzne liekové formy pre enterálne alebo parenterálne podanie, vyžadujúce si odlišné pomocné substancie vhodné pre ten-ktorý spôsob podania a optimalizovať ich dávkovanie. Rastlina kanabisu navyše

obsahuje stovky chemických látok, ktoré môžu mať rozličné farmakodynamické účinky a ktoré sa odlišujú aj od typu rastliny. Je preto problémom zhodnotiť jej použitie ako liečiva. FDA však schválila použitie liekov obsahujúcich THC na liečbu bolesti a nauzey. Terapeutický potenciál kanabisu spočíva vo vývoji liekov, základom ktorých je zachovanie jeho farmakodynamických účinkov bez rizika vzniku závislosti. Takýmto príkladom je kanabidiol.

Športovci, najmä v neskoršom adolescentom veku, často siahajú po **anabolických steroidoch** za účelom kvantitatívneho, ale aj kvalitatívneho zlepšenia svalovej hmoty. Ich ideálom je svalnatý kulturista vo sfére extrémneho bodybuildingu na rozdiel od naturálnej kulturistiky, kde sú steroidy jednoducho zakázané. Navštevujú posilňovne, sú motivovaní časopismi, plagátmi, filmami, ako aj rôznymi výživovými produktami. Užívajú anaboliká pravidelne, niekoľko rokov, často vo vyšších dávkach. Anaboliká sú zneužívané aj chlapcami, ktorí sa športu nevenujú, ale chcú vyzeráť lepšie ako ostatní a byť centrom obdivu. Ich abúzus je nepravidelný, kratší a v nižších dávkach v porovnaní so športovcami.

Dievčatá si pomocou anabolických steroidov zvyknú redukovať množstvo podkožného tuku. Ide o deriváty testosterónu, ktoré okrem anabolického efektu na rast svalovej hmoty, vedú aj k androgénnym účinkom a vývoju mužských pohlavných znakov u oboch pohlaví. Primárne boli určené pre manažment hypogonadizmu. V súčasnosti sú indikované v liečbe oneskorenej puberty a syndróme chradnutia pri HIV infekcii spojennej s poklesom celkovej aktivity a atrofie svalov.

Anabolické steroidy sa môžu podávať enterálnou alebo parenterálnou cestou, čiže orálne, alebo sú dostupné v injekčnej forme. Problémom je, že zneužívané dávky bývajú omnoho vyššie ako odporúčené terapeutické dávky. Užívajú sa v cykloch, po ktorých nasleduje krátka pauza. Používajú sa nielen samostatne, ale aj v kombinácii, niekedy sa kombinujú aj rôzne spôsoby podávania. Abúzeri tak predpokladajú väčší výsledný efekt. V iných prípadoch sa postupne zvyšujú dávky jedného alebo viacerých steroidov do dosiahnutia maximálnej dávky v strede cyklu. Následným znižovaním

dávok do konca cyklu, ktorý môže trvať 6 – 12 týždňov sa snažia zabezpečiť regeneráciu hormonálneho systému.

Užívaním anabolických steroidov sa adolescenti nevyhnú vedľajším účinkom. Vysoké dávky anabolických steroidov vedú k útlmu osi hypotalamus-hypofýza-gonády so znížením spermatogenézy, testikulárnou atrofiou u chlapcov a atrofiou pohlavných orgánov u dievčat. Z androgénnych účinkov sa môže objaviť hirsutizmus, hypertrofia klitorisu, ťažká forma akné, zhrubnutie hlasu, redukcia veľkosti prsníkov a celkového množstva tuku v organizme, zhrubnutie kože a poruchy menštruačného cyklu u dievčat. Alopécia vo vlasatej časti hlavy spojená s nadmerných ochlpením v ostatných častiach tela, aj napr. v tvárovej oblasti, je tiež nepríjemným dôsledkom dlhodobého podávania steroidov. V dôsledku periférnej konverzie androgénov na estrogény sa môže vyvinúť gynekomastia u chlapcov. Vyššie hladiny pohlavných hormónov vedú k rýchlejšiemu rastu organizmu s predčasným uzáverom rastových štrbín, rýchlemu rastu svalovej hmoty, zvýšeniu jej kontrakčnej schopnosti avšak so zvýšeným rizikom poškodenia väzivových štruktúr. Nepriaznivý lipidový profil so zvýšením hladín LDL a znížením hladín HDL cholesterolu môže byť príčinou predčasného rozvoja aterosklerózy. Nie je preto nezvyčajné, že aj v tejto vekovej kategórii sa môžeme stretnúť s akútnym infarktomyokardu, na ktorom sa môže spolupodieľať aj akútna trombóza v dôsledku aktivácie trombocytov, koagulačnej kaskády a útlmu fibrinolytických procesov. Hypertenzia je následkom retencie tekutín. Zvýšená metabolická záťaž na pečeň vedie k reverzibilnej hepatopatii, ale aj zvýšenému riziku karcinómu. Podobne, ako aj u iných drogo-závislých osôb, rastie riziko prenosu parenterálnych infekcií (HIV, HBV, HCV) používaním kontaminovaných ihl. V mieste vpichov sa často vytvárajú abscesy. Ovplynnením CNS vysokými dávkami anabolík sa zvyšuje iritabilita a agresivita, zodpovedné za vývoj psychiatrických porúch. Môžu sa tiež objaviť extrémne poruchy nálad. Typickou psychickou poruchou sú depresie pri prerušení užívania vedúce v niektorých prípadoch k psychickej závislosti.

Zneužívanie anabolických steroidov je u adolescentov do 18. roku trestným činom spojeným so zdravotnými rizikami, možnosťou ireverzibilných nežiaducich účinkov

a zmenami v správaní často vedúcimi k agresívnejšiemu prejavu. Je preto na všeobecných lekárov pre deti a dorast, aby odhalili abúzus steroidov na základe klinických príznakov a umožnili vzájomnú diskusiu s adolescentom vedúcu k uvedomeniu si benefitu a rizík tohto zneužívania.

V súvislosti s obdobím adolescencie treba spomenúť aj užívanie **hormonálnej antikoncepcie**, keďže funkčne dozrieva os hypotalamus-hypofýza-ovárium spojená s objavením sa nepravidelného krvácania. Hyperandrogénne podmienky vedú k častejšiemu výskytu seboroickej dermatitídy a akné. Častejšie sa v tomto veku vyskytuje primárna dysmenorea v dôsledku kolísania hladín hormónov a syndróm polycystických ovárií, ktorý môže ovplyvniť zdravie adolescenta aj v budúcnosti. V priebehu adolescencie sa postupne buduje kostná hmota a dozrieva stav imunitného systému, čím môžu byť dievčatá v tomto období vnímavejšie na infekčné ochorenia. Ide o obdobie života, v ktorom začína aktívny pohlavný život. V súvislosti so striedaním partnerov sa zvyšuje riziko sexuálne prenosných ochorení (STI). Typické sú aj časté zmeny nálad, náhle zmeny správania sa, spontánne správanie, dôsledkom ktorého často dochádza k nechránenému pohlavnému styku a zvýšenému riziku neplánovanej gravidity. Adolescenti prestupujú obdobím psychosociálnych zmien sprevádzaným silnými emočnými a afektívnymi reakciami, od hlbokého šťastia až po zúfalstvo a depresie. Regulácia a riadenie týchto emócií sú obtiažne, preto sa u adolescentov stretávame aj s poruchami príjmu potravy a liekov.

Prirodzené metódy antikoncepcie, periodická sexuálna abstinencia a koitus interruptus nie sú vzhľadom k nepravidelnosti menštruačného cyklu u adolescentiek spoľahlivými metódami. Naopak, jednou z najrozšírenejších **bariérových metód** je použitie prezervatívu. Nevyžaduje si preskripciu, je ľahko dostupná a chráni pred STI. Diafragma a femidom nie sú u nás rozšírené. Je možné ich kombinovať s chemickými spermicídmi za účelom zvýšenia efektivity najmä v prevencii pred STI.

**Intrauterinné telieska** (IUD) inhibujúce pohyb spermií s obsahom medi alebo levonogestrolu sú pre adolescentov bezpečnou a efektívnou metódou antikoncepcie. V niektorých krajinách Európy patria k prvolíniovým preparátom. V SR je

vnútromaternicová antikoncepcia indikovaná v niektorých prípadoch mentálnej retardácie. Z terapeutickej indikácie je ju možné použiť pri niektorých operáciach pri vrodených vývojových chybách maternice v súvislosti s prevenciou Aschermannovho syndrómu. Častejšie sa používa u starších dievčat a je bezpečná aj pre nulipary. IUD sú vhodné v prípadoch kontraindikácií použitia estrogénov, u adolescentiek podstupujúcich bariatrický chirurgický výkon, kde sa odporúča zabrániť gravidite v priebehu 12 až 18 mesiacov po realizácii chirurgického výkonu s plánovanou rýchlou úpravou fertility. Levonorgestrel účinne zmierňuje dysmenoreu a silné menštručné krvácanie.

Hormonálna antikoncepcia je najrozšírenejšou, ale aj najspoľahlivejšou metódou. Okrem vysoko efektívnej ochrany pred neželanou graviditou má aj svoje **terapeutické indikácie**. Využíva sa v liečbe hyperandrogenizmu spojeného s akné, hirsutizmom a seboroickou dermatitídou. K ďalším indikáciam patrí: predmenštruačný syndróm, dysmenorea, ovariálne cysty, juvenilná metroragia spojená s anémiou a hypoestrogénne stavy v rámci mentálnej anorexie.

Mechanizmus účinku hormonálnej antikoncepcie súvisí so zabránením ovulácie, so zmenami v kvalite cervikálneho hlienu a výške endometria.

U mladých dievčat užívajúcich hormonálnu antikoncepciu pravidelne je riziko gravidity len 0,3 %. Avšak v klinickej praxi je toto riziko omnoho vyššie, 2 – 8,6 % za rok, z dôvodu nedostatočnej kompliance a nízkej adherencie. Týka sa to nepravidelností v užívaní orálnych tabliet (ide najčastejšie o zabudnutie 1 alebo viacerých piluliek v priebehu 4-týždňovej liečby), užívania antikoncepcie nie podľa odporúčania, začatia užívania príliš skoro alebo veľmi neskoro. Ďalším problémom je sporadické užívanie (časté začatie a prerušenie liečby), nepoužívanie náhradných foriem antikoncepcie v prípade ich indikácie. **Perorálna antikoncepcia** je však pri pravidelnom užívaní vysoko efektívna s nízkym rizikom zdravotných komplikácií a dobrým terapeutickým potenciálom v niektorých typických klinických podmienkach adolescentov. Ich použitie je ľahké, diskrétné a nezávislé od partnera. Nechránia však pred STI. V priebehu prvých 7 dní sa odporúča použiť súčasne kondóm alebo využiť

pohlavnú abstinenciu. Prezervatív by sa mal používať počas celého sexuálneho života na prevenciu STI. Väčšina gynekológov odporúča začať s monofázickými preparátmi pri zachovaní pravidelného mesačného krvácania, potom individuálne v prípade potreby upraviť dávkovanie alebo predĺžiť cykly. Úvodná dávka estrogénu, ktorým je vždy etinylestradiol (EE), sa pohybuje v rozmedzí 30 – 35 µg. Estrogén sa kombinuje s levonorgestrelom alebo norgestimátom.

**Orálna kombinovaná hormonálna antikoncepcia je kontraindikovaná** u adolescentiek s ťažkou a nekontrolovanou hypertenziou ( $TK \geq 160/110$  mmHg), hepatálnou dysfunkciou, komplikovanými ochoreniami srdcových chlopní, migrénou spojenou s aurou, fokálnymi neurologickými symptómami, diabetickými komplikáciami (nefropatia, neuropatia, retinopatia...), trombembolizmom a trombofíliou. K absolútnym kontraindikáciám patrí aj silné fajčenie so spotrebou viac ako 15 cigariet za deň. V súvislosti s dlhodobejším užívaním orálnej antikoncepcie sa vynára otázka ich vplyvu na predčasný uzáver epifyzárnych štrbín.

V priebehu puberty sú estrogény zodpovedné za stimuláciu osi rastový hormón - inzulínu podobný rastový faktor 1 (GH-IGF-1), čím vedú k rastovému špurtu, ale aj k uzáveru epifyzových štrbín. Pôsobia prostredníctvom estrogénových receptorov ER $\alpha$  a ER $\beta$ . Oba subtypy receptorov zohrávajú dôležitú úlohu v stimulácii sekrécie GH a sú exprimované v kľudových, proliferatívnych, ako aj hypertrofických oblastiach rastových platničiek. Experimentálne štúdie potvrdili, že estrogény nemajú prostredníctvom ER $\alpha$  významný vplyv na hrúbku rastovej platničky vo včasnej puberte, avšak tento vplyv bol evidentný v období neskorej puberty. Preto predpokladajú, že stimulácia osi GH-IGF-1 nízkymi dávkami estrogénov je dôležitá pre rastový špurt vo včasnej puberte, zatiaľ čo vysoké dávky estrogénov po väzbe na estrogénové receptory uzatvárajú epifyzárne štrbiny v období neskorej puberty. Nízkodávková kombinovaná hormonálna antikoncepcia však môže mať negatívny dopad na denzitu kostí nadobudnutú v období adolescencie.

**Implantáty s obsahom progestínu** (etonogestrel/etonogestrel s RTG kontrastnou látkou) sú vhodné pre adolescentov, ktorí nepreferujú, alebo nedokážu pravidelne

užívať orálnu antikoncepciu, eventuálne v prípade kontraindikácií použitia estrogénov. Implantujú sa do hornej časti ramena, približne 6 – 8 cm nad lakeť nedominantnej hornej končatiny. V mieste aplikácie môžu byť ponechané v priebehu 3 rokov. Najčastejším nežiaducim účinkom je nepravidelné krvácanie. Z ďalších antikoncepčných metód je možné u dievčat v adolescentom veku použiť dlhodobu pôsobiaci progestín, depotný medroxyprogesterón acetát (DMPA), aplikovaný IM každých 13 týždňov. Zvyšuje nielen komplianciu pacienta, ale podobne ako kombinovaná hormonálna antikoncepcia zmierňuje dysmenoreu a chráni pred sideropenickou anémiou a endometriálnym karcinómom. Hlavnou nevýhodou je výskyt nepravidelného krvácania a zvýšenia telesnej hmotnosti. Po dlhodobom podávaní DMPA sa oneskoruje nástup fertility o 9 – 18 mesiacov. Z dôvodu poklesu sérových hladín estrogénov môže negatívne ovplyvniť biochemické parametre novotvorby kostí a kostnej resorpcie.

**Urgentná antikoncepcia** nie je určená na pravidelné užívanie. V mnohých krajinách je u adolescentov mladších ako 17 rokov vydanie „záchrannej pilulky“ viazané na lekársky predpis. U starších adolescentov je možné ho vydať bez receptu. Urgentná antikoncepcia založená na účinku progestínu (levonorgestrel) je odporúčaná FDA aj u adolescentov. Má nižšie riziko nežiaducich účinkov (nauzea, vracanie) a vyššiu účinnosť ako urgentná orálna kombinovaná antikoncepcia. Vedie tiež k nepravidelnostiam menštruačného cyklu. Odporúča sa užiť 1,5 mg levonorgestrolu čím skôr, maximálne však do 120 hodín od nechráneného styku, zneužitia alebo prasknutia kondómu. Dievčatá by si mali urobiť test na vylúčenie gravidity, ak sa v priebehu nasledujúcich 3 týždňov u nich neobnoví normálne krvácanie. Na Slovensku sú dostupné tablety obsahujúce 0,75 mg levonorgestrolu bez lekárskeho predpisu. Je potrebné tabletu užiť do hodiny od nechráneného styku, eventuálne užiť druhú tabletu 8 hodín od prvej dávky. Riziko zlyhania účinnosti sa zvyšuje na 0,5 % pri užití do 12 hodín a až na 4 % pri užití do 72 hodín.

Na území SR je z právneho hľadiska pohlavný styk s osobou mladšou ako 15 rokov trestným činom a u osôb mladších ako 18 rokov je predpísanie antikoncepcie možné len so súhlasom rodičov alebo zákonného zástupcu. Avšak podľa legislatívy

v Európskej únii je možné predpísať antikoncepciu aj bez súhlasu rodiča. Preto v súvislosti s možnými rizikami a nežiaducimi účinkami hormonálnej antikoncepcie sa gynekológovia na Slovensku prikláňajú skôr k slovenskej legislatíve. Pri jej preskripcii, vynímajúc antikoncepciu z medicínskej indikácie, sa požaduje odstup minimálne 2 rokov od menarché za podmienky minimálne 6-mesačného pravidelného menštruačného cyklu so zreteľom na nezrelosť osi hypotalamus-hypofýza-ovárium. Je možné tak predísť poruchám menštruačného cyklu v neskoršom období, keď by pacientka už plánovala graviditu.

Naopak, vysoké dávky estrogénov používajú endokrinológovia na urýchlenie maturácie kostí a rastových platničiek bez akcelerácie rastu s cieľom znížiť konečnú výšku vysokých dievčat (napr. v prípadoch profesionálnych tanečníc...).

### 3.5. Užívanie liekov, u ktorých nebola klinickými skúškami potvrdená účinnosť a bezpečnosť z dlhodobého hľadiska

V literatúre je stále intenzívne diskutovanou témou farmakoterapia **syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS) novorodencov** v súvislosti s podávaním inhibítorov syntézy prostaglandínov, **NSAID**.

Otvorený ductus arterious Bottali (DAB) je esenciálny pre prežitie plodu. Po pôrode dochádza v priebehu prvých 2 – 4 dní k jeho spontánnemu funkčnému aj anatomickému uzáveru v odpovedi na zvyšujúci sa  $pO_2$ . Naopak, prostaglandín  $PGE_2$  má účinok opačný, čím vedie k relaxácii hladkej svaloviny. U predčasne narodených novorodencov s RDS je uzavretie DAB oneskorené, alebo k nemu vôbec nedôjde ako následok relatívne vysokých koncentrácií  $PGE_2$ .

Incidencia perzistentného DAB je 70 % u predčasne narodených novorodencov pred 29. t.t., vážiacich menej ako 1000 g. Pri jeho neuzavretí sa zvyšuje riziko vývoja pľúcneho edému a krvácania, kongestívneho srdcového zlyhávania, intraventrikulárneho krvácania, cievnych mozgových príhod, nekrotizujúcej



enterokolitídy, intolerancie kŕmenia, nízkeho prírastku na telesnej hmotnosti, bronchopulmonálnej dysplázie a smrti novorodenca.

V prevencii spomenutých komplikácií je preto potrebná včasná diagnóza a zahájenie vhodnej a účinnej terapie. Počiatočné úspechy spojené so zavedením **indometacínu** do klinickej praxe v liečbe ductus arteriosus Bottali v roku 1970 boli vystriedané objavením sa závažných zdravotných problémov u predčasne narodených novorodencov, ako napr. nekrotizujúcou enterokolitídou, retinopatiou nedonosených novorodencov, intraventrikulárnym krvácaním a ireverzibilným zlyhaním funkcie obličiek. Dnes už vieme, že indometacín, ako aj ostatné inhibítory syntézy prostaglandínov môžu potencovať redukciiu krvného prietoku mozgom, črevom a obličkami, najmä v podmienkach obmedzeného krvného prietoku.

Zvažovala sa preto jeho alternatíva, použitie **ibuprofénu**, ktorý by mal menej nežiaducich účinkov. Avšak táto liečba viedla ku zvýšenému riziku pľúcnej hypertenzie a kernikteru.

Indometacín a ibuprofén sú chemicky odlišné NSAID s rozdielnym inhibičným vplyvom na jednotlivé izoformy COX. Indometacín svojím intenzívnejším inhibičným vplyvom na COX-1 je spojený s častejším výskytom nežiaducich účinkov v gastrointestinálnom, cerebrálnom a renálnom riečisku. V prípade ibuprofénu je tento inhibičný efekt menej výrazný, čím predpokladáme aj nižšie riziko spomenutých vazokonstrikčných účinkov. Obe liečivá sú charakteristické vysokou väzobnou schopnosťou na plazmatické bielkoviny, čím môžu zvýšiť voľnú frakciu bilirubínu aj pri jeho fyziologickej koncentrácii. Primárne sú vylučované obličkami. Ich účinnosť v uzávere otvoreného DAB je porovnateľná. Na stanovenie krátkodobej a dlhodobej bezpečnosti ibuprofénu je však potrebné realizovať kontrolované komparatívne klinické štúdie, čím by sa zodpovedala jedna z najnaliehavejších farmakokinetických otázok týkajúcich sa neonatológie. V súčasnosti tak zatiaľ indometacín zostáva liekom voľby, hoci niektoré štúdie dokonca poukázali aj na možnosť použitia paracetamolu.

Z ďalších príkladov je možné spomenúť **statíny**, ktoré v skupine detských pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou alebo dyslipidémiou by mohli redukciou endogénnej syntézy cholesterolu v dôsledku inhibície 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductázy sekundárne viesť k hormonálnej dysbalancii a rastovej retardácii. Preto FDA odporúča použitie hypolipidemika simvastatínu v skupine 10 až 17-ročných detí s heterozygótnou familiárnou hypercholesterolémiou, u dievčat minimálne 1 rok po menarché. Keďže sa predpokladá jeho dlhodobé užívanie, je u neho potrebné zhodnotiť riziko účinnosti a bezpečnosti najmä z dlhodobého hľadiska.

### 3.6. Nežiaduce účinky liečiv v skupine detských pacientov

Lieky, ktoré sú relatívne netoxické pre dospelých, môžu byť škodlivé pre plod alebo dieťa. U detských pacientov sa zvyknú vedľajšie účinky vyskytovať častejšie, dokonca niektoré nežiaduce účinky sú charakteristické svojím výskytom len pre toto vekové obdobie života jedinca.

Analýza Inštitútu pre bezpečné používanie liečiv (ISMP) v USA ukázala, že v **novorodeneckom období** a v **období puberty** (približne od 12. roku života) frekvencia výskytu nežiaducich účinkov liekov dosahuje svoje maximum. V retrospektívnej klinickej štúdii uvádza **top 15 liekov** zodpovedných za 41 % výskyt **závažných nežiaducich účinkov** u detských pacientov v priebehu 5-ročného obdobia (2008 – 2012). V zozname sa nachádzajú 3 lieky používané v liečbe ADHD, 3 antipsychotiká, 2 biologické produkty, ktoré blokujú tumor nekrotizujúci faktor (TNF), ako aj celé spektrum ďalších liekov používaných na tlmenie bolesti, až po myorelaxanciá, používané len výnimočne v liečbe niektorých neurologických ochorení (Tab. 26). Výsledky tejto štúdie potvrdili, že najčastejším nežiaducim účinkom sú psychiatrické komplikácie, ako napr. suicídium, halucinácie, agresívne správanie a zmeny nálady. V niektorých prípadoch sa však použitiu spomenutých skupín liekov nevyhneme, a tak je potrebné pristupovať ku každému dieťaťu individuálne a veľmi opatrne.

**Tab. 26 Top 15 liekov zodpovedných za 41 % výskyt závažných nežiaducich účinkov u detských pacientov v priebehu 5-ročného obdobia 2008 – 2012.** Analýza Inštitútu pre bezpečné používanie liečiv (ISMP) v USA (zdroj: <https://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2013Q1-Kids-Special.pdf>)

P	Liečivo	Názov špeciality	Počet prípadov	Indikácia použitia	Psychiatrické NUL	1. najčastejší NUL	2. najčastejší NUL
1	Infliximab	REMICADE	1772	Crohnova choroba	-	Crohnova choroba	Ulcerózna kolitída
2	Montelukast	SINGULAIR	944	Astma	+	Suicídium	Agresivita
3	Somatropín	NUTROPIN	606	Deficit GH	-	Bolesti hlavy	Kŕče
4	Baclofen	LIORESAL	579	Svalová spasticita	-	Hypertonía	Neefektívnosť th
5	Isotretinoín	CLARAVIS	447	Akné	+	Suicídium	Depresia
6	Metylfenidát	CONCERTA	418	ADHD	+	Náhla smrť	Agresivita
7	Lamotrigín	LAMICTAL	335	Epilepsia	+	Kŕče	Steven-Johnsonov sy.
8	Lisdexamfetamín	VYVANSE	314	ADHD	+	Suicídium	Agresivita
9	Aripiprazol	ABILIFY	297	Bipolárna afektívna porucha	+	Zvýšenie telesnej hmotnosti	Dystonia
10	Ibuprofén	MOTRIN	242	Pyrexia	-	Hypersenzitivita	Akútne renálne zlyhanie
11	Etanercept	ENBREL	231	Juvenilná artritída	-	Bolesť v mieste injekcie	Vracanie
12	Atomoxetín	STRATTERA	227	ADHD	+	Suicídium	Bolesť na hrudníku
13	Quitepín	SEROQUEL	210	Bipolárna afektívna porucha	+	Zvýšenie telesnej hmotnosti	Tardívna dyskíneza
14	Levetiracetam	KEPPRA	206	Epilepsia	+	Kŕče	Neefektívnosť th
15	Risperidón	RISPERDAL	195	Bipolárna afektívna porucha	+	Agresivita	Zvýšenie telesnej hmotnosti

Vysvetlivky: ADHD – porucha pozornosti s hyperreaktivitou; GH- rastový hormón; NUL- nežiaduce účinky lieku; zeleným vyznačený výskyt psychiatrických NUL

V poslednom období sa exponenciálne zvýšilo užívanie **antipsychotík** u detských pacientov. V liečbe iritability detí spojennej s autizmom, bipolárnou manickou psychózou alebo schizofréniou FDA odporúča antipsychotiká 2. skupiny – risperidón, aripiprazol alebo olanzapín. Známe je aj používanie „off-label“ antipsychotík z tejto skupiny - paliperidón, quítepín a ziprazidón. Z 1. generácie antipsychotík sú v liečbe detí a adolescentov odporúčané: haloperidol, pimoqid a tioridazín. Antipsychotiká sa

zvyknú predpisovať aj deťom s mentálnou retardáciou, tikmi a inými psychiatrickými ochoreniami.

Dlhodobá liečba antipsychotikami 1. generácie je často spojená s tarditívnou dyskinéziou a extrapyramídovými symptómami. Ide o dávково závislý nežiaduci účinok vznikajúci v dôsledku antagonistického pôsobenia na dopamínových ( $D_2$ ) receptoroch s disinhibíciou uvoľnenia acetylcholínu z cholinergických interneurónov a zvýšením motorickej aktivity. Keďže existuje úzky vzťah medzi počtom receptorov a vekom pacienta, detskí pacienti sú zvýšene náchylní na tento nežiaduci účinok, čo je dokumentované aj klinickým sledovaním. Navyše staršie antipsychotiká sa pevnejšie viažu na  $D$ - receptory s ich pomalšou disociáciou. Atypické antipsychotiká pôsobia ako antagonisti na serotonínových receptoroch  $2A$  ( $5-HT_{2A}$ ), čím zvyšujú uvoľnenie dopamínu v oblasti nigrostriáta a redukovujú antagonizmus v oblasti  $D_2$  receptorov. Antipsychotiká (aripiprazol – parciálny agonista  $D$ - a  $5HT$ - receptorov, quetiapín – multireceptorový antagonista,  $MARTA$  a risperidón – antagonista  $5HT$ - a  $D$ -receptorov), navyše, zvyšujú telesnú hmotnosť. V mechanizme zvýšeného apetitu a zníženého pocitu sýtosti, ktoré sú hlavnou príčinou zvyšovania telesnej hmotnosti, zohrávajú svoju úlohu  $5HT$ -,  $D$ -,  $H$ - receptory, ako aj peptidy a hormóny hypotalamu.

Deti a adolescenti s ADHD, liečení **centrálnymi stimulanciami MPD a amfetamínom**, ktoré inhibujú spätné vychytávanie dopamínu a noradrenalínu, aktivitu monoaminoxidázy ( $MAO$ ) a zvyšujú vylučovanie katecholamínov, majú okrem psychiatrických nežiaducich účinkov zvýšené riziko rastového deficitu zapríčineného 3 mechanizmami: znížením apetitu a kalorického príjmu, dopaminergným mechanizmom, kde dopamín priamo znižuje sekréciu  $GH$  a spomalením rastu chrupavky s ovplyvnením rastu kostí. Je preto nutné monitorovať rast dieťaťa v priebehu dlhodobej liečby psychostimulanciami.

Celkom neočakávanými boli zistenia častých hypersenzitívnych a kožných reakcií u detí s hyperpyrexiou po podaní **ibuprofénu**, v klinickom obraze prebiehajúcich ako Stevens-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Tento nežiaduci účinok

sa potvrdil aj v prípade antiepileptika lamotrigínu. Kožné reakcie boli naopak zriedkavé v prípade použitia paracetamolu a naproxenu.

Liečba detskej astmy antileukotriénovým kontrolórom, **montelukastom**, taktiež preukázala vysoké riziko psychiatrických nežiaducich účinkov, suicídium, agresívne správanie a depresiu. Montelukast selektívnou inhibíciou cysteinyl-leukotriénových receptorov typu 1 (CysLT1) znižuje tvorbu pro-astmatických lipidových mediátorov (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> a LTE<sub>4</sub>). Prítomnosť CysLT1 receptorov bola potvrdená nielen v respiračnom trakte, ale aj v mozgu, čím sa potvrdzuje komplexnosť ich signálnych dráh. Tie pravdepodobne participujú na vývoji neuropsychiatrických nežiaducich účinkov antileukotriénov, aj keď nie je do dnešnej doby potvrdený ich jasný mechanizmus vzniku.

Nežiaduce účinky **infliximabu** boli v spojitosti s primárnym postihnutím gastrointestinálneho traktu.

**Etanercept** je syntetizovaný rekombinantnou DNA technológiou. Jeho protizápalové účinky so zmiernením klinických symptómov sú výsledkom blokády TNF $\alpha$ . Etanercept je liek určený k liečbe:

- niektorých foriem juvenilnej idiopatickej artritídy detí vo veku 2 – 17 rokov, u ktorých je prítomná polyartritída (reumatoidný faktor pozitívny/negatívny) alebo oligoartritída nedostatočne odpovedajúca na metotrexát alebo s dokázanou intoleranciou na metotrexát,
- psoriatickej artritídy u adolescentov vo veku 12 – 17 rokov s nedostatočnou odpoveďou na metotrexát alebo dokázanou intoleranciou na metotrexát a
- artritídy spojenej s entezitídou u adolescentov vo veku 12 – 17 rokov s nedostatočnou odpoveďou na konvenčnú liečbu alebo dokázanú intoleranciu konvenčnej liečby.

Jeho najčastejšie nežiaduce účinky sa spájajú s bolesťivosťou v mieste injekcie a vracaním.

V prípade zvolenia **selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu** (SSRI) sa odporúča začínať s nízkymi dávkami (Tab. 27). Je nutné upozorniť rodičov na zvýšené riziko suicídia v skorej fáze terapie s nutnosťou monitoringu behaviorálneho správania sa dieťaťa. Antidepresíva by sa mali užívať 6 – 12 mesiacov na prevenciu relapsu ochorenia, liečbu je nutné ukončiť pomalým znižovaním terapeutickej dávky. Suicidálne zmýšľanie môže súvisieť s aktivačným účinkom SSRI, ktorý vedie k zvýšenému pocitu úzkosti, emočnej labilita a impulzívnemu správaniu sa.

**Tab. 27 Odporúčania FDA pre klinické použitie selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu u detských pacientov v liečbe depresie a obsedantno-kompulzívnej poruchy** (upravené podľa Antidepressant Medications: Use in Pediatric Patients. CMS Centers for Medicare & Medicaid Services 2013. Dostupné na: <https://www.cms.gov/medicare-medicaid-coordination/fraud-prevention/medicaid-integrity-education/pharmacy-education-materials/downloads/ad-pediatric-factsheet.pdf>)

Liečivo	FDA odporúčanie	Iniciálna denná dávka	Efektívna denná dávka	Maximálna denná odporúčaná dávka
Citalopram	bez odporúčania pre deti a adolescentov	5-10 mg	20-40 mg	60 mg
Escitalopram	ťažká depresia – deti ≥ 12 rokov	2,5-5 mg	5-20 mg	30 mg
Fluoxetín	depresia ≥ 8 rokov; OKP ≥ 7 rokov	5-10 mg	10-40 mg	60 mg
Fluvoxamín	OKP ≥ 8 rokov	25-50 mg	50-200 mg	300 mg
Paroxetín	bez odporúčania pre deti a adolescentov	5-10 mg	10-40 mg	60 mg
Sertralín	OKP ≥ 6 rokov	12,5-25mg	25-100 mg	200 mg

Vysvetlivky: OKP- Obsedantno-kompulzívna porucha

V súvislosti so zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov treba správne indikovať aj niektoré z nasledujúcich skupín liekov: **glukokortikoidy, tetracyklíny, fluorochinolóny, antiemetiká, parasymphatolytiká a antitusiká.**

**Glukokortikoidy** sú potentnými inhibítormi sekrécie GH, účinku IGF-1, syntézy kolagénu a produkcie androgénov v nadobličkách. Ich dlhodobé podávanie môže negatívne ovplyvniť lineárny rast dieťaťa. V klinickej praxi preto uprednostňujeme najmä lokálnu liečbu, kde sa glukokortikoidy ako kontrolory chronického zápalu v dýchacích cestách podávajú inhalačným spôsobom. Mali by byť použité v čo najnižších ešte účinných dávkach a čo možno počas najkratšieho časového intervalu. Avšak ich použitie si častokrát vyžaduje dlhodobú liečbu, keďže bronchiálna astma je chronické zápalové ochorenie. Problematika inhalačného podávania u detských pacientov je podrobnejšie rozpracovaná v časti „Inhalačné podávanie liečiv“. Podobne, ako v prípade psychostimulancií, je nutné monitorovať rast dieťaťa v priebehu ich dlhodobej liečby.

WHO neodporúča používanie **tetracyklínov** u detí mladších ako 8 rokov, zatiaľ čo BNF C odporúča použitie tetracyklínu, doxycyklínu, lymecyklínu, minocyklínu a oxytetracyklínu až u detí starších ako 12 rokov. V dôsledku ich chelátotvorných vlastností a tvorby tetracyklín-kalcium ortofosfátových komplexov dochádza k trvalému hnedému sfarbeniu zubov. Najvulnerabilnejším obdobím je obdobie kalcifikácie zubov (druhá polovica gravidity- 4. až 6. mesiac postnatálneho veku pre predné mliečne zuby, dojčenské obdobie - 5. mesiac postnatálneho veku pre predné trvalé zuby). V priebehu gravidity a počas detského obdobia sa tetracyklíny ukladajú aj v kostiach. Klinické štúdie potvrdili ich negatívny vplyv na rast kostí predčasne narodených detí. V prípade krátkodobého podania je však tento nežiaduci efekt reverzibilný. U detí  $\geq 10$ . rokov, častejšie u dievčat, môže dôjsť ich účinkom k prechodnému zvýšeniu intrakraniálneho tlaku (pseudotumor cerebri), dokonca aj pri použití terapeutických dávok. Klinicky sa prejavuje náhle vzniknutými bolesťami hlavy, diplopiou a výpadkami zrakového poľa. Nežiaducim dôsledkom môže byť poškodenie zraku.

Mechanizmus tohto nežiaduceho efektu zatiaľ nebol plne objasnený, predpokladá sa inhibičný vplyv tetracyklínov na cyklický 3', 5'- adenosínmonofosfát (cAMP) v oblasti arachnoideálnych granulácií zohrávajúcich úlohu v resorpcii

mozgovomiešneho moku do žilového systému. U detí by mohol byť spúšťacím elementom stresový faktor, ktorým je rastový špurt.

WHO odporúča použitie tetracyklínov u detí starších ako 8 rokov v nasledujúcich indikáciách: infekcie vyvolané *Rickettsia* spp. a *Orientia tsutsugamushi*, kde benefit liečby doxycyklínom z dôvodu zvyšujúcej sa incidence týfusu a vysokej mortality môže prevážiť riziká podávania dokonca aj u mladších detí, cholera (tetracyklín, doxycyklín – myslieť na riziko rezistencie, azitromycín sa uprednostňuje u malých detí), trachóm (uprednostňuje sa liečba azitromycínom), profylaxia antraxu ako alternatíva, brucelóza (doxycyklín v kombinácii s rifampicínom alebo streptomycínom), respiračné infekcie vyvolané *Mycoplasma pneumoniae*, leptospiróza, lymská borelióza, tularémia, profylaxia malárie (*P. falciparum*) pri cestovaní do endemických oblastí s multirezistenciou. Tetracyklíny sa neodporúčajú užívať ráno s potravou (mlieko, mliečne produkty), alebo kombinovať s antacidami. Prechádzajú aj cez placentu do materského mlieka.

**Fluorochinolóny** majú významné antibakteriálne a farmakologické vlastnosti priaznivo využiteľné v liečbe niektorých infekcií u detí. Neustále sa diskutuje o ich negatívnom trvalom vplyve na chrupavku kĺbov u detí. Pre potvrdenie tohto nežiaduceho účinku nie sú zatiaľ dostupné veľké randomizované kontrolné štúdie a jednotlivé klinické prípady nedisponujú dôkazom o ich štrukturálnom poškodení (napr. biopsia, zobrazovacie metódy). V súvislosti s možnosťou tohto nežiaduceho účinku, ako aj rizikom vzniku rezistencie, sú preto fluorochinolóny indikované ako alternatíva v prípade zlyhania prvolíniovej liečby. V súčasnej dobe má ciprofloxacín najviac dôkazov o svojej bezpečnosti a účinnosti u detskej populácie. AAP odporúča ich použitie u detí v prípadoch:

- inhalačnej expozície *Bacillus anthracis*
- infekcií vyvolaných *Pseudomonas aeruginosa* (MDR- multidrug-rezistentné infekcie močových ciest, chronic otitis media suppurativa, malígna forma otitis externa, osteomyelitis, osteochondritis, exacerbácia pneumónie u pacientov s cystickou fibrózou)



- tuberkulózy
- G- infekcií u imunokompromitovaných pacientov v prípade rezistencie na alternatívnu terapiu
- GIT infekcií (MDR Shigella species, Salmonella species, Vibrio cholerae, Campylobacter jejuni)
- potvrdenej bakteriálnej septicémie, meningitídy spojenej s rezistenciou na odporúčanú liečbu
- imunokompromitovaných pacientov pri zlyhaní parenterálnej terapie a
- v prípade závažných infekcií u detí so život ohrozujúcou alergiou na lieky a citlivosťou na fluorochinolóny.

Zvýšená vnímavosť detských pacientov na extrapyramídové symptómy si často vyžaduje **anticholinergnú terapiu**. Bežne sa používajú lipofilné, centrálne pôsobiace anticholinergiká, ako napr. benzatropín, difenhydramín a trihexyfenidil. Hoci spomínané liečivá môžu priaznivo ovplyvniť extrapyramídové symptómy, musíme myslieť aj na ich dávkovo závislý negatívny vplyv na kognitívne funkcie (učenie, pamäť) a zvážiť benefit a riziko podávanej liečby pre pacienta. V súvislosti s anticholinergikami je potrebné tiež pripomenúť, že deti sú zvýšene vnímavé na hypertermický účinok atropínu. Fatálne intoxikácie boli popísané už pri podaní dávky < 10 mg. Pravdepodobnou príčinou je nezrelosť termoregulačných mechanizmov. Preto u dojčiat a malých detí už stredné dávky alkaloidov beladony môžu vyvolať „atropínovú horúčku“. V prípade intoxikácií telesná teplota u dieťaťa môže dosiahnuť až 43°C. Hlavnou príčinou je redukcia potenia v dôsledku blokády M receptorov na periférii, najmä ak sa dieťa súčasne nachádza aj v horúcom prostredí. Centrálnym pôsobením anticholinergík sa mení mentálny status dieťaťa, môže sa vyvinúť zmätenosť, agitácia, nekľud, kŕče až kóma. Hypertermia je tak výsledkom neschopnosti uvoľniť teplo a zvýšenej svalovej činnosti.

Častejší výskyt extrapyramídových nežiaducich účinkov (dystonia, tardívna dyskinézia, torticollis) je spojený aj s podávaním terapeutických dávok **antiemetík** (prometazín, prochlórperazín, metoklopramid) deťom, napr. s akútnou gastroenteritídou.

Antihistaminikum prometazín je látka lipofilná, ktorá dobre preniká do CNS, výsledkom čoho je jej sedatívny účinok a možný útlm dýchania, pre ktorý je kontraindikáciou pre použitie u detí do 2. roku života. Jeho ďalšou nevýhodou je neselektívne pôsobenie. Pôsobí ako antagonista  $H_1$ , M,  $\alpha$ - adrenergných a 5HT-receptorov.

Antipsychotikum prochlórperazín pôsobí ako antagonista D- receptorov s depresívnym účinkom na chemorecepčnú zónu.

Prokinetikum metoklopramid má periférne aj centrálné účinky sprostredkované antagonistickým pôsobením na D- receptoroch. Tlmí nielen motilitu žalúdka, ale aj aferentné impulzy prichádzajúce do chemorecepčnej zóny. Keďže jeho použitie u detí je spojené s vysokým rizikom neurologických nežiaducich účinkov, EMA neodporúča použitie metoklopramidu u detí mladších ako 1 rok. U detí starších je indikovaný len v prípade neúčinnosti prvolíniovej liečby vracania spojeného s rádioterapiou, chemoterapiou alebo v pooperačnom období.

V niekoľkých štúdiách sa ukázala jednorazová dávka ondansetrónu bezpečná u detí s akútnou gastroenteritídou. Ondansetrón je selektívnym antagonistom serotonínových receptorov 5-HT<sub>3</sub>. Inhibuje iniciálnu fázu reflexu vracania na periférii. Mohol by byť použitý namiesto IV rehydratácie v jednej dávke ako antiemetikum u detí s akútnou gastroenteritídou, netolerujúcich orálnu rehydratačnú liečbu, alebo ako adjuvantná liečba k intravenózne rehydratácii. Jeho opakované podanie však zapríčiňuje perzistentnú hnačku. Ondansetrón sa používa v USA v rámci kombinovanej liečby spolu s dexametazónom a aprepitantom (prvý antagonista neurokinínového receptora 1 u detí), na prevenciu nauzey a vracania do 120 hodín od zahájenia chemoterapie. Vo forme orálneho roztoku sa podáva 6-mesačným až 12-ročným detským pacientom. Vo forme kapsúl je dostupný pre staršie vekové kategórie.

EMA neodporúča použitie **antitusika kodeínu** na tlmenie kašľa u detí mladších ako 12 rokov, ako aj u detí a adolescentov medzi 12. – 18. rokom života s dýchacími ťažkosťami, napríklad astmou. Kodeín ako slabý opioid sa používa aj na krátkodobú liečbu stredne intenzívnej bolesti. Z dôvodu zvýšeného rizika náhlej smrti FDA zakázala podávať kodeín deťom po tonzilektómii a adenotómii s anamnézou spánkového apnoe. Problémom je genetický polymorfizmus CYP 2D6, ktorý je zodpovedný za metabolizmus kodeínu. U časti detskej populácie tak v dôsledku rýchlejšieho metabolizmu môže dôjsť k vyšším sérovým koncentráciám jeho aktívneho metabolitu, morfínu a depresii dýchania.

FDA najnovšie upozorňuje na opakované a dlhodobejšie používanie **celkových anestetík a sedatívnych liekov** (desflurán, etomidát, halotan, izoflurán, ketamín, lorazepam, methohexital, midazolam, pentobarbital, propofol, sevoflurán) u detí mladších ako 3 roky podstupujúcich chirurgický výkon z dôvodu možného poškodenia vývoja mozgu. Táto skutočnosť je výsledkom realizácie animálnych štúdií na mladých zvieratách.

## Použitá literatura

Abrahamse E, Minekus M, van Aken GA, van de Heijning B, Knol J, Bartke N, Oozeer R, van der Beek EM, Ludwig T. Development of the Digestive System – Experimental Challenges and Approaches of Infant Lipid Digestion. *Food Dig* 2012; 3:63–77.

Ahmad B. Pharmacology of insulin. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 10 – 14.

Altamimi MI, Choonara I, Sammons H. Invasiveness of pharmacokinetic studies in children: a systematic review. *BMJ Open* 2016; 6: e010484.

Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, and Young C. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs* 2015; 75(8): 859–877.

Anderson M. Buccal midazolam for pediatric convulsive seizures: efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient preference and adherence* 2013; 7: 27-34.

Anson JA. Vascular Access in resuscitation. Is there a role for the intraosseous route? *Anesthesiology* 2014; 120(4): 1015-1031.

Antidepressant Medications: Use in Pediatric Patients. CMS Centers for Medicare & Medicaid Services 2013. Dostupné na: <https://www.cms.gov/medicare-medicare-coordination/fraud-prevention/medicaid-integrity-education/pharmacy-education-materials/downloads/ad-pediatric-factsheet.pdf>

Bai JPF, Burckart GJ, Mulberg AE. Literature Review of Gastrointestinal Physiology in the Elderly, in Pediatric Patients, and in Patients with Gastrointestinal Diseases. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2016; 105: 476-483

Barnard ND, Scialli AR, Bobela S. The Current Use of Estrogens for Growth-Suppressant Therapy in Adolescent Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 2002; 15(1): 23 – 26.

Bartley N. Nurse Practice Committee Guidelines on the Administration of Intramuscular and Sub-Cutaneous Injections. 2014, 4th Edn. Dostupné na: <http://www.olchc.ie/Healthcare-Professionals/Nursing-Practice-Guidelines>

Batchelor HK & Marriott JF. Formulations for children: problems and solutions. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 79(3): 405–418.

Batchelor HK and Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79(3): 395–404.

Bavdekar SB. Pediatric clinical trials. *Perspect Clin Res* 2013; 4(1): 89–99.

Beirne PV, Shiely F, Hennessy S, Fitzgerald T, MacLeod F. Needle size for vaccination procedures in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 8: Art. No.: CD010720. DOI: 10.1002/14651858.CD010720.

Bertolaso Ch, Groleau V, Schall JI, Maqbool A, Mascarenhas M, Latham N, Dougherty KA, and Stallings VA. Fat Soluble Vitamins in Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Efficacy of a Nutrition Intervention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58(4): 443–448.

Bilotta F, Branca G, Lam A, Cuzzone V, Doronzio A, Rosa G. Endotracheal lidocaine in preventing endotracheal suctioning-induced changes in cerebral hemodynamics in patients with severe head trauma. *Neurocrit Care* 2008; 8(2): 241-6.

Bodenham A, Babu S, Bennett J, Binks R, Fee P, Fox B, Johnston AJ, Klein AA, Langton JA, Mclure H and Tighe SQM. GUIDELINES. AAGBI: safer vascular access 2016.

Dostupné

na:

[https://www.aagbi.org/sites/default/files/AAGBI\\_Safer\\_Vascular\\_Access\\_2016.pdf](https://www.aagbi.org/sites/default/files/AAGBI_Safer_Vascular_Access_2016.pdf)

Bongiovanni AM. Adolescent Gynecology. A Guide for Clinicians. Springer Science & Business Media. 2013, s. 258. ISBN 1461583241, 9781461583240. Dostupné na: <https://books.google.sk/books?id=2fvxBwAAQBAJ&pg=PR1&lpg=PR1&dq=Adolescen>

Bouwman Y, Fenton-May V, Brun PL. Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products. Vydavateľ Springer 2015; s. 878. ISBN 3319158147, 9783319158143. Dostupné na: [https://books.google.sk/books?id=s\\_FrCgAAQBAJ&pg=PA651&lpg=PA651&dq=Bouw](https://books.google.sk/books?id=s_FrCgAAQBAJ&pg=PA651&lpg=PA651&dq=Bouw)

Bremond-Gignac D, Chiambaretta F, and Milazzo S. A European Perspective on Topical Ophthalmic Antibiotics: Current and Evolving Options. Ophthalmol Eye Dis 2011; 3: 29–43.

Bremond-Gignac D, Mariani-Kurkdjian P, Beresniak A, El Fekih L, Bhagat Y, Pouliquen P, Delval L, Goldschmidt P, Bingen E, Cochereau I. Efficacy and safety of azithromycin 1.5 % eye drops for purulent bacterial conjunctivitis in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 2010; 29(3): 222-6.

Cibula D, Skrenkova J, Hill M, Stepan JJ. Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. Eur J Endocrinol 2012; 166(6): 1003-11.

Čižnár P. Alergická rinitída a možnosti jej liečby. Pediatr. prax 2009; 10(2): 66-70.

Delgado-Charro MB, Guy RH. Effective use of transdermal drug delivery in children. Advanced Drug Delivery Reviews 2014; 73: 63–82.

Dabbous MK, Sakr FR, Malaeb DN. Anticoagulant therapy in pediatrics. Journal of Basic and Clinical Pharmacy 2014; 5(2): 27 – 33.

Digre KB. Not so benign intracranial hypertension. Condition needs to be diagnosed before patients develop visual symptoms. *BMJ* 2003; 326(7390): 613–614.

Doan S, Gabison E, Chiambaretta F, Touati M and Cochereau I. Efficacy of azithromycin 1.5 % eye drops in childhood ocular rosacea with phlyctenular blepharokeratoconjunctivitis. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* 2013; 3(1): 38.

Dogrul A, Seyrek M, Akgul EO, Cayci T, Kahraman S, Bolay H. Neuropharmacology and Analgesia. Systemic paracetamol-induced analgesic and antihyperalgesic effects through activation of descending serotonergic pathways involving spinal 5-HT7 receptors. *European Journal of Pharmacology* 2012; 677: 93 – 101.

Doyle GR and McCutcheon JA. Clinical Procedures for Safer Patient Care. Chapter 7. Parenteral Medication Administration. 7.6 Administering Intermittent Intravenous Medication (Secondary Medication) and Continuous IV Infusions. Dostupné na: <https://opentextbc.ca/clinicalskills/chapter/6-11-administering-intravenous->

Enein HAA, and Khair AFA. Idiopathic Intracranial Hypertension in Children: Clinical Presentations and Management. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2008; 15(3): 113–116.

Erdem SB, Nacaroglu HT, Karkiner CSU, Gunay I, and Can D. Side Effects of Leukotriene Receptor Antagonists in Asthmatic Children. *Iran J Pediatr* 2015; 25(5): e3313.

European Medicines Agency. Background review for the excipient propylene glycol. EMA/CHMP/334655/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2014. Dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/12/WC500177937.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500177937.pdf)

European Medicines Agency. Committee for Medicinal products for Human use (CHMP) 2005: Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.

European Medicines Agency. Information in the package leaflet for aspartame in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00 Rev. 1). EMA/CHMP/134648/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2016. Dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001645.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001645.jsp&mid=)

European Medicines Agency. Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA/CHMP/SWP/272921/2012. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2015. Dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/11/WC500196733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196733.pdf)

European Medicines Agency. Questions and Answers on Benzalkonium chloride in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00). EMA/495737/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2014. Dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001671.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001671.jsp&mid=)

European Medicines Agency. Questions and Answers on Benzyl alcohol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00). EMA/CHMP/508188/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2014. Dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_001673.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001673.jsp&mid=)



European Medicines Agency. Questions and Answers on Ethanol in the context of the revision of the guideline on 'Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use' (CPMP/463/00). EMA/CHMP/507988/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2014. Dostupné na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/02/WC500162033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162033.pdf)

Evuleocha S. The Global Market in Human Experimentation: Pfizer and the Meningitis Experiment in Nigeria. *Interdisciplinary Journal of Research in Business* 2012; 2(6): 46- 55.

Eyer F and Zilker T. Bench-to-bedside review: Mechanisms and management of hyperthermia due to toxicity. *Critical Care* 2007; 11: 236.

Fitzsimons R, van der Poel LA, Thornhill W, du Toit G, Shah N, Brough HA. Antihistamine use in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2015; 100: 122-131.

General Anesthetic and Sedation Drugs: Drug Safety Communication - New Warnings for Young Children and Pregnant Women. 2016. Dostupné na: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicinalproducts/ucm533195.htm>

Giordano D, Raso MG, Pernice C, Agnoletti V, and Barbieri V. Topical local anesthesia: focus on lidocaine–tetracaine combination. *Local Reg Anesth* 2015; 8: 95–100.

Goldman JA, Kearns GL. Fluoroquinolone Use in Paediatrics: Focus on Safety and Place in Therapy. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (2011). Dostupné na: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/18/applications/fluoroquinolone\\_review.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/fluoroquinolone_review.pdf)

Goldman RD. ADHD stimulants and their effect on height in children. Can Fam Physician 2010; 56(2): 145–146.

Goldman RD. Intranasal Drug Delivery for Children with Acute Illness. Current Drug Therapy 2006; 1: 127-130.

Graham J, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Dittmann RW, Döpfner M, Hamilton R, Hollis C, Holtmann M, Hulpke-Wette M, Lecendreux M, Rosenthal E, Rothenberger A, Santosh P, Sergeant J, Simonoff E, Sonuga-Barke E, Wong ICK, Zuddas A, Steinhausen HC, Taylor E, and (for the European Guidelines Group). European guidelines on managing adverse effects of medication for ADHD. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011; 20(1): 17–37.

Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi W, Feudtner Ch, and Murad MH. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-like Growth Factor-I Deficiency. Pediatric Endocrine Society 2016. Dostupné na: [https://www.pedsendo.org/education\\_training/healthcare\\_providers/consensus\\_statements/index.cfm](https://www.pedsendo.org/education_training/healthcare_providers/consensus_statements/index.cfm)

Grotenhermen F. Clinical Pharmacodynamics of Cannabinoids. Journal of Cannabis Therapeutics 2004; 4(1). Dostupné na: <https://www.cannabis-med.org/data/pdf/2004-01-2.pdf>

Guidelines for vaccinations in General Practice, 2016, Published by: HSE National Immunisation Office. Dostupné na: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/infomaterials/pubs/guidelinesGP.pdf>

Hematology/Oncology, Pharmacology, FDA Update. FDA Update: New regimen helps prevent nausea, vomiting in children receiving chemotherapy. The American Academy of Pediatrics. 2016. Dostupné na:

<http://www.fda.gov/downloads/scienceresearch/specialtopics/pediatrictherapeuticsresearch/ucm493483.pdf>

HIGHLIGHTS of the 2015 American Heart Association Guidelines Update for CPR and ECC. Dostupné na: <http://eccguidelines.heart.org/wp-content/uploads/2015/10/2015-AHA-Guidelines-Highlights-English.pdf>

Hitron AE, Sun Y and Scarpace SB. Accuracy of Empiric Gentamicin Dosing Guidelines in Neonates. J Pediatr Pharmacol Ther 2010; 15: 264–273.

Hong IS, Bishop JR. Anticholinergic use in children and adolescents after initiation of antipsychotic therapy. Ann Pharmacother 2010 ; 44(0): 1171–1180.

Hossny E, Rosario N, Lee BW, Singh M, El-Ghoneimy D, SOH JY and Souef PL. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. World Allergy Organization Journal 2016, 9:26.

How to Administer IM (Intramuscular) Injections. Minnessota Department of Health. Immunization Program. Sources: Red Book 2012, American Academy of Pediatrics and CDC General Recommendations on Immunization, 2011. <http://www.health.state.mn.us/divs/idepc/immunize/hcp/admim.pdf>

<http://www.desitin.sk/product-pages/diazepam-desitinr-rectal-tubes/>

<http://elneuropediatra.es/tratamiento-de-las-convulsiones-con-buccolam/>

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Download/SummaryExtras/259>

Chris J. Vitamin supplementation in pre-term infants. Version 7. Nottingham Neonatal Service – Clinical Guideline 2016. <https://www.nuh.nhs.uk/handlers/downloads.ashx?id=65023>

Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, Casanueva FF, Chanson Ph, Chatelain P, Choong CS, ClemmonsDR, Cohen LE, Cohen P, Frystyk J, Grimberg A, Hasegawa Y, Haymond MW, Ho K, Hoffman AR, Holly JMP, Horikawa R, Höybye Ch, Jorgensen JOL, Johannsson G, Juul A, Katznelson L, Kopchick JJ, Lee KO, Lee K-W, Luo X, Melmed Sh, Miller BS, Misra M, Popovic V, Rosenfeld RG, Ross J, Ross RJ, Saenger P, Strasburger ChJ, Thorner MO, Werner H and Yuen K. Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *European Journal of Endocrinology* 2016; 174(6): C1-C8.

Iacucci M, de Silva Sh, and Ghosh S. Mesalazine in inflammatory bowel disease: A trendy topic once again? *Can J Gastroenterol* 2010; 24(2): 127–133.

Informácie a návody pre prevenciu a liečbu respiračných ochorení. Inhalačný nadstavec – spacer. Dostupné na: <http://www.rozdychajto.sk/info/inhalacny-nadstavec-spacer.html>

Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Medication Safety Alert! Community/Ambulatory Care Edition 2013. The danger with cutting medication patches. Dostupné na: <http://www.ismp.org/newsletters/ambulatory/issues/community201308.pdf>

Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics* 2014; 134(2): 361-72.

Jannin V, Lemagnen G, Gueroult P, Larrouture D, Tuleu C. Rectal route in the 21st Century to treat children. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2014; 73: 34–49.

Jee D, Park SY. Lidocaine sprayed down the endotracheal tube attenuates the airway-circulatory reflexes by local anesthesia during emergence and extubation. *Anesth Analg* 2003; 96(1): 293-7, table of contents.

Kašák V. Nové inhalační systémy užívané v léčbě chronických nemocí dýchacího ústrojí s obstrukcí dýchacích cest. *Remedia* 2007; 17: 26-38.

Kaye JL. Review of paediatric gastrointestinal physiology data relevant to oral drug delivery. *Int J Clin Pharm* 2011; 33: 20–24.

Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, Berg MD, de Caen AR, Fink EL, Freid EB, Hickey RW, Marino BS, Nadkarni VM, Proctor LT, Qureshi FA, Sartorelli K, Topjian A, van der Jagt EW, Zaritsky AL. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science. Part 14: Pediatric Advanced Life Support. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S876-S908.

Kodish I, Rockhill C, Varley Ch. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Dialogues Clin Neurosci* 2011; 13(4): 439–452.

Králinský K., Petrík O., Genšor F., Adamecká E., Balogová E., Beňačka M., Gréčová M. Intraoseálny prístup – praktické porovnanie dvoch typov pediatrických intraoseálnych ihliel. *Pediatr. Prax* 2008; 5: 285 – 287.

Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 28(2): CD010352. doi: 10.1002/14651858.CD010352.

Kwok PCL, Chan HK. Delivery of inhalation drugs to children for asthma and other respiratory disease. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2014; 73: 83–88.

Lens JA, Hermanides J, Houweling PL, Quak JJ and Colnot DR. Bradycardia in Children During General Anaesthesia. In: *Cardiac Arrhythmias - New Considerations*. Breijo-Marquez FR (Ed.), 2012. ISBN: 978-953-51-0126-0, InTech. Dostupné na: <http://cdn.intechopen.com/pdfs/30094.pdf>

Lincová D, Farghali H et al. Základní a aplikovaná farmakologie. Galén, Praha, 2. vyd., 2007, s. 8, 20.

Maayan L, Correll CU. Management of Antipsychotic-Related Weight Gain. Expert review of neurotherapeutics. 2010; 10(7): 1175-1200.

Male Ch. Special Situations III: Medicines for Children. Chapter 23. In: Müller M. Clinical Pharmacology: Current Topics and Case Studies. Part IV Topics in Clinical Pharmacology. Second Edition. Springer International Publishing Switzerland 2016; s. 404. ISBN 978-3-319-27345-7, DOI 10.1007/978-3-319-27347-1, eBook. Dostupné na: [http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-27347-1\\_23](http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-27347-1_23)

Manjra AI. Allergic rhinitis in children. Allergic rhinitis is the most common chronic disorder affecting children. CME 2010; 28(9): 418–424.

Manteuffel J. Use of antiemetics in children with acute gastroenteritis: Are they safe and effective? J Emerg Trauma Shock 2009; 2(1): 3–5.

Martin A, Scahill L, Kratochvil Ch. Pediatric Psychopharmacology. Vydanie 2, Oxford University Press 2010; s. 840. ISBN 0199842663, 9780199842667. Dostupné na: <https://books.google.sk/books?id=25lymOnrWw4C&pg=PA51&lpg=PA51&dq=P+glyc>

Mašková E, Kubová K. Subkutánní aplikace léčiv – přehled a výhody podání. Remedia 2014; 24(6): 503 – 509.

Michael R. Cohen. The danger with cutting medication patches. American Pharmacists Association. ISMP's National Medication Errors. 2nd edition. 2013. Dostupné na: <https://www.pharmacist.com/node/193836>

Miroslav E, Pandurevic BK, Ivanovic T, Golijanin N. Extrapyramidal Side Effects of Metoclopramide in a Child-A Case Report. Acad J Ped Neonatol 2016; 1(4): 555568.

Moore DL, MacDonald NE, and Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing ophthalmia neonatorum. Can J Infect Dis Med Microbiol 2015; 26(3): 122–125.

National Research Council (US) Panel on Anticholinesterase Chemicals; National Research Council (US) Panel on Anticholinergic Chemicals. Possible Long-Term Health Effects of Short-Term Exposure to Chemical Agents: Volume 1 Anticholinesterases and Anticholinergics. Washington (DC): National Academies Press (US); 1982. 3, ANTICHOLINERGICS. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK217767/>

New Pediatric Labeling Information Database. Pediatric Labeling Changes as of November 30, 2016. Dostupné na: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=labelingdatabase>

Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41: 15–31.

Oduah EI, Linhardt RJ and Sharfstein ST. Heparin: Past, Present, and Future. Pharmaceuticals 2016; 9: 38

O’Sullivan R, O’Farrell E, Howard M, Ahern F. Guideline on the Delivery of Intranasal Fentanyl in Children using a MAD®(Mucosal Atomiser Device) in the Emergency Department. Cork University Hospital, Paediatric Emergency Research Unit 2014. [http://www.emed.ie/Paediatrics/img/Paed\\_INF\\_CUH\\_ROS\\_301116.pdf](http://www.emed.ie/Paediatrics/img/Paed_INF_CUH_ROS_301116.pdf)

O’Sullivan R, O’Farrell E, Howard M, Ahern F. Guideline on the Delivery of Intranasal Fentanyl in Children using a MAD®(Mucosal Atomiser Device) in the Emergency Department. CUH Cork University Hospital. 2014. Dostupné na: [http://www.emed.ie/Paediatrics/img/Paed\\_INF\\_CUH\\_ROS\\_301116.pdf](http://www.emed.ie/Paediatrics/img/Paed_INF_CUH_ROS_301116.pdf)

Orálně dispergovatelné lékové formy. Dostupné na: [https://www.vfu.cz/vyzkum-vyvoj/strategie-a-rozvoj/iva-vfu-brno/3130\\_84\\_sabadkova\\_iva-poster-odlf.pdf](https://www.vfu.cz/vyzkum-vyvoj/strategie-a-rozvoj/iva-vfu-brno/3130_84_sabadkova_iva-poster-odlf.pdf)

Ott MA, Sucato GS (Committee on adolescence). Contraception for Adolescents. Pediatrics 2014; 134(4). From the American Academy of Pediatrics. Technical Report. Pfaffendorf M. Section II. Pharmacotherapeutic Products. Chapter 18. Neurohumoral Transmission. II. The parasympathetic system. Page 296. In: Drug Benefits and Risks: International Textbook of Clinical Pharmacology. Revised 2nd Edition, 2008, s. 781. IOS Press. Printed in the Netherlands. Edited by Chris J. van Boxtel, Budiono Santoso, I. Ralph Edwards. ISBN 978-1-58603-880-9. Dostupné na: <https://books.google.sk/books?id=xQqVbRqA2N8C&pg=PA296&lpg=PA296&dq=para>

Pelikánová T. Léčba inzulinem. Remedia 2004; 14: 317 – 323.

Promoting safety of medicines for children. World Health Organization 2007. Dostupné na: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines>

Salunke S, Brandys B, Giacoia G, Tuleu C. The STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Paediatrics) database: Part 2 – The pilot version. International Journal of Pharmaceutics 2013; 457: 310–32.

Salunke S, Tuleu C. The STEP database through the end-users eyes—USABILITY STUDY. International Journal of Pharmaceutics 2015; 492(1–2): 316–331.

Sá RA, Melo CL, Dantas RB, Delfim LV. Vascular access through the intraosseous route in pediatric emergencies. Rev Bras Ter Intensiva 2012; 24(4): 407-414.

Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. Arch Dis Child 2015; 100: 576–582.



Seaton C, Ignas J, Muchohi S, Kokwaro G, Maitland K and Thomson AH. Population pharmacokinetics of a single daily intramuscular dose of gentamicin in children with severe malnutrition. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 59: 681–689.

Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Tetracycline group in children, Geneva, 29 September - 3 October 2008, dostupné na: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/subcommittee/2/tetracycline](http://www.who.int/selection_medicines/committees/subcommittee/2/tetracycline)

Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, and Nnacheta LC. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngology– Head and Neck Surgery* 2015; 152(1S) S1–S43.

Sekar KC and Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *Journal of Perinatology* 2008; 28: S60–S62.

Shim KS. Pubertal growth and epiphyseal fusion. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 20: 8-12.

Shneider BL, Magee JC, Bezerra JA, Haber B, Karpen SJ, Raghunathan T, Rosenthal Ph, Schwarz K, Suchy FJ, Kerkar N, Turmelle Y, Whittington PF, Robuck PR, Sokol RJ. Efficacy of Fat-Soluble Vitamin Supplementation in Infants With Biliary Atresia. *Pediatrics* 2012; 130(3): e607–e614.

Skinner AV. Neonatal pharmacology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2014; 15(3): 96 – 102.

Sleigh J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine - More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2014; 4: 76-81.

Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií. EpiStop 2013. Dostupné na: [http://www.clpe.cz/EPI\\_standard\\_2013\\_web.pdf](http://www.clpe.cz/EPI_standard_2013_web.pdf)

Special Report on Children QuarterWatch – Page 2 of 14. Institute for Safe Medication Practices, 2014. Dostupné na: [www.ismp.org/QuarterWatch/](http://www.ismp.org/QuarterWatch/)

Special Report on Children QuarterWatch. Monitoring FDA MedWatch Reports. ISMP – Institute for safe medication practices 2014: 1-14, Dostupné na: [www.ismp.org/QuarterWatch](http://www.ismp.org/QuarterWatch)

Squeglia LM, Jacobus J, and Tapert SF. The Influence of Substance Use on Adolescent Brain Development. Clin EEG Neurosci 2009; 40(1): 31–38.

Sysák R, Cvejkušová M, Štencl P, Oroszová V, Filkászová A. Súčasná antikoncepcia u adolescentiek. Pediatr prax 2014; 15(2): 74–76.

Šimurka P, Zavřel M. Anabolické steroidy a mládež. Pediatr pro Praxi 2008; 9(5): 294–297.

Škrha J. Inzulinová analoga. Remedia 2006; 2: 164 – 169.

Šumník Z. Specifika farmakoterapie diabetu v dětském věku. Remedia 2014; 6: 450 – 453.

The National Institute on Drug Abuse. MEDIA GUIDE. Dostupné na: [https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/mediaguide\\_11\\_16.pdf](https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/mediaguide_11_16.pdf)

Úplné znenie č. 545/2006 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach, Prvá časť, §2, odsek 9 pomocné látky. Dostupné na: <http://www.zakonypreludi.sk/zz/2006-545>

van den Anker JN, Coppes MJ, Koren G. Neonatal and Pediatric Clinical Pharmacology, An Issue of Pediatric Clinics. Zväzok 59, Vydanie 5. Vydavateľ Elsevier Health

Sciences 2012; s. 240. ISBN1455747386, 9781455747382. Dostupné na: <https://books.google.sk/books?id=E-L3c0hQGZcC&pg=PA998&lpg=PA998&dq=van+den+Anker+JN,+Coppes+MJ,+Koren+G.+Neonatal+and+Pediatric+Clinical+Pharmacology,+An+Issue+of+Pediatric+Clinics.&source=bl&ots=tr1fMiYe3H&sig=Z6osQZdzo7vdEnWWW6P3uzkW9oM&hl=sk&sa=X&ved=0ahUKEwjHyMelmOzRAhUGHxoKHW6kBPoQ6AEIGzAA#v=onepage&q=van%20den%20Anker%20JN%2C%20Coppes%20MJ%2C%20Koren%20G.%20Neonatal%20and%20Pediatric%20Clinical%20Pharmacology%2C%20An%20Issue%20of%20Pediatric%20Clinics.&f=false>

Wangnoo SK. Initiating insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab 2015; 19(Suppl 1): S68–S70.

Web-based Integrated 2010 & 2015 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 13: Neonatal Resuscitation – ECC Guidelines 2015. Dostupné na: <https://eccguidelines.heart.org/index.php/circulation/cpr-ecc-guidelines-2/part-13-neonatal-resuscitation/>

Woertz K, Tissen C, Kleinebudde P, Breitzkreutz J. Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications. International Journal of Pharmaceutics 2011; 417: 256– 271.

Yaffe S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children Versus Adults. Chapter: 3. In: Rational Therapeutics for Infants and Children: Workshop Summary 2000; s. 136. ISBN: 978-0-309-06937-3. Dostupné na: <http://www.nap.edu/read/9816/chapter/5#42>

Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, Tsai CH, Lin HC. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193(1): 86-95.

Yoshihara S, Fukuda H, Abe T, Arisaka O. Comparative study of skin permeation profiles between brand and generic tulobuterol patches. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(10): 1763-5.

Zhang L, Prietsch SO, Ducharme FM. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Evid Based Child Health* 2014; 9(4): 829-930.