

Stosowanie leków u dzieci – czy zawsze bezpieczne?

Ewa Kamińska

Zakład Farmakologii
Instytut Matki i Dziecka
Kierownik:
mgr farm. Ewa Kamińska
ul. Kasprzaka 17A,
01-211 Warszawa
(22) 32-77-364,
e-mail:
ewa.kaminska@imid.med.pl

Niedojrzałość organizmu a leki

Najbardziej charakterystyczną cechą organizmu małego dziecka, zaznaczoną najsilniej u noworodka i niemowlęcia, jest jego niedojrzałość i zmienność w czasie. Ma to decydujący wpływ na przemiany leków zachodzące w organizmie na etapie wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania, a więc także na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków u dzieci. Zmiany rozwojowe w przewodzie pokarmowym, skórze i tkance mięśniowej zachodzące do około 3. r.ż. mogą znacząco wpływać na szybkość i stopień wchłaniania leków, podobnie jak toczący się proces chorobowy.^{1,2}

Największe różnice na etapie wchłaniania leku podanego doustnie, związane z odmienną budową i czynnością przewodu pokarmowego, dotyczą noworodka, u którego wchłanianie leków jest przeważnie opóźnione.³ Nie prowadzono badań dotyczących transportu jelitowego leków w zależności od wieku, jednak za najbardziej wskazane do podawania drogą doustną najmłodszym dzieciom uważa się płynne postaci leku,² a za najlepszą z nich – roztwór doustny ze względu na małą objętość podawanych dawek.⁴

Wchłanianie leku podanego domięśniowo u noworodków – w przeciwieństwie do niemowląt i dzieci – jest opóźnione, niezbyt przewidywalne i w dużym stopniu zależy od rodzaju leku i stopnia dojrzałości noworodka.^{1,2}

Podanie doodbytnicze stosuje się najczęściej w przypadku, gdy nie jest możliwe podanie leku inną drogą (np. u dzieci wymiotujących, nieprzytomnych lub niechętnie przyjmujących lek doustnie), jednak wchłanianie leku podanego w ten sposób jest w znacznym stopniu nieprzewidywalne. W przypadku niektórych leków podanych *per rectum* działanie może być bardzo szybkie (np. doodbytnicza wlewka diazepamu)² lub opóźnione w porównaniu z podaniem doustnym (np. paracetamol).⁵ Nie należy podawać doodbytniczo leków o wąskim współczynniku terapeutycznym (mała rozpiętość między dawką leczniczą a toksyczną) ze względu na łatwość przedawkowania.⁶ Z powodu zmiennej i trudnej do przewidzenia biodostępności odchodzi się obecnie od doodbytniczego podawania niektórych leków, np. aminofiliny.⁷ Nie bez znaczenia jest też ryzyko wywołania stanu zapalnego odbytnicy, przedawkowania lub przeciwnie – braku skuteczności wskutek przedwczesnego wydalania czopka.²

Podanie dożylnie zapewnia szybkie działanie leku i jego całkowitą biodostępność. Jest najbardziej zalecaną drogą podawania leków u noworodków oraz ciężko chorych dzieci, choć niekiedy dostęp do żyły może być utrudniony.

Stosując leki działające miejscowo lub inne preparaty (kosmetyki, środki dezynfekujące) na skórę małego dziecka, należy zachować ostrożność ze względu na występującą do około 3 r.ż. niedojrzałość anatomiczną i czynnościową skóry. Powoduje ona zwiększoną przepuszczalność skóry dla substancji obcych, a jej konsekwencją jest nasilone wchłanianie dermalne. Największe ryzyko związane z toksycznym działaniem składników leków i kosmetyków u noworodków i niemowląt dotyczy kwasu borowego i salicylowego, związków jodu, kortykosteroidów, kliokwinolu, etanolu, fenolu i jego pochodnych, lidokainy i mocznika.^{3,8-12} Szczególnie groźne są związki boru, które przenikają przez skórę i błony śluzowe, powodując uogólnione działania niepożądane (wymioty, biegunkę, wysypkę na skórze i błonach śluzowych, brak łaknienia) oraz działanie toksyczne (m.in. na ośrodkowy układ nerwowy, wątrobę, nerki). Stosowanie u niemowląt i małych dzieci kwasu borowego i jego soli w zasypkach kosmetycznych było przyczyną zgonów dzieci na przełomie lat 50. i 60. XX wieku. Opisano co najmniej 37 zgonów dzieci, w tym 23 noworodków i niemowląt.¹⁰ Spowodowało to wycofanie na początku lat 60. kwasu borowego i boranów z produktów mających kontakt ze skórą i błonami śluzowymi najmłodszych dzieci. Obecnie obowiązujące w UE i Polsce przepisy dopuszczają stosowanie związków boru w kosmetykach przeznaczonych dopiero dla dzieci powyżej 3 lat.¹³ Nadal jednak do pielęgnacji skóry pod pieluszką u noworodków i niemowląt zaleca się u nas Tormentiol,¹⁴ który wprawdzie nie jest kosmetykiem, tylko produktem leczniczym, ale jednym z jego składników jest kwas borowy. Związek ten wchodzi także w skład

takich leków, jak Tormentile Forte, maść borna czy leki recepturowe. Podobnie 20% roztwór tetraboru sodu (Aphthin) jest zalecany do stosowania w pleśniawkach u niemowląt, podczas gdy zgodnie z dokumentami rejestracyjnymi można go stosować dopiero u dzieci powyżej 10 r.ż.

Kliokwinol w połączeniu z kortykosteroidami jest składnikiem preparatów Lorinden C i Betnovate C. W ulotkach do obu tych leków, które są stosowane także u dzieci, wymieniono działania niepożądane kortykosteroidów, natomiast brak jest informacji o ciężkich reakcjach mogących wystąpić po miejscowym stosowaniu kliokwinolu (nieodwracalne uszkodzenie nerwu wzrokowego grożące utratą wzroku, neuropatia obwodowa) oraz o przeciwwskazaniach do jego stosowania u dzieci do ukończenia 2 lat.^{15,16}

Na przebieg procesu dystrybucji leków u noworodków i niemowląt wpływa większa niż u dorosłych przepuszczalność barier ustrojowych, różnice w zawartości wody pozakomórkowej i lipidów, odmienny stopień wiązania z białkami osocza oraz zwiększone stężenia bilirubiny i wolnych kwasów tłuszczowych.^{1,3} Ze względu na niewystarczające stężenia białek wiążących leki, we krwi noworodków i niemowląt – inaczej niż u starszych dzieci – przeważa niezwiązana, a więc farmakologicznie czynna frakcja leku.¹ Klinicznym następstwem tych różnic jest silniejsze działanie farmakologiczne i zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków, zwłaszcza o dużym stopniu wiązania z białkami osocza, takich jak kwas walproinowy, fenytoina, salicylany, sufentanil.¹⁷

Największe znaczenie z punktu widzenia toksycznego oddziaływania leków u niemowląt i małych dzieci ma jednak ograniczona zdolność do ich biotransformacji i wydalania. U noworodka występuje metaboliczna niedojrzałość wątroby, spowodowana niedostateczną aktywnością układów enzymatycznych, zwłaszcza enzymów cytochromu P450, uczestniczących w reakcjach I fazy, tj. utleniania, redukcji, hydrolizy. Większość z nich wykazuje po urodzeniu bardzo małą aktywność, która stopniowo się zwiększa, osiągając po 4-6 miesiącach życia wartości jak u dorosłych, a następnie nawet je przewyższając, aż do okresu pokwitania.¹⁸ Tłumaczy to szybką eliminację niektórych leków, np. teofiliny, u dzieci w wieku 16-48 miesięcy.³ Wyjątkiem jest CYP2D6, którego aktywność zwiększa się nieznacznie już w 2 tygodniu życia, a po upływie 12 miesięcy osiąga aktywność porównywalną z aktywnością u dorosłych.¹⁸ Niedostateczna aktywność tych enzymów jest przyczyną wydłużonej eliminacji m.in. fenobarbitalu, fenytoiny, diazepam, lidokainy, indometacyny, obserwowanej u niemowląt w pierwszych miesiącach życia.³ Małą aktywność u noworodka wykazują także enzymy biorące udział w reakcjach II fazy (acetylacja, sprzęganie z kwasem siarkowym, kwasem glukuronowym, glicyną, itp.).^{8,18-20} Prowadzi to do małej wydajności procesów sprzęgania leków i innych ksenobiotyków, szczególnie z kwasem glukuronowym. Proces ten zachodzi po urodze-

niu w bardzo niewielkim stopniu, osiągając dopiero około 3 r.ż. wydajność taką, jak u dorosłych.⁸

Główną drogą wydalania większości leków z organizmu są nerki, których czynność u noworodka jest bardzo ograniczona. Proces dojrzewania poszczególnych mechanizmów wydalniczych zachodzi dynamicznie, ale nierównomiernie w czasie, co sprawia, że w pierwszych 6 miesiącach życia dziecka eliminacja substancji obcych z organizmu przebiega wolniej niż u dorosłych. Największe różnice dotyczą noworodków, czego odzwierciedleniem jest znacznie wydłużony okres półtrwania leków ($t_{0,5}$).^{1,3}

Leki dla dzieci czy dla dorosłych?

Omówione powyżej odrębności w znacznym stopniu wpływają na działanie leków u dzieci. Związane z wiekiem różnice w aktywności enzymów metabolizujących leki mają bardzo duży wpływ na ich dawkowanie, i to zarówno na wielkość dawek, jak i odstęp między nimi,³ a tym samym decydują o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leków. Tymczasem większość leków stosowanych u dzieci nie ma dawkowania ustalonego na podstawie wyników badań klinicznych z udziałem dzieci w odpowiednim wieku, zwłaszcza najmłodszych. Wiele leków jest stosowanych u dzieci pomimo braku postaci pediatrycznych umożliwiających dokładne dawkowanie. Wykazano, że dawkowanie w przeliczeniu na masę lub powierzchnię ciała może w niektórych przypadkach prowadzić do przedawkowania lub podania zbyt małej dawki.²¹ W Stanach Zjednoczonych do około 80% leków wymienionych w Physicians' Drug Reference (PDR) nie dołączono wystarczającej informacji o stosowaniu u dzieci, gdyż nie prowadzono badań z ich udziałem.³ Dotyczy to nie tylko dawkowania i wskazań (a pośrednio skuteczności), ale także interakcji, przeciwwskazań, działań niepożądanych. Brak tych danych uniemożliwia prowadzenie u dzieci leczenia zgodnego z evidence based medicine, tj. opartego na podstawach naukowych. Nasila się zjawisko stosowania leków poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label use) – najczęściej jest to inna droga podania, wskazanie, inne dawki i odstęp między nimi, inny wiek pacjenta – lub podawania dzieciom leków niezgodnie z zaleceniami wytwórcy (unlicensed use), np. przygotowanie w aptece szpitalnej zawiesiny z tabletek lub kruszenie tabletek dla przygotowania naważek leku w postaci proszku. Nie zawsze stosowanie leków poza wskazaniami jest niewłaściwe, jednak w większości przypadków postępowanie niezgodne z rejestracją zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Szacuje się, że w krajach UE około 50%,²² a według innych źródeł 40-90%²³ leków jest stosowanych u dzieci poza wskazaniami. W praktyce oznacza to, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i innych powikłań bierze na siebie zlecający je lekarz, ponieważ leki te nie były badane u dzieci.^{22,23}

Aby to zmienić, Europejska Agencja ds. Leków (EMA), nadzorująca bezpieczeństwo stosowania leków w UE, roz-

poczęła w ostatnich latach realizację zakrojonego na szeroką skalę wieloletniego programu, którego celem jest przeprowadzenie badań klinicznych leków u dzieci, a także opracowanie postaci pediatrycznych dla wielu „starych” leków, co umożliwi ich odpowiednie dawkowanie u dzieci w różnym wieku.^{2,24} Nie zawsze bowiem wskazane jest dzielenie tabletek przeznaczonych dla dorosłych, np. ze względu na otoczkę chroniącą substancję czynną przed inaktywacją w kwaśnym środowisku żołądka lub z powodu gorzkiego smaku leku. Nawet w przypadkach dopuszczających dzielenie tabletki na mniejsze dawki, ten podział nie zawsze jest dokładny. Postaciami leków, których zdecydowanie nie należy dzielić, są czopki i kapsułki.

Działania niepożądane leków u dzieci

Noworodki, niemowlęta i dzieci, podobnie jak osoby w podeszłym wieku, są grupami o największej wrażliwości na działanie leków.²⁵ W przypadku niektórych leków działania niepożądane u dzieci mogą jednak – paradoksalnie – występować rzadziej niż u dorosłych.^{26,27} W kontrolowanym badaniu randomizowanym, przeprowadzonym z udziałem około 1300 dzieci (średnia wieku 13 lat) z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny rzadziej niż u dorosłych powodowało występowanie kaszlu oraz nie różniło się w porównaniu z dziećmi z grupy kontrolnej.²⁶ Także w prospektywnym badaniu stawów u 169 chorych na toczeń rumieniowaty układowy (w tym dzieci w wieku poniżej 15 lat i młodzież 16-20 lat) częstość występowania martwicy kości w następstwie leczenia kortykosteroidami była istotnie mniejsza w grupie dzieci niż u młodzieży i dorosłych (odpowiednie wartości: 6, 49 i 41%). U żadnego chorego, u którego kortykosteroidoterapię rozpoczęto w wieku poniżej 14 lat, nie stwierdzono martwicy kości – w przeciwieństwie do dzieci w wieku powyżej 14 lat i młodzieży.²⁷

Nie należy jednak zapominać, że stosowanie kortykosteroidów u dzieci wiąże się też z ryzykiem występowania innych działań niepożądanych, nie tylko po podaniu układowym, ale także wziewnym i do nosa. Oprócz niekorzystnego wpływu na wzrost u dzieci leki te mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych oraz zaburzeń zachowania (nerwowość, nadpobudliwość psychoruchowa, zaburzenia snu, depresja oraz agresja – szczególnie częsta u dzieci).²⁸

Dostępne dane wskazują, że działania niepożądane leków występują znacznie częściej u młodszych dzieci.^{29,30} Prowadzona w Stanach Zjednoczonych przez 11 lat analiza²⁹ wykazała, że średnia roczna liczba wizyt dzieci u lekarza z powodu działań niepożądanych wywołanych przez leki wynosiła w latach 1995-2005 około 600 000, przy czym ponad 42% z nich dotyczyło noworodków, niemowląt i dzieci do ukończenia 4 lat. Ponad połowę działań niepożądanych spowodowały antybiotyki i chemioterapeutyki przeciwbakteryjne. Głównymi działaniami niepożądanymi

były reakcje ze strony skóry (u 52% dzieci – reakcje alergiczne) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Także analiza³⁰ działań niepożądanych odnotowanych w Finlandii w latach 1973-2006 u dzieci w wieku poniżej 15 lat wykazała, że niemal 50% tych reakcji było spowodowanych układowym stosowaniem antybiotyków i chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych (u dzieci poniżej 2 lat stanowiły one zdecydowaną większość). Działania niepożądane dotyczyły głównie skóry, żołądka i jelit, układu nerwowego i immunologicznego.

Antybiotyki są często nadużywaną grupą leków u dzieci, niekiedy przepisywaną pod presją rodziców. Wiadomo, że nie są one skuteczne w zakażeniach wirusowych (większość zakażeń układu oddechowego u małych dzieci), jednak są przepisywane także i wtedy. Być może przyczyną jest obawa lekarza, że zakażenie – początkowo wirusowe – rozwinię się w bakteryjne. Prowadzi to do działań niepożądanych oraz selekcji szczepów opornych, obserwowanej u coraz większego odsetka bakterii, i stawia przed nami pytanie: jak będziemy leczyć, jeśli na skutek takiego postępowania antybiotyki okażą się nieskuteczne? Jeśli podanie antybiotyku jest konieczne, przy jego wyborze należy kierować się ogólnymi zasadami racjonalnej antybiotykoterapii, tj. rozpoczynać leczenie od leku I rzutu (w większości zakażeń układu oddechowego jest to amoksylicyna, jednak obserwujemy nadużywanie makrolidów), nie stosować leków o dyskusyjnej skuteczności (np. kotrimoksazolu lub doksykyliny w empirycznym leczeniu zakażeń układu oddechowego, gdyż główne patogeny są na nie odporne⁷), podawać odpowiednio duże dawki i nie przedłużać ani nie skracać leczenia.

Niekiedy dopiero wyniki metaanaliz zwracają uwagę na inne niż dotychczas znane działania niepożądane leków. Przykładem jest kanadyjska metaanaliza³¹ 19 badań z udziałem ponad 425 000 pacjentów. Sugeruje ona bardzo ostrożnie związek między stosowaniem paracetamolu a występowaniem astmy oskrzelowej u dorosłych i dzieci. U dzieci leczonych paracetamolem w roku poprzedzającym rozpoznanie astmy ryzyko jej wystąpienia było 1,6 razy większe, a świszczącego oddechu w spastycznym niezycie oskrzeli – 1,97 razy większe niż u dzieci niestosujących paracetamolu. Stosowanie paracetamolu w pierwszych 12 miesiącach życia zwiększało ryzyko wystąpienia astmy 1,47-krotnie.

Interesujące są wyniki 2 kontrolowanych, otwartych badań randomizowanych³² z udziałem 459 dzieci. W badaniach tych dzieciom w wieku 3-5 m.ż. podano profilaktycznie 3 dawki paracetamolu po szczepieniu pierwotnym (10-walentna szczepionka przeciw pneumokokom [PCV-10] wraz z DTPa-HBV-IPV-Hib) oraz po szczepieniu przypominającym (te same dzieci w wieku 12 i 15 m.ż.). Wprawdzie w grupie otrzymującej paracetamol odsetek dzieci gorączkujących był znacznie mniejszy, jednak istotnie niższa po obu szczepieniach była także immunogenność niektórych antygenów wchodzących w skład podawanych szczepionek, w porównaniu z dziećmi nieotrzymującymi paracetamolu.

Powyższe doniesienia nie zmieniają faktu, że paracetamol – podobnie jak ibuprofen – jest lekiem zalecanym do stosowania u dzieci z wysoką gorączką lub bólem.⁵ Nawet biorąc pod uwagę potencjalne działania niepożądane paracetamolu (hepatotoksyczność) i ibuprofenu (krwawienia z przewodu pokarmowego), są to leki z wyboru u gorączkujących niemowląt i dzieci, także dzięki wygodnym do stosowania postaciom pediatrycznym (krople, zawiesina, roztwór doustny, czopki). Jest to szczególnie istotne w sytuacji, gdy u dzieci poniżej 16 lat przeciwwskazane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego jako leku przeciwgorączkowego i przeciwbólowego,³³ podobnie jak metamizolu, który jest zarejestrowany wyłącznie dla dorosłych. Wyjątkowo, w przypadku bardzo wysokiej gorączki niereagującej na paracetamol lub ibuprofen w monoterapii, niektórzy autorzy dopuszczają łączne lub sekwencyjne podanie obu tych leków, z zastosowaniem odpowiednich środków ostrożności,⁵ ale zdania na ten temat są podzielone.^{7,34}

Stosując ibuprofen lub paracetamol jako lek przeciwgorączkowy należy podawać je krótko (do 3 dni). Doodybytnicze podanie paracetamolu powinno być zarezerwowane dla wyjątkowych przypadków, gdyż tak podany osiąga zmienne stężenia we krwi, a jego działanie występuje później niż po podaniu doustnym.⁵ Stosowanie ibuprofenu u dzieci z ospą wietrzną może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia martwiczego zapalenia powięzi, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności, choć związek przyczynowy nie został całkowicie potwierdzony.³⁵ Działania niepożądane paracetamolu lub ibuprofenu są najczęściej wynikiem stosowania dostępnych bez recepty leków złożonych, zawierających te substancje czynne. Nasila to ryzyko ich przedawkowania, tym bardziej, że często rodzice są nieświadomi, że ta sama substancja czynna może wchodzić w skład kilku leków podawanych przez nich dziecku podczas zakażenia. Problem ten zauważyła w 2009 r. amerykańska Food and Drug Administration (FDA) i rozpoczęła wprowadzanie ograniczeń zmierzających do zwiększenia bezpieczeństwa stosowania paracetamolu w związku z przypadkami uszkodzenia wątroby. Podjęto decyzję o wycofaniu połączeń paracetamolu z innymi lekami przeciwbólowymi, zmniejszeniu jego maksymalnej dawki dobowej i dawki jednorazowej oraz liczby preparatów dostępnych bez recepty, a także o ujednoczeniu zawartości paracetamolu we wszystkich płynnych postaciach leku.³⁴

W ostatnich latach nasiliły się doniesienia dotyczące zwiększonego ryzyka występowania myśli i zachowań samobójczych podczas stosowania leków przeciwpadaczkowych u dzieci. Największe ryzyko dotyczy lewetyracetamu, karbamazepiny i gabapentyny, jednak FDA wydała ostrzeżenie odnoszące się do wszystkich leków z tej grupy, zwracając uwagę na konieczność prowadzenia obserwacji pacjentów pod tym kątem zarówno podczas rozpoczęcia leczenia, jak i jego kontynuacji.^{36,37} Ostrzeżenie FDA dotyczy także wigabatryny – jej stosowanie wiąże się

z ryzykiem stopniowej utraty widzenia obwodowego i pogorszenia ostrości wzroku, które obserwowano już po niewielkich dawkach. Informacja o tym znajduje się w ulotce dla pacjenta.³⁸ Wyjątkowo ostrożnie należy stosować kwas walproinowy w związku ze śmiertelnymi przypadkami niewydolności wątroby i zapalenia trzustki oraz zespołu nadwrażliwości (gorączka, rumień, limfadenopatia, zapalenie wątroby, zmiany hematologiczne).³⁷

Zdecydowanie przeciwwskazane u dzieci do ukończenia 2 lat są dwa ważne leki stosowane miejscowo w atopowym zapaleniu skóry – pimekrolimus (Elidel) i takrolimus (Protopic).^{14,39} To ograniczenie wiekowe nie jest, niestety, przestrzegane, gdyż nadal częste są przypadki ich stosowania nawet u niemowląt. Powodem ostrzeżenia³⁹ ogłoszonego przez FDA w 2006 r. i ponowionego w 2010 r. jest występowanie chłoniaków i nowotworów skóry (w tym czerniaka) u dzieci i młodzieży leczonych tymi lekami.

Wszelkie nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa farmakoterapii powinny być jak najszybciej udostępniane lekarzom. Biorąc jednak pod uwagę długotrwałość procedury wprowadzania zmian w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta (m.in. dotyczących zamieszczenia nowych informacji o działaniach niepożądanych, przeciwwskazaniach i ostrzeżeń), do dyspozycji lekarza pozostają nie zawsze dostępne dane z piśmiennictwa światowego oraz ostrzeżenia przesyłane przez firmy farmaceutyczne. Dobrym źródłem informacji o nowych działaniach niepożądanych leków jest także Biuletyn Leków wydawany przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, który zamieszcza zarówno doniesienia z najnowszego piśmiennictwa światowego, jak i analizę zgłoszeń przesłanych do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych (WMNDPL).

Raportowanie przez lekarzy i firmy farmaceutyczne działań niepożądanych u dzieci spełnia niezwykle ważną rolę w sytuacji, gdy ze względu na małą liczbę odpowiednich badań klinicznych z udziałem dzieci nie są w większości znane działania niepożądane leków w tej grupie populacyjnej. Niestety, w Polsce – w porównaniu z innymi krajami – liczba tych raportów nie jest duża, uwzględniając liczbę sprzedanych opakowań leków. W 2010 r.⁴⁰ do WMNDPL wpłynęło 779 zgłoszeń działań niepożądanych wywołanych przez leki, przy czym około 15% z nich dotyczyło dzieci i młodzieży do 18 r.ż. W 2008 r. stanowiły 22% z 904 zgłoszeń,⁴¹ w 2009 r. – 26,8% z 1212 zgłoszeń.^{42,43} Niestety, wstępny raport dotyczący 2010 r. omawia łącznie działania niepożądane u dorosłych i dzieci. Były one w większości spowodowane przez metotreksat, antybiotyki (głównie reakcje skórne oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe), leki z grupy NLPZ: paracetamol, metamizol.⁴⁰

Z raportów przesłanych w latach 2008-2010 wynika, że niektóre preparaty stosowano u dzieci w Polsce niezgodnie z dokumentacją rejestracyjną. Przykładem jest np. stosowanie wziewnie preparatu hydrokortyzonu z li-

dokainą, przeznaczonego do wstrzyknięć (ciężkie reakcje nadwrażliwości na lidokainę: skurcz głośni i obrzęk języka), stosowanie nifuroksazydu w biegunkach wirusowych (brak skuteczności i wydłużenie czasu utrzymywania się biegunki spowodowane niekorzystnym działaniem leku na mikroflorę jelitową) czy stosowanie metamizolu u gorączkujących dzieci, najczęściej podanego doustnie w postaci roztworu przeznaczonego do wstrzyknięć lub doodbytniczo w postaci czopków preparatu Pylalgin (absolutnie przeciwwskazane u dzieci ze względu na wysoką toksyczność dla szpiku oraz reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny).^{41,44}

W raporcie WMNDPL z 2008 r. zwraca uwagę duża liczba zgłoszeń dotyczących działań niepożądanych wywołanych u dzieci przez prometazynę (8,2%). Obejmowały one nadmierną senność, duszność, bezdech i zaburzenia równowagi.⁴¹ Lek ten był stosowany u niemowląt i małych dzieci pomimo ogłoszonych wcześniej ostrzeżeń FDA,⁴⁵ artykułów w polskim piśmiennictwie fachowym^{46,47} oraz informacji zawartych w ChPL i ulotce dla pacjenta. Zakazują one stosowania prometazyny u dzieci do ukończenia 2 lat ze względu na zwiększone ryzyko nagłego zgonu na skutek depresyjnego działania na ośrodek oddechowy. Do 2006 r. opisano 22 przypadki ciężkiej depresji oddechowej u dzieci, w tym 7 zgonów.⁴⁵ Lek należy też stosować ostrożnie u dzieci w wieku powyżej 2 lat, ponieważ u nich także odnotowano występowanie działań niepożądanych. Prometazyna ma w Polsce niedobłą tradycję nieuzasadnionego stosowania u niemowląt i dzieci jako leku przeciwkaszlowego. Należy podkreślić, że jest ona wyłącznie lekiem przeciwhistaminowym starej generacji, którego stosowanie w kaszlu wpływa niekorzystnie na wydzielinę oskrzeli oraz utrudnia jej ewakuację ze względu na cholinolityczne działanie leku.⁴⁴

Dyskusyjne jest także stosowanie leków przeciwkaszlowych u dzieci, zwłaszcza najmłodszych. Brakuje prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań kontrolowanych, potwierdzających bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci dwóch leków działających ośrodkowo, tj. kodeiny i dekstrometorfanu. Ich dawkowanie u dzieci jest wynikiem ekstrapolacji dawek stosowanych w badaniach u dorosłych, co często prowadzi do przedawkowania.⁴⁸ Jednocześnie w wielu chorobach układu oddechowego niekorzystne, a nawet przeciwwskazane, jest hamowanie odruchu kaszlowego. Niektórzy autorzy nie zalecają stosowania w zakażeniach górnych dróg oddechowych – ani u dorosłych, ani u dzieci – leków przeciwkaszlowych zarówno działających ośrodkowo (ze względów bezpieczeństwa), jak i obwodowo (ze względu na brak badań).⁵

W wielu krajach nasila się w ostatnich latach sceptyczne podejście do niektórych leków stosowanych u dzieci w przeziębieniu i zakażeniach górnych dróg oddechowych. Brytyjska Agencja Leków, mając na względzie zwiększenie bezpieczeństwa, a także z uwagi na brak skuteczności u dzieci w wieku poniżej 2 lat, zapowiedziała

wprowadzenie ograniczeń dotyczących niektórych leków, w tym także przeciwkaszlowych. Zgodnie z nimi dopiero u dzieci w wieku powyżej 6 lat będzie można stosować leki obkurczające błonę śluzową nosa (m.in. efedrynę, pseudoefedrynę, fenylefrynę, oksymetazolinę, ksylometazolinę), leki przeciwhistaminowe (m.in. prometazynę, difenhydraminę, chlorfenaminę, triprolidynę), leki przeciwkaszlowe (dekstrometorfan) i wykrztuśne (gwajafenezynę, Rx Ipecacuanhae). U dzieci w wieku 6-12 lat nie należy ich traktować jako leków I rzutu, a czas stosowania nie powinien przekraczać 5 dni.⁴⁹ Podobnie w Stanach Zjednoczonych, ze względu na działania niepożądane leków dostępnych bez recepty stosowanych w kaszlu i przeziębieniu podjęto działania, aby nie stosować ich u dzieci w wieku poniżej 4 lat.⁵⁰

Z farmakologicznego punktu widzenia duże kontrowersje budzą znajdujące się na polskim rynku farmaceutycznym połączenia leków przeciwkaszlowych z wykrztuśnymi, ze względu na niezgodność mechanizmu działania oraz niewykluczone, że także parametrów farmakokinetycznych. Wątpliwości budzą ponadto niektóre dostępne w Polsce bez recepty preparaty złożone zawierające pseudoefedrynę, przeznaczone dla dzieci od 7 r.ż., których zalecana dawka dobową jest równa dawce maksymalnej dla dzieci w tym wieku (120 mg). Pseudoefedryna częściej u dzieci niż u dorosłych wywołuje działania niepożądane, takie jak omamy, pobudzenie, rozdrażnienie, palpacje. Jej nadużywanie może prowadzić do rozwoju psychoz. W najbliższym czasie ma zostać w Polsce uregulowany status preparatów zawierających pseudoefedrynę (dotychczas dostępnych bez recepty), ze względu na ich stosowanie przez młodzież jako środków odurzających.

Podsumowanie

Omówione w artykule działania niepożądane leków u dzieci stanowią zaledwie część zagadnień związanych z bezpieczeństwem farmakoterapii. Istotne znaczenie ma także unikanie polipragmazji oraz interakcji z innymi lekami i składnikami diety. Ze względu na rozległość tematu zasługuje on na odrębne omówienie. W wielu przypadkach dla uniknięcia powikłań farmakoterapii pomocne jest powiązanie różnic anatomicznych i metabolicznych wynikających z niedojrzałości organizmu ze znajomością działania farmakodynamicznego leku (w tym wywieranych przez niego działań niepożądanych) oraz umiejętność interpretacji niektórych parametrów farmakokinetycznych. Połączenie tych elementów pozwala często uniknąć lub zminimalizować ryzyko, jakie niesie ze sobą stosowanie niektórych leków u najmłodszych dzieci. Znaczenie znajomości farmakologii dla prawidłowo prowadzonej, a więc racjonalnej i bezpiecznej farmakoterapii, podkreślono m.in. w Deklaracji z Ericce,⁵¹ ogłoszonej w 2009 r. na międzynarodowej konferencji we Włoszech, której jednym z celów było zwiększenie bezpieczeństwa stosowania leków.

PIŚMIENNICTWO

- Prokopczyk J. Farmakologia okresu noworodkowego. W: Podstawy farmakologii i farmakoterapii wieku rozwojowego. Red. Bożkowska K, Prokopczyk J. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997: 34-38.
- European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/PEG/194810/2005): Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population, London 28 July 2006, 1-45. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>
- Kearns GL, Wilson JT, Neville KA, Springer MA. Drug therapy in pediatric patients. In: Drug Benefits and Risks. International Textbook of Clinical Pharmacology. Van Boxtel CHJ, Budiono Santoso, Edwards IR. IOS Press, Amsterdam 2008:181-201.
- Krause J, Breitkreutz J. Improving drug delivery in paediatric medicine. *Pharm Med.* 2008;22(1):41-50.
- Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A i wsp. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2009. Warszawa 2009. <http://www.antybiotyki.edu.pl>
- Siobhan A, Cranswick N, Hill S, et al (eds). Factors influencing paediatric drug therapy. In: WHO Model Formulary for Children. MIMS Australia. 2010:VIII-XI.
- Bożkowska K, Kamińska E. Stosowanie leków u noworodków, dzieci i młodzieży (wyd. V). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010: 1-195.
- Prokopczyk J. Farmakologiczno-toksikologiczne aspekty przenikania substancji obcych przez skórę noworodka i niemowlęcia. W: Zdrowie Naszych Dzieci. Bezpieczeństwo zdrowotne dziecka jako konsumenta. Red. Szymborski J. ZP PiMS IMiD, Warszawa 2001:64-66.
- Valdes-Dapena MA, Arey JB. Boric acid poisoning: three fatal cases with pancreatic inclusions and the review of the literature. *J Pediatr.* 1962;61:531.
- Hackenberger F. Antiseptic drug and disinfectants. In: Meyler's Side Effects of Drugs (11 ed). Ed Dukes MNG. Elsevier, Amsterdam 1988:474-500.
- Barker N, Hadcraft J, Rutter N. Skin permeability In the newborn. *J Invest Dermatol.* 1987;88:409-411.
- Lachenmeyer DW. Safety evaluation of topical applications of ethanol on the skin and inside the oral cavity. *J Occup Med Toxicol.* 2008; 3:26-46.
- Ustawa z dnia 30 marca 2001 r. o kosmetykach: Dz. U. Nr 42, poz. 473.
- Kamińska E. Pożądane i niepożądane składniki kosmetyków dla dzieci. *Dermat Dziec.* 2011;1(1):39-50.
- AAP American Academy of Pediatrics: Policy Statement: Clioquinol (Iodochlorhydroxyquin, Vioform) and Iodoquinol (Diiodohydroxyquin): blindness and neuropathy. *Pediatrics.* 1990;86:797-798.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs: Policy Statement: AAP Publications retired or reaffirmed, October 2006. *Pediatrics.* 2007;119:405.
- Davis PJ. Pharmacology for infants and children. Review course lectures IARS 2005:13-15.
- Leeder JS, Kearns GL. Pharmacogenetics in pediatrics: implications for practice. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(1):55-77.
- Vieira I, Sonnier M, Cresteil T: Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem.* 1996;238(2):476-483.
- Bożkowska K, Prokopczyk J. Odrębność fizjologiczna i biochemiczna rosnącego organizmu. W: Podstawy farmakologii i farmakoterapii wieku rozwojowego. Red. Bożkowska K, Prokopczyk J. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997:13-33.
- Rose K. Better medicines for children: A global continuous challenge. Basel Institute on Governance – International Conference, 10-11.04.2008 Bazylea, Szwajcaria.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use In paediatric wards in European countries. *BMJ.* 2000;320:79-82.
- Zygadlo E, Kozaczuk P. Leki pediatryczne – stary problem, nowe spojrzenie. *Farmakoekonomika Szpitalna.* 2009; 8: <http://leki-informacje.pl/110>
- European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/ICH/2711/99): Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. London 2001: 1-13 <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/271199en.pdf>
- Wieja-Hojeńska A, Orzechowska-Juzwenko K. Niepożądane działania leków. W: Farmakologia kliniczna: znaczenie w praktyce medycznej. Red. Orzechowska-Juzwenko K. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006: 209-246.
- Arcab A, Budziak M, Gospodarczyk M, et al. Częstość występowania reakcji niepożądanych u dzieci. *Biuletyn Leków.* 2010;2:21-22.
- Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, et al. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):609-615.
- Arcab A, Budny M, Gospodarczyk M i wsp. Rzyzyko zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania u pacjentów stosujących kortykosteroidy. *Biuletyn Leków* 2010;3-4: 9.
- Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pediatrics.* 2009;124(4):e744-750.
- Artykuł redakcyjny: Przegląd danych z Finlandii o niepożądanych działaniach leków u dzieci. *Biuletyn Leków.* 2008;1:13.
- Etmann M, Sadatsafavi M, Jafari S, et al. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults. A systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009;136(5):1316-1323.
- Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reaction and antibody responses in children: two open-label, randomized controlled trials. *Lancet.* 2009;374(9698):1339-1350.
- Siobhan A, Cranswick N, Hill S, et al (eds): Non-opioids and non-steroidal anti-inflammatory medicines (NSAIDs). [W]: WHO Model Formulary for Children. MIMS Australia. 2010:18-22.
- Maciejczyk A, Arcab A, Brzezińska A i wsp. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaleca większą uwagę przy stosowaniu paracetamolu. *Biuletyn Leków.* 2009;3:24-25.
- Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, et al. A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics.* 1999; 103:783-790.
- Arcab A, Brzezińska A, Budny M i wsp. Zagrożenie samobójstwami u pacjentów stosujących leki przeciwpadaczkowe. Dane o lekach przeciwpadaczkowych z Holandii. *Biuletyn Leków.* 2009;3:13.
- Siobhan A, Cranswick N, Hill S, et al (eds). Anticonvulsants. In: WHO Model Formulary for Children. MIMS Australia. 2010: 49-62.
- Artykuł redakcyjny: Sabril (vigabatrin) dopuszczony do obrotu w USA – ostrzeżenia dotyczące zaburzeń widzenia. *Biuletyn Leków.* 2010; 1:17-18.
- FDA 2010: Topical pimecrolimus (Elidel) and tacrolimus (Protopic) update of safety profile. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM205398.pdf>
- Arcab A, Budny M, Gospodarczyk M i wsp. Pojedyncze przypadki niepożądanych działań leków – przegląd zgłoszeń przesłanych do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych w 2010 r. *Biuletyn Leków.* 2011;1:9-13.
- Arcab A, Brzezińska A, Gospodarczyk M i wsp. Zgłoszenia z 2008 r. dotyczące polskich pacjentów. *Biuletyn Leków.* 2009;1:3-5.
- Arcab A, Budziak M, Gospodarczyk M i wsp. Zgłoszenia spontaniczne przesłane do Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych w roku 2009. *Biuletyn Leków.* 2010; 2:13-16.
- Informacja uzyskana 2.05.2011 r. od A. Maciejczyk z Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych.

Ciąg dalszy piśmiennictwa na str. 107