

Nežádoucí účinky léků specifické pro dětský věk

Petra Langerová¹, Jiřina Zapletalová², Karel Urbánek¹

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Dětská klinika LF UP a FN Olomouc

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

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

Adverse drug reactions specific to childhood

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

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

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

Úvod a historie

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

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

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

Vliv nezralosti eliminačních systémů na výskyt NÚL u dětí

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

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

a svaloviny a s větším objemem celkové tělesné vody. Distribuční objem hydrofilních léčiv je větší. Taktéž jsou nezralé enzymy metabolizující léčiva – cytochrom P450 i enzymy II. fáze. Proto je prodloužen poločas eliminace mnoha léčiv a snížena jejich plazmatická clearance. U dětí mezi 1.–6. rokem je naopak enzymatická aktivita vyšší než u dospělých, clearance je zvýšená a poločas zkrácený. Adolescenti již mají tuto enzymatickou aktivitu stejnou jako dospělí (2, 3). Nicméně změněný metabolismus se u některých léčiv jeví jako protektivní a chrání organismus před jejich toxickými účinky. Příkladem může být paracetamol. Děti jsou v případě předávkování k jeho hepatotoxickým účinkům odolnější a smrt jako následek jednorázového předávkování je u nich velmi vzácná (4).

Výskyt nežádoucích účinků léčiv v dětském věku

Znalosti o incidenci nežádoucích účinků léčiv u dětí jsou poměrně omezené. Jedním z důvodů je skutečnost, že mnoho z nich nebylo klinicky testováno pro použití v pediatrických indikacích. Důvodem je fakt, že provádění těchto klinických studií je mnohem náročnější než u dospělých. Počty subjektů vhodných pro zařazení do klinického hodnocení jsou často velmi malé a také získávání informovaného souhlasu bývá obtížnější. V pediatrické farmakoterapii je proto mnoho léků předepisováno nebo podáváno způsobem, který není schválen regulačními autoritami. Takto podávaná léčiva mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků, které je v těchto případech až 3,6x vyšší za hospitalizace a 2x vyšší v ambulantní péči (5, 6).

Nejčastěji se vyskytujícími projevy bývají změny na kůži (rash, urtika) a gastrointestinální obtíže (průjem, nauzea a zvracení). Mohou se však objevit i systémové reakce. Nejčastěji používaná léčiva jsou zároveň těmi, která zapříčiňují nejvíce nežádoucích účinků. Jedná se hlavně o vakcíny, antibiotika, antipyretika, nesteroidní antiflogistika a léčiva k terapii nachlazení a léky zažívacího traktu (7).

Kimland, a kol. se ve své práci zabývají frekvencí nežádoucích účinků u dětí a adolescentů do 16 let věku, které byly hlášeny ve Švédsku mezi lety 1987 a 2001. Z celkové populace 1,7 milionu jedinců byly NÚL zaznamenány v 5 771 případech. Nejčastěji se jednalo o reakci v místě podání (24%), dále pak o horečku (12%) a exantém (6,7%). Nejčastěji to byly reakce po vakcinaci (63,8%), následovaly NÚL antibiotik k systémovému užití (10,1%). Závažných nežádoucích účinků bylo 13%, smrt nastala u 0,14% (7).

Jennifer Le, a kol. provedli retrospektivní kohortovou studii v letech 1995–2004. Zahrnovala pediatrické pacienty, kteří prodělali nežádoucí účinek léku ve specializované nemocnici. Zaznamenali výskyt celkem 1087 NÚL u pediatrických pacientů, a to nejčastěji po antibiotických (33%), opioidech (12%), antikonvulzivech (11%) a anxiolyticích (10%). Z antibiotik se jednalo zejména o peniciliny, cefalosporiny a vankomycin. Projevy NÚL byly u nich obvykle mírné. Závažné reakce byly častěji zaznamenány u antikonvulziv a protinádorových léčiv. Jednotlivá léčiva, která v této studii způsobovala NÚL nejčastěji, byla: vankomycin, morfin, fentanyl, metoklopramid, lorazepam, asparagináza a kyselina valproová. Z orgánových systémů pak nežádoucí účinky léčiv nejvíce postihovaly kůži (37%), kardiovaskulární systém (23%) a CNS (16%) (8).

Aktuálně publikovaná retrospektivní analýza dat z let 1968–2010 zahrnovala téměř 3,5 milionů nežádoucích účinků hlášených a uvedených v databázi VigiBase (WHO global individual case safety report database). Nežádoucí účinky byly posuzovány podle toho, zda se vyskytly u jedince do 18 let věku (těch bylo 7,7%) 2x V, nebo staršího a tyto dvě skupiny byly navzájem srovnávány. Vyloučeny byly reakce na vakcíny a také hlášení, u kterých nebyl uveden věk subjektu. Největší procentuální rozdíl ve výskytu dětí vs dospělých byl u antiinfektiv (33% vs. 15%), respiračních léčiv (11% vs. 5%) a dermatologických léčiv (12% vs. 7%). U dětí se nejčastěji jednalo o kožní reakce (35% oproti 23% u dospělých). Z vyvolávajících léčiv se na prvním místě umístilo antibiotikum amoxicilin a centrálně působící inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, používaný u poruch pozornosti, atomoxetin. Reakce na antibiotika jsou však obecně zaznamenávány častěji v nižším věku z toho důvodu, že po jednou prodělané nežádoucí reakci se pacienti danému antibiotiku obvykle vyhýbají (9).

Nežádoucí účinky léčiv specifické pro dětský věk

Většina nežádoucích účinků léčiv u dětí je shodná s nežádoucími účinky u dospělých, proto se dále zaměříme pouze na nejtypičtější syndromy specifické pro dětský věk. V současné době se nejzávažnější níže uvedené syndromy vyskytují velmi vzácně, protože léčiva způsobující takto závažné nežádoucí účinky se používají u dětí už jen v ojedinělých případech.

Reyův syndrom

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

a adolescentů. Jeho vznik nejčastěji souvisí s podáním kyseliny acetylsalicylové při virovém onemocnění. Průměrná mortalita se pohybuje kolem 40% a je o něco vyšší u chlapců. Syndrom byl popsán v roce 1963 australským patologem R. D. Reyem, nicméně ojedinělé případy byly zdokumentovány již dříve. Jedná se o kombinaci jaterního postižení a nezánnětlivé encefalopatie, často spojené s edémem mozku. Projevy Reyova syndromu se objevují obvykle 3–5 dnů po proběhlém virovém onemocnění a souvisejí s podáním kyseliny acetylsalicylové nebo jiného antipyretika. První příznaky syndromu zahrnují zvracení, dezorientaci, ztrátu vědomí a mohou se vyskytnout i epileptické záchvaty. Přítomna bývá i hepatomegalie. V laboratorním vyšetření dominují nálezy charakteristické pro hepatopatii: zvýšené transaminázy, ale nikoliv bilirubin, dále prodloužený protrombinový čas, hypoglykemie a hyperamonemie. Příčinou sníženého odstraňování amoniaku z krve je porucha jaterního dusíkatého metabolismu. Amoniak je neurotoxický, při vysokých koncentracích v plazmě vzniká jaterní encefalopatie.

Za nejčastější infekční agens prodělaného onemocnění jsou považovány viry chřipky A a B, varicella-zoster a parainfluenza. Častá je však souvislost i s viry způsobujícími spalničky, dále adenoviry, coxsackie viry, CMV, EBV, HIV, HAV, HBV a rotaviry. Ojediněle se může jednat i o bakteriální patogeny, a to zejména mykoplazmata, chlamydie, salmonelly a shigelly. Nejvyšší incidence syndromu ve Spojených státech amerických byla zaznamenána v roce 1980 a jednalo se o 555 případů. Následoval zákaz používání salicylátů do 18 let věku a od této doby již výskyt Reyova syndromu neustále klesal. Nyní se pohybuje mezi 0,2–1,2 případy na jeden milion dětí mladších 18 let. Nicméně role aspirinu v patogenezi Reyova syndromu je stále nejasná. Syndrom se může vyskytnout i po jiných léčivech – antiemetických, kyselině valproové, pivampicilinu, tetracyklinech a zidovudinu. Také nesteroidní protizánětlivé léky, zejména diklofenak, mohou syndrom zapříčinit nebo zhoršit jeho projevy. Doporučenými antipyretiky v pediatrické populaci tedy zůstává pouze paracetamol a ibuprofen. Žádná ze studií neurčuje „bezpečný věk“ pro užití salicylátů v případě virového onemocnění. Mezi 15. a 17. rokem se Reyův syndrom objevuje již jen v 8% všech pacientů s Reyovým syndromem a od 18. roku věku pak už v méně než 1%. Oproti tomu nejvyšší výskyt byl u dětí mezi 1. a 4. (46%) a 10. a 14. rokem (27%). Aspirinu a preparáty obsahující aspirin by proto neměly být užívány během horečnatých onemocnění u osob mladších 19

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

Grey syndrom

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

Poruchy vývoje kostí, zubů a pojivových tkání

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

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

Touto otázkou se ve své práci zabýval i Burkhardt, et al. Do obsáhlého přehledu na toto téma zahrnul celkem 7 045 dětských pacientů. Dochází však k závěru, že vznik artropatie po podání fluorochinolonů, který je prokázán u mláďat zvířat, není u dětí a adolescentů dokazatelný (20).

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

Poruchy tělesného růstu

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

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

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

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

Psychiatrické syndromy

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

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

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

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

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

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

Nežádoucí účinky s odlišnými charakteristikami u dětí

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

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

Propofol je velmi oblíbeným celkovým anestetikem, které se používá i pro své sedativní účinky. Bylo však popsáno 10 případů úmrtí u dětí jako následek závažné metabolické acidózy. Příčina jejího vzniku není známa, ale víme, že dávka propofolu u těchto pacientů byla vyšší než 4 mg/kg/hod po dobu nejméně 48 hodin (40). Také riziko útlumu dechu vlivem opioidních analgetik a sedativ je významně vyšší u dětí než u dospělých (1).

Závěr

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

Literatura

1. Imti Choonara I, Rieder MJ. Drug Toxicity and Adverse Drug Reactions in Children. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*. 2002; 5(1): 12–18.
2. Van den Anker JN. Developmental pharmacology. *Dev Disabil Res Rev*. 2010; 16(3): 233–238.
3. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, Coulthard MG, Wilkins B, et al. Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(1): 67–76.
4. Johnson TN. The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology*. 2003; 192(1): 37–48.
5. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*. 2009; 94(9): 724–728.
6. Napoleone E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). *Ital J Pediatr*. 2010; 36: 4.
7. Kimland E, Rane A, Ufer M, Panagiotidis G. Paediatric adverse drug reactions reported in Sweden from 1987 to 2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005; 14(7): 493–499.
8. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics*. 2006; 118(2): 555–562.
9. Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards IR. Suspected Adverse Drug Reactions Reported For Children Worldwide: An Exploratory Study Using Vigibase. *Drug Saf*. 2011; 34(5): 415–428.
10. Gosalakal JA, Kamoji V. Reye syndrome and reye-like syndrome. *Pediatr Neurol*. 2008; 39(3): 198–200.
11. Beutler AI, Chesnut GT, Mattingly JC, Jamieson B. FPIN's Clinical Inquiries. Aspirin use in children for fever or viral syndromes. *Am Fam Physician*. 2009; 80(12): 1472.
12. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct*. 2008; 26(7): 741–746.
13. Thomas L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. TH-Books-Verl.-Ges., Frankfurt/Main, 1998.
14. Mulhall A, de Louvois J, Hurley R. Chloramphenicol toxicity in neonates: its incidence and prevention. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet*. 2004; 364(9436): 803–811.
15. Kriška M, a kol. Riziko liekov v medicinskej praxi. Prvé vydanie. Bratislava; Slovak Academic Press, spol. s.r.o., 2000.
16. Dukes MNG, Aronson JK, eds. Meyler's Side Effects of Drugs. 14th ed. New York; Elsevier, 2000.
17. Sweetman SC ed. Martindale: The Complete Drug Reference. 35th ed. London; Pharmaceutical Press, 2007.
18. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York; McGraw-Hill Companies, 2006.
19. Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33(3): 194–200.
20. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*. 1997; 25(5): 1196–1204.
21. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Infect Dis J*. 1997; 16(1): 127–129.
22. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgeriet F. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66(12): 1560–1567.
23. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(6): 839–849.
24. Koblížek V, Sedláček V. Použití inhalačních kortikosteroidů u různých typů bronchiálních obstrukcí. *Klin Farmakol Farm*. 2010; 24(2): 80–84.
25. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2000; 106(1): 8.
26. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med*. 2000; 343(15): 1064–1069.
27. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics*. 2009; 123(1): 353–366.
28. Grant LD. Research Strategies for Behavioral Teratology Studies. *Environmental Health Perspectives* 1976; 18: 85–94.
29. Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Dormuth CR, Miller M, Mehta J, Lee JC, Wang PS. Comparative safety of antidepressant agents for children and adolescents regarding suicidal acts. *Pediatrics*. 2010; 125(5): 876–888.
30. Angela J. Dean PhD, Anna Hendy BPharm, Treasure McGuire PhD. Antidepressants in children and adolescents—changes in utilisation after safety warnings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16: 1048–1053.
31. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004; 100(5): 1138–1145.
32. Manworren RC, Paulos CL, Pop R. Treating children for acute agitation in the PACU: differentiating pain and emergence delirium. *J Perianesth Nurs*. 2004; 19(3): 183–193.
33. Bajwa SA, Costi D, Cyna AM. A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children. *Paediatr Anaesth*. 2010; 20(8): 704–711.
34. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009; 18(9): 858–864.
35. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379–385.
36. Konishi T, Naganuma Y, Hongo K, Murakami M, Yamatani M, Okada T. Carbamazepine induced skin rash in children with epilepsy. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 605–608.
37. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82: 1826–32.
38. Mitchell P. Paediatric lamotrigine use hit by rash reports. *Lancet* 1997; 349: 1080.
39. Besag F, McShane T, Neville B, Robinson R. Factors associated with serious skin reactions in children aged 12 years and under taking lamotrigine. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 68–69.
40. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatr Anaesthesia* 1998; 8: 491–499.

MUDr. Petra Langerová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
petra.langerova@fnol.cz