

Výskyt off-label a unlicensed preskripce u dětí

Petra Langerová¹, Jiří Vrtal¹, Jana Fürstová²

¹Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

²Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky, Přírodovědecká fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Řada běžných léčiv není registrována pro použití u dětí nebo je jejich předpis pro děti omezen určitým věkem. Proto jsou někdy předepisována tzv. *unlicensed* (vůbec neregistrovaná pro děti) nebo *off-label* způsobem (mladším dětem, než pro které je lék registrován). V naší práci byl vyhodnocován výskyt tohoto typu preskripce u hromadně vyráběných léčivých přípravků předepsaných na Dětské klinice FN Olomouc v období 3 měsíců. Celkem bylo vyhodnoceno 4 174 předpisů pro 2 100 dětí. Předpis léčiv *unlicensed* nebo *off-label* způsobem byl zjištěn v 8,62 % z celkového počtu předpisů. Recepty na léky neregistrované pro pediatrickou populaci se vyskytovaly významně častěji u chlapců než u dívek. Statisticky významně častěji se vyskytoval předpis neregistrovaných léčiv ve skupině dětí školního věku. *Unlicensed* způsobem byly nejčastěji předepisovány ACE-inhibitory, *off-label* pak antihistaminika a bronchodilatancia.

Klíčová slova: *off-label*, *unlicensed*, léčiva, děti, pediatrie, předpisy, nemocnice.

Unlicensed and off-label drug use in children

Many common drugs have not been registered for use in children or their prescription for children is limited to a certain age. Therefore, they are sometimes prescribed as unlicensed (drugs unregistered for children) or off-label (prescribed for children younger than those for whom the drug is registered). In this study, we evaluated the incidence of this type of prescription for medicinal products prescribed by the Department of Pediatrics, University Hospital Olomouc in a period of 3 months. A total of 4,174 prescriptions for 2,100 children were evaluated. Unlicensed or off-label drugs were found in 8.62 % of prescriptions. Unlicensed prescriptions were significantly more common in boys than in girls. The prescription of unlicensed drugs was significantly more frequent in school age children than in any other age group. The most commonly prescribed unlicensed drugs were ACE inhibitors; among off-label drugs, antihistamines and bronchodilators were most frequently prescribed.

Key words: off-label, unlicensed, drugs, children, pediatrics, prescriptions, hospital.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(4): 161–165

Úvod

Řada léčiv, která je dnes běžně podávána dětem a dospívajícím, nebyla adekvátně testována pro použití v pediatrických indikacích. Důvodem je skutečnost, že provádění klinických studií v dětské populaci je náročnější než u dospělých. Počty subjektů vhodných pro zařazení do klinického hodnocení jsou často velmi malé. Také získání informovaného souhlasu bývá obtížnější, neboť o účasti na klinickém hodnocení rozhodují rodiče nebo zákonní zástupci dítěte, a ti jsou z pochopitelných důvodů opatrní.

Využitím výsledků klinických studií se podstatně zlepšuje kvalita zdravotní péče, jak se ukázalo například u akutní lymfoblastické leukemie, kde

pětileté přežívání dětí s touto diagnózou stoupl počátkem 90. let 20. století z 25 % na více než 70 % (1). Přesto rodiče ale i lékaři mnohdy preferují standardní terapii na úkor účasti dítěte v klinické studii. Řada užitečných léčiv je tak do pediatrické praxe zaváděna se zpožděním. Na druhou stranu dochází i k situacím, kdy neefektivní nebo dokonce nedoporučené intervence jsou u dětí používány ještě před tím, než jsou k dispozici dostatečně kvalitní výsledky jejich klinického hodnocení (2).

Vzhledem k omezenému množství validních dat získaných přímo z dětské populace jsou pediatrii nuceni vycházet z výsledků klinických studií u dospělých. Tato interpolace není vždy vhodná, protože u dětí může být spektrum ne-

mocí i jejich průběh odlišné. Také léčiva samotná mohou mít v dětském organizmu odlišnou farmakokinetiku nebo farmakodynamiku, což může vést k neočekávané odpovědi na léčbu. Terapie neschválenými léčivy přináší vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků a také možnost předávkování nebo poddávkování (3, 4, 5).

Off-label a unlicensed předepisování léčiv

V anglicky psané odborné literatuře jsou pro výše zmíněné způsoby použití léčiv nejčastěji užívány termíny „*unlicensed*“ a „*off-label*“. Definice těchto pojmů vychází z práce Turnera a kol. (6). Pokud jsou dětem podávána léčiva, která

Tabulka 1. Demografická data vyhodnoceného souboru pacientů

Věkové kategorie	Věk	Počet dětí	Počet předpisů	Počet předpisů na dítě	Počet dívek	Počet předpisů u dívek	Počet chlapců	Počet předpisů u chlapců
Novorozenci	0–28 dnů	7	9	1,29	4	4	3	5
Kojenci	29–364 dnů	142	238	1,68	66	112	76	126
Batolata	od 1. do 3. narozenin	289	499	1,73	167	275	122	224
Předškoláci	ode dne 3. narozenin (včetně) do 6. narozenin	536	1 073	2,00	410	838	126	235
Časný školní věk	ode dne 6. narozenin (včetně) do 11. narozenin	624	1 245	1,20	483	960	141	285
Školní věk	11–15 let	502	1 110	2,21	231	527	271	583
Celkem	0–15 let	2 100	4 174	1,99	1 361	2 716	739	1 458

Tabulka 2. Počty *unlicensed* a *off-label* předpisů v jednotlivých věkových skupinách

Věková skupina	Předpisů celkem	Předpisy na léčiva neregistrovaná pro děti do 15 let (<i>unlicensed</i>)	Předpisy na léčiva neregistrovaná pro věk pacienta (<i>off-label</i>)
Novorozenci	9	0	2
Kojenci	238	0	29
Batolata	499	0	65
Předškoláci	1 073	7	150
Časný školní věk	1 245	10	69
Školní věk	1 110	30	45
Celkem	4 174	47	360

pro použití u nich nejsou vůbec registrována, zažitý anglický termín je „*unlicensed*“. Český termín se v literatuře nevyskytuje. Výraz „neregistrované léčivo“ je obvykle užíván pro situaci úplného chybění registrace v dané zemi. Nejpřesněji termín vystihuje opis překladu – „léky neregistrované pro použití u dětí“. *Unlicensed* léky nemají doporučené dávkování pro dětský věk a specifika farmakodynamiky, farmakokinetiky nebo nežádoucích účinků v dětském věku u nich nejsou dostatečně prostudována. Navíc obvykle nejsou dostupné v lékových formách a dávkách vhodných pro děti a k usnadnění polknutí a umožnění podání správné dávky musí být často upravovány.

„*Off-label*“ léky jsou takové, které se u dětí používají jinak než schváleným způsobem. Jsou předepisovány dětem v jiné dávce nebo pro jiné indikace, než jaké jsou uvedeny v registrační dokumentaci. Může se jednat i o odlišnou cestu podání nebo o podávání jiné věkové skupině dětí, než pro jakou je lék schválen (5, 6).

Zatímco ve světě byla provedena řada studií zkoumajících četnost předpisu léčiv mimo schválené indikace u dětí, pro Českou republiku taková data chybí. Cílem naší práce bylo zhodnotit aktuální stav tohoto typu preskripce na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc a porovnat jej s dostupnými výsledky z jiných zemí.

Metodika

Tato práce hodnotila výskyt *unlicensed* a *off-label* předpisu léčiv na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc. Do sledovaného souboru byly zařazeny všechny předpisy receptů na tomto pracovišti v období leden až březen 2012 pacientům do 15 let věku. Do souboru nebyly zahrnuty předpisy z novorozeneckého oddělení, protože ve FN Olomouc je toto oddělení samostatné. Nicméně i na Dětské klinice bývají vyšetřováni a hospitalizováni novorozenci. Celkový počet preskripcí na HVLP (hromadně vyráběné léčivé přípravky) činil za sledované čtvrtletí 4 174 položek u 2 100 dětí. Předpisy na IPLP (individuálně připravované léčivé přípravky) nebyly hodnoceny, jelikož všechna individuálně připravovaná (tzv. magistraliter) léčiva jsou *unlicensed* už ze své definice.

Podle Souhrnu údajů o přípravku (SPC – Summary of Product Characteristics), dostupných v programu AISLP (verze 2012.1), jsme vyhodnocovali výskyt předpisů na léčiva, která byla předepsána *unlicensed* způsobem, tedy taková, která pro děti nejsou vůbec registrována. Dále jsme sledovali předpis *off-label* způsobem, ovšem pouze vzhledem k věku pacienta, tedy léčiva předepsaná dětem mladšího věku, než pro který jsou schválena. Vyhodnotili jsme demografická data

souboru, výskyt sledovaných způsobů předpisu a nejčastěji takto předepisované léčivé látky a skupiny léčiv podle platné ATC klasifikace. Statisticky jsme testovali skupiny, u kterých byl nejvyšší výskyt *off-label* a *unlicensed* způsobu preskripce.

Ke zpracování dat byly použity jak metody popisné statistiky, tak standardní testování hypotéz. K porovnání jednotlivých dvojic nezávislých kategoriálních proměnných byly použity chí-kvadrát testy dobré shody a byly provedeny testy homogenity v kontingenčních tabulkách. Všechny analýzy byly provedeny na hladině spolehlivosti 95 %.

Výsledky

Demografická data a počty předpisů pro jednotlivé věkové skupiny pacientů jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2. Výskyt *unlicensed* a *off-label* preskripce shrnuje tabulka 2 a grafy 1 a 2. Ve sledovaném souboru jsme zaznamenali 47 (1,13 %) předpisů *unlicensed* způsobem. *Off-label* předpisů s ohledem na věk pacienta bylo za sledované období zaznamenáno celkem 360 (8,62 % z celkového počtu 4 174 předpisů). Nejčastěji takto předepsaná léčiva jsou uvedena v tabulkách 3 a 4.

Z léčiv, která nejsou vůbec registrována pro použití u dětí (*unlicensed*), byly předepisovány především ACE-inhibitory ramipril a enalapril, u kterých je v SPC přípravku uvedeno, že „bezpečnost a účinnost použití ramiprilu u dětí nebyla zatím stanovena“. Dále můžeme zmínit například centrální myorelaxans tolperison, u kterého je v Souhrnu údajů o přípravku uvedeno mezi relativními kontraindikacemi podání dětem a mladistvým.

Off-label způsobem byla předepisována především antihistaminika (v 77 případech), nejčastěji se jednalo o desloratadin. Tento způsob předpisu byl častý i u léčiv určených k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích

Tabulka 3. Nejčastěji *unlicensed* předepsaná léčiva

Generický název	Kód SÚKL	Výrobní název	Doplňek	Počet předpisů	Počet pacientů	Indikace v SPC
transferendi factor suillus	0087299	IMUNOR	POR LYO 4X10MG	6	5	od 18 let
cyproteron	0003783	ANDROCUR-50	POR TBL NOB 50X50MG	3	3	od 18 let
ramipril	0056977	TRITACE 2,5 MG	POR TBL NOB 30X2.5MG	2	2	od 18 let
ramipril	0056978	TRITACE 2,5 MG	POR TBL NOB 50X2.5MG	2	2	od 18 let
ramipril	0056974	TRITACE 1,25 MG	POR TBL NOB 50X1.25MG	2	2	od 18 let
ramipril	0023958	AMPRIAN 2,5	POR TBL NOB 30X2.5MG	2	1	od 18 let
enalapril	0115479	APO-ENALAPRIL 5 MG	POR TBL NOB 100X5MG	2	2	od 18 let
tolperison	0057525	MYDOCALM 150 MG	POR TBL FLM 30X150MG	2	2	od 18 let
atenolol	0065388	TENORMIN 50	POR TBL FLM 28X50MG	2	1	od 18 let
ramipril	0056982	TRITACE 5 MG	POR TBL NOB 50X5MG	2	2	od 18 let

POR LYO – lyofilizovaný roztok pro perorální použití; POR TBL NOB – tablety; POR TBL FLM – potahované tablety

Tabulka 4. Nejčastěji *off-label* předepsaná léčiva

Generický název	Kód SÚKL	Název přípravku	Doplňek	Počet předpisů	Počet pacientů	Indikace v SPC
salbutamol	0031934	VENTOLIN INHALER N	INH SUS PSS 200X100RG	34	33	od 4 let
desloratadin	0028834	AERIUS 2,5 MG	POR TBL DIS 90X2.5MG	19	19	od 6 let
mometason	0016457	NASONEX	NAS SPR SUS 140X50RG	15	15	od 6 let
desloratadin	0027899	AERIUS 5 MG	POR TBL FLM 90X5MG	11	11	od 12 let
klaritromycin	0075490	KLACID 250	POR TBL FLM 14X250MG	16	14	od 12 let
flutikason-fuorát	0029816	AVAMYS	NAS SPR SUS 120X27.5RG	11	10	od 6 let
kodein	0056992	CODEIN SLOVAKOFARMA 15	POR TBL NOB 10X15MG	8	7	od 12 let
promethazin	0122197	PROTHAZIN	POR TBL FLM 20X25MG	8	8	od 10 let
montelukast	0125133	SINGULAIR 5 JUNIOR	POR TBL MND 98X5MG	7	7	od 6 let
fenoxymethylpenicilin	0045996	OSPEN 500	POR TBL FLM 30X500KU	7	7	od 6 let
desloratadin	0026330	AERIUS 5 MG	POR TBL FLM 50X5MG	7	7	od 12 let

INH SUS PSS – suspenze k inhalaci v tlakovém obalu; POR TBL DIS – tablety dispergovatelné v ústech; NAS SPR SUS – nosní sprej, suspenze; POR TBL FLM – potahované tablety; POR TBL NOB – tablety; POR TBL MND – žvýkácké tablety

cest (celkem 69 předpisů), například u salbutamolu. V několika případech byl také předepsán antagonist leukotrienových receptorů montelukast ve formě potahovaných tablet, přičemž dle SPC přípravku jsou „pro pediatrické pacienty ve věku 6 až 14 let k dispozici žvýkácké tablety“.

Off-label způsobem byla relativně často předepisována i antibiotika. Všechna předepsaná antibiotika byla pro děti registrována, tedy žádné z nich nebylo předepsáno *unlicensed* způsobem. Ve 43 případech nebylo antibiotikum registrováno pro věk dítěte v době vystavení receptu (jednalo se celkem o 38 pacientů). Nejčastěji se jednalo o předpis tabletové formy klaritromycinu (Klacid 250[®] a Klacid 500[®]). Dle SPC těchto přípravků nebylo použito tabletové formy klaritromycinu u dětí do 12 let věku studováno, a proto by děti do 12 let měly užívat pediatrickou lékovou formu klaritromycinu – perorální suspenzi. Jinou předepsanou formou tohoto antibiotika je intravenózní přípravek Klacid 125 mg/5ml[®], který je registrován pro děti od 6 měsíců věku. Ve 4 případech (u 4 dětí) byl předepsán pacientům mladším. Další takto předepsaná antibiotika byly přípravky Ospen 500[®] a Ospen 400[®] (fenoxymethylpenicilin), Zinnat 125 mg[®] (cefuroxim-axetil), Sumetrolim[®] (kotrimoxazol) a Bramitob[®] (tobramycin).

Dále byla *off-label* způsobem předepisována nosní léčiva, zejména flutikason-fuorát a mometason (31 předpisů), antiepileptika, především karbamazepin a kyselina valproová (16 předpisů), léčiva proti nachlazení a kašli (například kodein) a další.

Byl shledán statisticky významný rozdíl ($p = 0,034$) mezi pohlavími v četnosti předpisů léků vůbec pro děti neregistrovaných (*unlicensed*). Recepty na tyto léky předepsané chlapcům se vyskytovaly statisticky významně častěji než recepty vydané dívkám (1,7%, resp. 1,0% preskripce). V případě léků registrovaných – ale ne pro děti daného věku (*off-label*) byl shledán opačný trend v rozdílu mezi pohlavími ($p = 0,088$). Častější byly v tomto případě recepty pro dívky. U receptů pro chlapce se léky neregistrované pro danou věkovou skupinu vyskytovaly v 7,6% případů, zatímco u dívek v 9,2% případů.

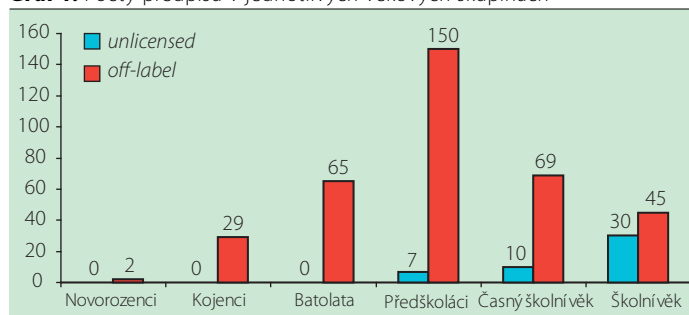
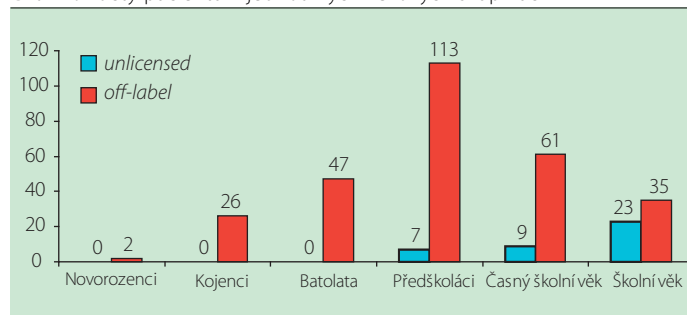
V případě léků neregistrovaných pro děti vůbec (*unlicensed*) byl statisticky významný rozdíl mezi skupinou dětí školního věku (11–15 let) a ostatními věkovými skupinami ($p < 0,0001$). Neregistrované léky se vyskytovaly ve skupině školních dětí v 3,1% případů, zatímco u všech ostatních věkových skupin u méně než 1,0% případů. *Off-label* předpisy léků jsou také statisticky významně nehomogenně rozděleny mezi jednotlivé věkové skupiny ($p < 0,0001$). Nejčastěji

se tyto předpisy léků vyskytovaly ve věkové skupině novorozenců (22,2%), ale vzhledem k malému počtu pacientů v této věkové skupině nelze učinit validní závěry z tohoto výsledku. Zvýšený výskyt léků neregistrovaných pro daný věk je ve skupinách kojenců (12,2%), batolat (13,0%) a předškolních dětí (14,0%). Ve zbývajících dvou skupinách (dětí časného školního a školního věku) se neregistrované léky objevovaly v cca 5% případů. Statisticky významný rozdíl byl také shledán mezi výskytem *unlicensed* preskripce v jednotlivých předepisovaných lékových skupinách ($p < 0,0001$). Nejčastěji se tento předpis vyskytoval u následujících ATC skupin:

- C09 – léčiva ovlivňující renin-angiotensinový systém 32,1% (18 neregistrovaných případů z celkem 56 předpisů na tato léčiva),
- L03 – imunostimulancia 30,0% (6 případů z 20),
- M03 – myorelaxancia 27,3% (3 případy z 11),
- G03 – pohlavní hormony a modulátory genitálního systému 33,3% (3 případy z 9),
- C07 – beta-blokátory 50,0% (3 případy z 6).

Diskuze

Při porovnávání výsledků prací zabývajících se *off-label* a *unlicensed* preskripcí nacházíme nejednotnost v použitých definicích podání či předpisu léčiv mimo schválené indikace.

Graf 1. Počty předpisů v jednotlivých věkových skupinách**Graf 2.** Počty pacientů v jednotlivých věkových skupinách

Některé studie hodnotí pouze samotné použití léků neregistrovaných pro děti, jiné posuzují také použité dávkování, respektování kontraindikací apod. V posledních deseti letech bylo publikováno množství studií, které se věnují výše uvedené problematice. Dvě nejvýznamnější shrnutí dosud známých poznatků obsahují práce Pandolfiniho (4) a Lindell-Osuagwuho (8).

Pandolfini a spolupracovníci ve své práci shrnuli výsledky 30 studií s pediatrickými pacienty publikovaných mezi lety 1985–2004. Počet subjektů se v nich pohyboval od pouhých 40 až do 455 661; většina studií byla prospektivních. Podíl *off-label* nebo *unlicensed* použití léčiv se pohyboval mezi 11–80 % a byl nepřímo úměrný věku dětí. Nejčastěji se jednalo o podání paracetamolu, salbutamolu a amoxicilinu. Hlavním důvodem *unlicensed* nebo *off-label* podání či předpisu bylo použití léčiva u jiné věkové kategorie, než pro kterou je lék registrován. *Off-label* nebo *unlicensed* použití léků bylo zaznamenáváno častěji na novorozeneckých než na pediatrických odděleních, a spíše za hospitalizace než v ambulantní péči (4).

Přehled studií publikovaných v letech 1997–2007 zpracovali ve své práci Lindell-Osuagwu a spol. (8). Výsledky jednotlivých studií z různých zemí se značně lišily. Délka sledování se pohybovala mezi 4 týdny a 2 lety. Většina z nich byla prospektivních ($n = 19$) a více než polovina zahrnovala minimálně 100 dětí. Z celkového počtu 24 studií v pěti nebylo vyhodnoceno procento pacientů, kteří obdrželi *off-label* nebo *unlicensed* lék. Podíl dětí užívajících minimálně jeden lék z těchto skupin se ve zbylých 19 studiích pohyboval mezi 36 a 100 %.

Hsien a spol. v roce 2008 publikovali prospektivní observační studii zahrnující 417 pacientů na pediatrickém oddělení v Düsseldorfu. Analyzovali 1 812 ordinací 211 různých léčiv. Posuzovali „*off-label*“ preskripci, přičemž tento termín zahrnoval i *unlicensed* předpisy. Hodnotili i podíl jednotlivých lékových skupin. V 60 % neregistrovaných preskripcí se jednalo o léky kardiovaskulárních onemocnění (9). Tento poznatek koreluje s poměrně vysokým procentem *unlicensed* předpisů v naší práci u ACE inhibitorů a beta-blokátorů.

Ve většině publikovaných prací je posuzována závislost *off-label* a *unlicensed* předpisu na věku pacientů. V novorozeneckém období je tento typ předpisu obvykle zaznamenáván nejčastěji. V naší studii výskyt obou způsobů preskripce koreluje s počtem probandů v jednotlivých věkových skupinách. *Unlicensed* předpis byl nejčastější u dětí školního věku. V této skupině je

zároveň nejvyšší počet předpisů na jednotlivého pacienta (2,21 %). *Off-label* předpis byl pozorován nejčastěji u dětí předškolního věku, tedy dětí ve věku 3–6 let. U novorozenců byl výskyt *off-label* preskripce relativně častý, avšak malý počet těchto dětí v souboru neumožňuje učinit definitivní závěr.

Je s podivem, že žádná z dostupných prací se nezabývá závislostí výskytu používání léků mimo schválené indikace na pohlaví. V naší studii bylo zjištěno, že *unlicensed* předpis se vyskytoval statisticky významně častěji u chlapců než u dívek. Pravděpodobným vysvětlením tohoto rozdílu je vyšší výskyt předpisů na kardiovaskulární léky (především ACE inhibitorů) u chlapců.

Předpis léčiv, která vůbec nejsou registrována pro děti (*unlicensed*) se velmi často vyskytoval ve skupině ACE inhibitorů. Jednalo se o ramipril a enalapril, které byly předepsány 13 pacientům. Tento poznatek dokládá, že potřeba ACE inhibitorů není u dětí zanedbatelná a bylo by vhodné jejich indikace rozšířit i na pediatrickou populaci.

Ve skupině dětí léčených ACE inhibitory bylo 10 chlapců a jen 3 dívky, což zřejmě ovlivnilo i celkovou četnost *unlicensed* předpisu ve vztahu k pohlaví. Důvodem jejich předpisu byla ve většině případů sekundární hypertenze, nejčastěji renálního původu. V několika případech se jednalo o pacienty s polycystickým onemocněním ledvin. Tato choroba je autozomálně dědičná a literatura neuvádí vazbu na určité pohlaví. Pouze u dvou pacientů se jednalo o hypertenzi esenciální. Intersexuální rozdíl v předpisu antihypertenziv mohou vysvětlit výsledky národní studie na toto téma. Hodnoty krevního tlaku u dětí a mladistvých z 6 krajů ČR byly hodnoceny v letech 2000–2002; celkem u 23 276 jedinců ve věku 1–18 roků (10 564 chlapců a 12 712 dívek). Do 11 let věku nebyly v souboru zjištěny významné pohlavní rozdíly, avšak po 11. roce věku měli chlapci významně vyšší průměrný krevní tlak než dívky ($p < 0,01$) (10).

Co se týče použití léků u dětí mladších, než pro které jsou registrovány (*off-label*), nejvíce zjištěných případů je u dětí ve věku 3–6 let, pravděpodobně proto, že mnoho léčiv má ve svém SPC uvedeno doporučené dávkování až od 6 let. Z příkladů uvedených v tabulce 5 je zřejmé, že většina těchto léčiv je u dětí předepisována na respirační onemocnění; ať už se jedná o choroby infekční (akutní bronchitida) nebo alergické. Toto zjištění koreluje se známým vysokým výskytem respiračních a alergických chorob u dětí (11). Zejména antihistaminika patří mezi nejčastěji předepisovaná léčiva v pediatrii.

První generace nebyla u dětí nikdy adekvátně klinicky testována, a přesto se u nich relativně běžně používá. O používání antihistaminik druhé generace u dětí existuje řada prací (12), pro nejmladší věkové skupiny dětí jsou k dispozici přípravky v tekutých lékových formách, které by měly být u nich preferovány.

Vůbec nejčastěji *off-label* předepisovaným léčivem v našem souboru byl Ventolin Inhaler N® (salbutamol), který má v SPC doporučené dávkování až od 4 let, a proto má jeho předpis mladším dětem také charakter *off-label*. Salbutamol byl nejčastěji *off-label* předepisovaným léčivem také v některých dalších studiích (13). Pro mladší děti je u nás registrován pouze přípravek v perorálním sirupu. Použití inhalační lékové formy (obvykle s pomocí spaceru) však může být u některých dětí nezbytné.

Závěrem lze konstatovat, že předpis léčiv neregistrovaným způsobem je u nás poměrně nízký; představuje pouze 8,62 % ze všech preskripcí. Přesto je zjevné, že existují léky, u kterých by bylo vhodné rozšíření registrace na dětské pacienty obecně, respektive o mladší skupiny dětí. Nezbytným se jeví provádění doplňujících klinických studií právě na pediatrické populaci. Hlavním cílem je neochudit tuto populaci o potenciálně efektivní farmakoterapii a zároveň děti nevystavovat zbytečným rizikům souvisejícím s nedostatečně ověřenou terapií. V mnoha pracích na toto téma se uvádí, že bude nutné upravit legislativu a stanovit cíle v provádění klinických studií na dětské populaci, a to od těch nejrizikovějších, nezralých novorozenců, až po adolescenty (14). Výrobci léčiv by měli být více motivováni k vývoji léčiv v lékových formách vhodných pro děti (5, 15).

Zpracováno s podporou grantu IGA UPOL, 2012_LF_004 a GAČR 303/09/H048.

Literatura

1. Chessels JM. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: present issues and future prospects. *Blood Rev* 1992; 6: 193–203.
2. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA*. 2003; 290(7): 905–911.
3. Caldwell PH, Murphy SB, Butow PN, Craig JC. Clinical trials in children. *Lancet*. 2004; 364(9436): 803–811.
4. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005; 164(9): 552–558.
5. Langerová P, Urbánek K. Používání léků mimo schválené indikace v pediatrii. *Čes-slov Pediatr* 2011; 66(6): 380–386.
6. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316(7128): 343–345.
7. Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC, Van Rijn PC, Van der Werff D, Lie-A-Huen L, Offringa M. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Paediatr Anaesth*. 2011; 21(3): 183–189.

8. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34(3): 277–287.
9. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Läer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm Sci.* 2008; 30(5): 497–502.
10. Adámková V, a kol. Hypertenze u dětí a mladistvých (Abstrakt). Sborník abstrakt, 26. pracovní dny dětské nefrologie v Českém Krumlově 21.–22. října 2005.
11. Fišerová H. Akutní a recidivující respirační onemocnění u dětí. *Pediatr. pro Praxi* 2008; 9(1): 25–31.
12. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, Dávila I, Bartra J, Mullol J, Valero A. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17(Suppl 2): 28–40.
13. Khmour MR, Hallak HO, Alayasa KS, AlShahed QN, Hawwa AF, McElnay JC. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. *Int J Clin Pharm.* 2011; 33(4): 650–655.
14. Strnadová V. O čem se diskutuje v oblasti klinických studií. *Klin Farmakol Farm* 2007; 21(3–4): 119–121.
15. European Medicines Agency. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. Doc. Ref: EMEA/17967/04 Rev 1, London 2007.

Článek přijat redakcí: 29. 10. 2012

Článek přijat k publikaci: 13. 11. 2012

MUDr. Petra Langerová

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc

petra.langerova@fnol.cz
