

ní maximální plazmatické koncentrace ( $T_{max}$ ) podobné jako u dospělých, obvykle mezi 1–3 hodinami. Biologická dostupnost se však může lišit. Například u omeprazolu se biologická dostupnost po opakovaném podávání zvyšuje, což je pravděpodobně způsobeno snížením first-pass efektu v játrech a redukcí systémové clearance. U nejmenších dětí může být absorpce ovlivněna pomalejším vyprazdňováním žaludku a vyšším pH v žaludku (7, 8, 9, 10).

**Distribuce** – po absorpci se PPI silně vážou na plazmatické bílkoviny (přes 95 %). Distribuční objem se u dětí zdá být mírně vyšší než u dospělých, což může souviset s odlišným poměrem tělesného tuku a vody. PPI se selektivně koncentrují v kyselém prostředí parietálních buněk žaludeční sliznice, kde jsou aktivovány a inhibují protonovou pumpu (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázu) (7, 8, 9, 10).

**Metabolismus** PPI probíhá primárně v játrech prostřednictvím izoenzymů cytochromu P450, zejména CYP2C19 a v menší míře CYP3A4, který je relativně vyšší již u novorozenců (7, 8, 9, 10). Aktivita těchto enzymů se v průběhu dětství vyvíjí. U novorozenců a kojenců do 6 měsíců je aktivita CYP2C19 výrazně snižena, což vede k pomalejšímu metabolismu a prodloužené expozici léčiva. Naopak u starších dětí (přibližně od 1 do 6 let) je clearance omeprazolu, lansoprazolu a pantoprazolu vyšší než u dospělých (blíže viz tabulka 2) (7, 8, 12). To je dáno vyšší metabolickou kapacitou jater

v tomto věku, což může vysvětlovat potřebu podávání vyšších dávek na kilogram tělesné hmotnosti k dosažení srovnatelného terapeutického účinku (7, 8).

**Polymorfismus enzymu CYP2C19** významně ovlivňuje účinnost PPI, přičemž míra tohoto vlivu se mezi jednotlivými léčivy liší. Největší rozdíl expozice mezi pomalými metabolizátory (PM, poor metabolizers) a rychlými metabolizátory (EM, extensive metabolizers) vykazuje pantoprazol, u něhož je plocha pod křivkou (AUC, area under the concentration-time curve) u PM přibližně desetkrát vyšší. Významný vliv je pozorován také u omeprazolu a esomeprazolu (≈6–10× rozdíl AUC), zatímco lansoprazol je ovlivněn středně (≈4–5×). Naproti tomu rabeprazol je metabolismem CYP2C19 ovlivněn minimálně (≈2× rozdíl AUC), což z něj činí vhodnější volbu u pacientů s polymorfismem CYP2C19. Pro určení genetických variant CYP2C19 a vhodnosti dávkování PPI je k dispozici genetické vyšetření, které pomáhá personalizovat léčbu. Vyšetření se provádí z periferní krve nebo stěru z bukalní sliznice. Finanční náklady se pohybují v řádu několika tisíc korun (7, 8, 9, 10).

**Klinické implikace:**

- Esomeprazol je jediným PPI schváleným pro léčbu erozivní ezofagitidy u kojenců < 1 rok.

- Omeprazol a esomeprazol nezlepšují symptomy GERD u kojenců.
- Rabeprazol by mohl být preferován u pacientů se známým CYP2C19 polymorfismem kvůli menší variabilitě.
- U pacientů s nedostatečnou odpovědí na standardní dávkování je důležité zvážit genotypizaci CYP2C19.

**Eliminace** – metabolity PPI jsou vylučovány převážně močí. Eliminační poločas ( $T_{1/2}$ ) je u dětí, podobně jako u dospělých, krátký, obvykle kolem jedné hodiny. Navzdory krátkému plazmatickému poločasu je farmakodynamický účinek (inhibice sekrece kyseliny) mnohem delší (více než 24 hodin) díky ireverzibilní vazbě na protonovou pumpu. Obnova sekrece kyseliny závisí na syntéze nových molekul pumpy, což trvá přibližně 48–50 hodin (7, 8). Níže uvedená tabulka 2 shrnuje změny clearance a biologické dostupnosti. Tabulka 3 shrnuje klíčové farmakokinetické a farmakodynamické parametry jednotlivých PPI.

**Indikace a dávkování PPI u dětí**

Účinnost PPI v léčbě GERD byla prokázána řadou randomizovaných kontrolovaných studií, a to zejména u dětí nad 1 rok věku (5, 13, 14, 15). Dle posledních doporučení Evropské a Severoamerické společnosti dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy z roku 2018 jsou PPI lékem volby u kojenců

**Tab. 2.** Změny clearance a biologické dostupnosti vybraných PPI v pediatrické populaci ve srovnání s dospělými (dle 7, 8)

Věková skupina	Omeprazol CL/F (ml/min/kg)	Lansoprazol CL/F (ml/min/kg)	Pantoprazol CL/F (ml/min/kg)	Poznámka
Novorozenci (< 7 dní)	1,5–2,5	1,0–2,0	0,8–1,5	Nízká aktivita CYP2C19, vysoká AUC
Kojenci (1–3 měsíce)	2,5–4,0	2,0–3,5	1,5–2,5	Zvyšující se ontogeneze CYP2C19
Kojenci (4–12 měsíců)	4,0–6,0	3,5–5,5	2,5–4,0	Pokračující zvyšování aktivity
Malé děti (1–5 let)	5,5–8,0	5,0–7,5	3,5–5,5	Vyšší clearance na kg vs. dospělí
Starší děti (6–12 let)	6,0–8,5	5,5–8,0	4,0–6,0	Přibližování se dospělým parametrům
Adolescenti (13–17 let)	6,5–8,0	5,5–7,5	4,0–5,5	Podobné dospělým
Dospělí	5,5–7,5	4,5–6,5	3,5–5,0	Referenční hodnoty

CL – clearance, F – biologická dostupnost

**Tab. 3.** Farmakokinetické a farmakodynamické parametry jednotlivých PPI (dle 7, 8, 9, 10)

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Primární metabolizace	CYP2C19 (80 %), CYP3A4 (20 %)	CYP2C19 (primárně)	CYP3A4 (primárně), CYP2C19	CYP2C19, CYP3A4	CYP3A4 (primárně)
Vliv polymorfismu CYP2C19	Vysoký	Vysoký	Nižší	Střední	Nižší
Biologická dostupnost	30–40 % (zvyšuje se s opakovaným podáním)	50–60 % (vyšší než omeprazol)	80–90 %	~77 %	~52 %
Plazmatický poločas	0,5–1 h	1–1,5 h	1–2 h	1 h	1–2 h
Doba do dosažení C <sub>max</sub>	0,5–3,5 h	1–2 h	1,5–2 h	2–3 h	2–3 h
Vazba na plazmatické proteiny	~95 %	~97 %	~97 %	~98 %	~96–98 %
Vliv potravy	Snižuje absorpci	Snižuje absorpci	Snižuje absorpci	Minimální vliv	Minimální vliv