

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA  
Ústav farmakologie

MUDr. Petra Langerová

## **KLINICKÁ FARMAKOLOGIE DĚTSKÉHO VĚKU**

Dizertační práce

Školitel: Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Olomouc 2014

PALACKÝ UNIVERSITY IN OLOMOUC  
FACULTY OF MEDICINE AND DENTISTRY

Department of pharmacology

MUDr. Petra Langerová

## **CLINICAL PHARMACOLOGY OF CHILDHOOD**

Thesis

Supervisor: Doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.

Olomouc 2014

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že předložená práce je původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerou literaturu a další zdroje, ze kterých jsem čerpala, v práci řádně cituji a jsou uvedeny v seznamu literatury.

V Olomouci .....

.....

(podpis)

Beru na vědomí, že tato doktorská práce je majetkem Univerzity Palackého v Olomouci (autorský zákon č. 121/2000 Sb., § 60 odst. 1) a bez jejího souhlasu nesmí být z práce nic publikováno. Souhlasím se zpřístupněním této práce v Univerzitní knihovně Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci .....

.....

(podpis)

Ráda bych poděkovala svému školiteli, doc. MUDr. Karlu Urbánkovi, Ph.D. za všestrannou pomoc, cenné a praktické rady, odborné vedení mé práce a podporu během celého mého postgraduálního studia i při psaní této dizertační práce.

Poděkování rovněž patří panu prof. RNDr. Pavlu Anzenbacherovi, DrSc. za prostor pro tvůrčí práci, důvěru, podporu a odborné a praktické rady, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout. Velice ráda bych také poděkovala všem současným i bývalým kolegům z Ústavu farmakologie LF UP v Olomouci za vytváření příjemného pracovního prostředí. Děkuji také všem spoluautorům svých publikací a v neposlední řadě své rodině a nejbližším za jejich podporu a nesmírnou obětavost.

Tato práce byla podpořena granty GAČR 303/09/H048 a IGA UPOL, 2013\_LF\_007.

# OBSAH

<b>1. ÚVOD .....</b>	<b>8</b>
<b>2. TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>10</b>
2. 1. <i>Specifika farmakokinetiky v dětském věku .....</i>	11
2. 2. <i>Specifika farmakodynamiky v dětském věku .....</i>	21
2. 3. <i>Dávkování léků u dětí.....</i>	23
2. 4. <i>Lékové formy a aplikační cesty léčiv .....</i>	32
2. 5. <i>Nežádoucí účinky léčiv specifické pro dětský věk.....</i>	39
2. 6. <i>Lékové interakce .....</i>	50
2. 7. <i>Používání léčiv mimo schválené indikace.....</i>	51
2. 8. <i>Intoxikace léky u dětí .....</i>	57
<b>3. PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>60</b>
3. 1. <i>Cíl výzkumné práce .....</i>	61
3. 2. <i>Metodika.....</i>	62
<b>4. VÝSLEDKY .....</b>	<b>69</b>
4. 1. <i>Výskyt unlicensed a off-label předpisu léčiv u dětí.....</i>	70
4. 2. <i>Výskyt a závažnost lékových interakcí u dětí.....</i>	74
4. 3. <i>Vyhodnocení nežádoucích účinků léčiv vedoucích k přijetí na dětskou kliniku .....</i>	81
4. 4. <i>Vyhodnocení intoxikací léky u dětí.....</i>	84
<b>5. DISKUSE.....</b>	<b>91</b>
5. 1. <i>Unlicensed a off-label předpis léčiv u dětí.....</i>	92
5. 2. <i>Výskyt a závažnost lékových interakcí u dětí .....</i>	94

5. 3. Nežádoucí účinky léčiv u dětí .....	97
5. 4. Intoxikace léky u dětí .....	100
<b>6. ZÁVĚR .....</b>	<b>104</b>
<b>7. SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ, TABULEK, GRAFŮ A ZKRATEK.....</b>	<b>108</b>
<b>8. LITERATURA .....</b>	<b>112</b>
<b>9. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ .....</b>	<b>128</b>
9. 1. Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF .....	129
9. 2. Původní vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF .....	129
9. 3. Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF .....	129
9. 4. Publikovaná abstrakta .....	130
9. 5. Přednášky přednesené na veřejném odborném fóru .....	131
9. 6. Kapitoly v elektronických učebnicích.....	132

## **1. ÚVOD**



Farmakoterapie v dětském věku má řadu specifíků, na která bychom neměli zapomínat. Bezpečná a efektivní farmakoterapie závisí především na znalosti vhodných léčiv, jejich správného dávkování a na volbě optimální lékové formy.

Většina léčiv je v klinickém hodnocení testována pouze u dospělých osob středního věku a proto jsou u dětí používána „off-label“ nebo „unlicensed“ způsobem. Je však důležité zdůraznit, že takové podávání není synonymem „nesprávného“, a že kvalita terapie nesouvisí nutně s tím, zda je lék pro danou věkovou populaci schválen. Bezpečná a účinná terapie je však odvislá i od znalosti odlišností farmakokinetiky a farmakodynamiky, což může významně ovlivnit její účinek. Důležité je zhodnocení renálních funkcí a s tím související schopnost eliminace léčiv. Stejně tak i řada faktorů ovlivňujících absorpci a metabolismus léčiv je závislá na věku.

Dalším specifíkem je nutnost výběru vhodné lékové formy a výpočet optimální dávky pro dítě. Určení správné dávky je zejména u těch nejmenších mnohem složitější než u dospělých. Významnou úlohu také hraje zhodnocení rizik jednotlivých lékových skupin v dětském věku. Toxicita léčiv může mít v dětství specifický charakter a zejména novorozenci jsou k jejím projevům mnohem náchylnější než jiné věkové kategorie pacientů.

Dobrá znalost nežádoucích účinků léčiv (NÚL) je klíčová pro bezpečnou farmakoterapii v pediatrii. Většina NÚL u dětí je shodná s NÚL u dospělých pacientů, nicméně jsou popsány i syndromy specifické pro dětský věk a NÚL, ke kterým jsou děti náchylnější. Také lékové interakce patří mezi potenciální příčiny NÚL u dětí, avšak studie objasňující jejich výskyt a charakter u dětí téměř úplně chybí.

Další zvláštností je rozdělení dětské populace do samostatných věkových podskupin, ve kterých se volba farmakoterapie může významně lišit. Pro jednotlivé věkové kategorie by měly být dostupné léky, které jsou vyráběny ve vhodné lékové formě a mohou být aplikovány způsobem zajišťujícím optimální compliance, případně alespoň nejmenší možnou traumatizaci nemocného dítěte.

Samostatnou kapitolu tvoří lékové otravy u dětí, které mívají některé typické rysy. Náhody a léčebné omyly jsou obvyklou příčinou otrav dětí do 5 let. U adolescentů jde především o suicidální pokusy.

Všechny tyto skutečnosti je nutno mít na paměti při zahájení farmakoterapie u dětského pacienta.

## **2. TEORETICKÁ ČÁST**

## **2. 1. Specifika farmakokinetiky v dětském věku**

### **2. 1. 1. Úvod**

Jedním z hlavních faktorů komplikujících farmakoterapii u dětí je odlišnost farmakokinetických dějů a jejich změny během vývoje dětského organismu. Výběr správného léčiva je tudíž podmíněn jejich znalostí. Klíčový význam může mít především snížená vazba na bílkoviny plazmy, relativně větší objem extracelulární tekutiny, nezralost enzymatických biotransformačních systémů a ledvin a nedokončený vývoj hematoencefalické bariéry [Yaffe & Aranda, 2011].

### **2. 1. 2. Absorpce**

Je definována jako průnik rozpuštěného léčiva z místa podání do krve (plazmy). Uplatňuje se u všech cest podání s výjimkou intravenózního a intraarteriálního. Řada faktorů ovlivňujících absorpci léčiva je závislá na věku.

Žaludeční pH je u donošeného dítěte při porodu neutrální (6 - 8) a v průběhu následujících 24 - 48 hodin dosáhne hodnot pH dospělého (1 - 3). Potom žaludeční sekrece opět klesá a u novorozence do 1 měsíce života je pH vyšší než 5. Mezi 1. měsícem a 2. rokem života se postupně snižuje k hodnotám pH dospělého [Rodbro et al., 1967]. Ve věku 3 let se produkce kyseliny již vyrovná produkci u dospělých. Tyto změny závislé na věku úzce souvisí s vývojem žaludeční sliznice a relativně alkalické mléko konzumované kojenci dále snižuje žaludeční kyselost [Koren, 1997].

Bylo prokázáno, že tyto změny v žaludečním pH ovlivňují absorpci řady léčiv. Příkladem může být ampicilin, který je labilní v kyselém prostředí, a u novorozenců tudíž dosahuje vyšších koncentrací než u dětí a dospělých [Silvers & Poole, 1973]. Vyšší koncentrace pak mohou vést jak k relativně tak k absolutně nižší eliminaci, jelikož eliminační mechanismy ještě nejsou hotové. Na druhou stranu kyselá léčiva, jako například již nepoužívaná kyselina nalidixová, jsou lépe absorbována ve své neionizované formě. V zásaditém prostředí je větší frakce ionizována a jsou proto u novorozenců hůře absorbována [Koren, 1997].

Vyprazdňování žaludku je u dětí do 6 měsíců výrazně pomalejší než u starších dětí a u dospělých. U dospělých je vyprazdňování žaludku bifazické (rychlá fáze

následovaná exponenciální pomalou fází). U nedonošených novorozenců je žaludeční vyprazdňování pomalé a lineární, což může vést k vyšší absorpci např. penicilinů [Koren, 1997]. Intestinální motilita je u novorozenců také zpomalená. Zatímco donošení novorozenci jsou v těchto funkcích kvalitativně srovnatelní s dospělými, u nezralých je motilita GIT chaotická. Správný vývoj gastrointestinální motility významně podporuje perorální příjem potravy.

Teoreticky by se dalo soudit, že léky, které jsou u dospělých hůře vstřebatelné, by vzhledem k prodlouženému kontaktu s žaludeční sliznicí a pomalému prázdnění žaludku, mohly mít u malých dětí lepší absorpci. Nicméně často se setkáváme spíše s tím, že mají léky u novorozenců zpomalenou a nekompletní absorpci. Až ve 3 měsících věku by měla být absorpce srovnatelná s absorpcí u dospělých [Koren, 1997].

Pankreatické a biliární funkce, bakteriální mikroflóra a aktivita enzymatických transportérů jsou u novorozenců nezralé. Mikroflóra zažívacího traktu kvalitativně odpovídá mikroflóře dospělého člověka teprve ve 4. roce věku.

Všechny tyto odlišnosti mají vliv na absorpci léčiv, a proto je u novorozenců a kojenců třeba počítat se zpožděním nástupu účinku perorálně podávaných léčiv [Alcorn & McNamara, 2003; Anderson, 2010; Eberini, 2008; Yaffe & Aranda, 2011].

U topicky aplikovaných léčiv je třeba brát v potaz menší tloušťku stratum corneum, a to zejména u předčasně narozených dětí [Kearns, 2000]. Viz též kapitola 2.4.6.7. Poměr povrchu těla k váze je u dětí mnohem vyšší než u dospělých, tudíž lokálně aplikovaná léčiva mohou v porovnání s dospělými vykazovat mnohem vyšší absorpci a tím pádem i toxicitu [Amato et al., 1992; West et al., 1981].

### **2. 1. 3. Distribuce**

Distribuce je proces, během kterého dochází k přestupu léčiva z krevního řečiště do tělesných tkání a orgánů. Postnatální změny v tělesné kompozici, odlišnosti ve vazbě na plazmatické proteiny a tkáně a hemodynamické faktory (srdeční výdej, tkáňová perfúze a membránová permeabilita) ovlivňují distribuci léčiv u dětí [Seyberth et al., 2011].

U novorozenců a kojenců je nutno počítat se sníženým množstvím tělesného tuku (15 % tělesné hmotnosti vs. 20 % u dospělého) a svaloviny (o 25 % méně než u dospělého). Dále je potřeba počítat s větším objemem celkové tělesné vody (CTV). Po narození zaujímá CTV 70 - 75 % hmotnosti novorozence v porovnání s dospělým,

u kterého je to jen 50 - 55 %. Také extracelulární komponenta je větší (40 % vs. 20 % u dospělého). Distribuční objem hydrofilních léčiv je zde proto větší. Příkladem může být gentamicin nebo amikacin, které mají u novorozenců větší distribuční objem, a ten má během dětství tendenci se postupně snižovat. Jelikož se aminoglykosidy na plazmatické proteiny váží jen minimálně, bývají tyto odlišnosti vysvětlovány zejména změnami v procentuálním zastoupení tělesné vody [Koren, 1997].

Hodnot dospělého člověka dosahuje distribuční objem přibližně kolem 9. měsíce postnatálního života. Prudký pokles se týká extracelulární tekutiny, která se u donošeného jedince ustaluje kolem 3. měsíce, u nedonošeného asi o 3 měsíce později. Intracelulární tekutina se chová opačně. Její obsah postupně narůstá přibližně do 3. měsíce [Alcorn & McNamara, 2003]. Změny v distribučním objemu jsou pro farmakokinetiku léčiv zásadní, proto je tento parametr součástí vzorců pro přesný výpočet dávkování pro nejmladší děti. Větší distribuční objem u nejmenších dětí znamená, že stejná dávka (vztaženo ke hmotnosti dítěte) může způsobit, že maximální plazmatická koncentrace bude nižší než u dospělého. Nicméně průměrné plazmatické koncentrace v ustáleném stavu jsou na distribučním objemu nezávislé [Koren, 1997].

U novorozenců a kojenců je snižené množství plazmatických vazebných proteinů, což vede k vyšší volné frakci podaných léčiv. Na vyšších hladinách léčiv se podílí také vzestup hladin bilirubinu a volných mastných kyselin po narození [Ehrnebo et al., 1971].

Ačkoli je koncentrace léčiv v určité tkáni výsledkem pasivní difuze po koncentračním spádu, exprese buněčných effluxních transportérů může tento stav změnit. Nejvíce známým a prozkoumaným transportérem je ABCB1 (označovaný též MDR1 nebo dříve označovaný jako P-glykoprotein), schopný exkretovat z buněk léčiva a jiná xenobiotika za fyziologických i patologických podmínek. Tkáně s nejvyšším obsahem ABCB1 jsou enterocyty, buňky renálních tubulů, hepatocyty a např. maligní buňky [Lin & Yamazaki, 2003]. Z hlediska ontogeneze P-glykoproteinu jsou k dispozici pouze omezená data. Studie provedená *post mortem* u novorozenců ve věku 23 - 42 týdnů gestačního věku ukazuje na stejnou lokalizaci, ale na nižší expresi ABCB1 ve srovnání s dospělým [Tsai et al., 2001].

### **2. 1. 4. Metabolismus (biotransformace)**

Metabolismus je souhrn biochemických reakcí, kterými jsou endogenní i exogenní látky přeměňovány na metabolity. Jejich cílem je zbavit tělo exogenních látek a zplodin vlastního metabolismu.

Po narození jsou enzymy metabolizující léčiva nezralé. Naopak u dětí mezi 1. - 6. rokem je enzymatická aktivita relativně vyšší než u dospělých. Clearance léčiv je u této věkové skupiny zvýšená a jejich poločas zkrácený. Adolescenti pak již mají enzymatickou aktivitu stejnou jako dospělí. Zajímavé je, že zvýšený metabolismus v tomto období se u některých léčiv jeví jako protektivní a do jisté míry chrání organismus před jejich toxickými účinky. Částečně lze tento fakt přičíst na vrub faktu, že poměr váhy jater k váze těla je u dětí vyšší, a tudíž i metabolismus je intenzivnější [Murry et al., 1995; Noda et al., 1997]. Příkladem může být paracetamol: děti ve věku 1 - 6 let jsou relativně odolnější k jeho hepatotoxickým účinkům a smrtelné předávkování je u nich poměrně vzácné [Alcorn & McNamara, 2003].

#### **Metabolismus léčiv probíhá ve dvou fázích:**

I. fáze má za cíl přeměnit léčivo na polárnější metabolity schopné eliminace nebo další reakce ve 2. fázi.

II. fáze metabolismu léčiv je fáze konjugační. Metabolity v ní podléhají konjugačním dějům, jejichž výsledkem je relativně polární molekula transportovaná z buňky do extracelulárního prostoru prostřednictvím přenašečových systémů. Následně jsou vylučovány žlučí nebo močí nebo podléhají další metabolické transformaci [Jančová et al., 2010].

#### **2. 1. 4. 1. Enzymy I. fáze metabolismu**

Nejdůležitějšími enzymy první fáze metabolismu xenobiotik jsou bezesporu cytochromy P450 (CYP). Jejich primárním úkolem je nejčastěji hydroxylace substrátů, což vede ke zvýšení jejich rozpustnosti. Tyto enzymy metabolizují více než 50 % používaných humánních léčiv a relativně často může být metabolismus zprostředkovaný těmito enzymy podstatou lékových interakcí [Klingenberg, 1958; Omura & Sato, 1964]. CYP se vyznačují nesmírně širokou substrátovou specificitou a ubikvitární lokalizací [Anzenbacher & Anzenbacherová, 2001]. V prenatálním vývoji dochází k hepatobiliární morfogenezi v prvních 10 týdnech. Hladké endoplazmatické

retikulum, kde se nachází většina CYP, se začíná tvořit po 10. týdnu [Ring et al., 1999].

Mezi nejdůležitější formy CYP, účastníci se přeměny cizorodých látek, patří CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 a u novorozenců a dětí též CYP3A7. Jednotlivé formy se liší svou specificitou k různým substrátům, ale i svým ontogenetickým vývojem.

### ***CYP1A1/2***

U dospělého je CYP1A1 formou extrahepatální a v játrech se vyskytuje jen po indukci, např. zplodinami kouření. Tento CYP je hlavním enzymem zodpovědným za aktivaci polycyklických aromatických uhlovodíků v plicích, což ve svém důsledku vede k tvorbě reaktivních nukleofilních produktů a následné genotoxicitě [Shou et al., 1994]. Strukturou i vlastnostmi velmi podobný CYP1A2 se vyskytuje hlavně v játrech, mezi typické substráty patří theofylin a kofein [Tassaneeyakul et al., 1992]. Tento enzym se vyznačuje interindividuální variabilitou, mající svůj původ zřejmě v ovlivnění AhR receptoru [Ingelman-Sundberg et al., 2007].

Publikace zabývající se přítomností a aktivitou těchto dvou CYP z hlediska ontogeneze ukazují, že forma CYP1A1 je u fetu přítomna v prvním trimestru vývoje [Hakkola et al., 1994; Yang et al., 1995]. Metabolická aktivita formy CYP1A2 je v prenatálním vývoji nedetekovatelná. Při in vitro experimentech byl zjištěn pozvolný nárůst aktivity během ontogeneze. Ve srovnání s aktivitou u dospělého činily tyto hodnoty u novorozence do jednoho měsíce věku kolem 4 - 5 %, u kojenců 1 - 3 měsíců starých 10 - 15 %, u 3 - 12 měsíců starých dětí 20 - 25 % a ve věku 1 - 9 let 50 - 55 % aktivity [Sonnier & Cresteil, 1998]. Odišná situace je u kofeinu a theofylinu. Po narození je aktivita CYP1A2 vůči těmto substrátům také velmi nízká, ale velice rychle dosahuje hodnot jako u dospělého, a to zhruba ve 4. - 5. měsíci po narození. U starších dětí je clearance theofylinu dokonce vyšší než u dospělého [Kraus et al., 1993; Le Guennec & Billon, 1987; Nassif et al., 1981]. Aktivita CYP1A2 je vyšší u dětí konzumujících umělou výživu, což s sebou přináší možnost ovlivnění terapeutických dávek léčiv [Blake et al., 2006].

### ***CYP3A4/5/7***

Cytochrom P450 3A4, a vlastně celá podrodina CYP3A, je ze všech forem CYP v lidských játrech zastoupena nejvíce. Její podíl činí zhruba 35 % obsahu všech

jaterních CYP a podílí se na metabolismu přibližně 52 % léčiv [Guengerich, 2003]. Nejdůležitější formou je CYP3A4, který je společně s CYP3A5 exprimován i extrahepatálně, konkrétně v tenkém střevě. Jejich výskyt v tomto orgánu má klinické důsledky, neboť inhibice intestinálních enzymů léčivy nebo potravou může velmi výrazně zvýšit hladiny podávaných léčiv, např. blokátorů vápníkových kanálů [Gerónimo-Pardo et al., 2005] nebo sildenafilu [Jetter et al., 2005].

Aktivita CYP3A4 je u fetu a novorozenců velice malá, mezi 6. - 12. měsícem věku však exprese CYP3A4 mRNA dosahuje již 50 % hodnot dospělého jedince [de Wildt et al., 1999].

Z hlediska ontogenetického je nutné zmínit formu CYP3A7, jelikož se podílí jednak na tvorbě endogenních substrátů (steroidy, žlučové kyseliny) u fetu a novorozenců, ale i metabolismu xenobiotik. Její exprese začíná 50. - 60. den po početí a již během třetího trimestru postupně klesá. Po porodu se její aktivita vytrácí a funkci přebírá CYP3A4 [Lacroix et al., 1997; Stevens et al., 2003].

### ***CYP2E1***

CYP2E1 je zastoupen v játrech zhruba v 7 % [Shimada et al., 1994] a podílí se na metabolismu cca 75 látek různých struktur. Mezi jeho nejznámější substráty patří ethanol a paracetamol. Právě CYP2E1 je hlavním enzymem zodpovědným za tvorbu reaktivního metabolitu N-acetyl-*p*-benzochinoniminu, který v případě deplece glutathionu irreversibilně poškozuje jaterní tkáň [Bolt et al., 2003].

Expresi tohoto enzymu je u fetu v prvním trimestru nedetekovatelná, minimální expresi lze pozorovat od 2. trimestru [Vieira et al., 1996]. Dle studie Jonshruda a kol. se po narození množství enzymu velice rychle zvyšuje, u novorozenců těsně po narození do 30. dne pozorujeme cca 20 % relativní obsah (měřeno jako pmol enzymu /mg mikrosomálního proteinu), u dětí 31 - 90 dní starých zhruba poloviční. Od 91. dne je relativní obsah srovnatelný s dospělými [Johnsrud et al., 2003].

### ***CYP2D6***

Cytochrom P450 2D6 je enzymem, u kterého je nejvíce patrný vliv genového polymorfismu na jeho aktivitu. Zastoupení alel se velmi liší napříč etnickými skupinami, přičemž nejvyšší výskyt pomalých metabolizátorů byl zaznamenán u kavkazské rasy (cca 7 %) a nejmenší u asijské (cca 1 %). Fenotyp ultrarychlých



metabolizátorů je nejvyšší u obyvatel zemí Perského zálivu, Etiopie a Oceánie. U obyvatel starého kontinentu je nejvyšší výskyt ve Středozeří a nejnižší ve Skandinávii [Ingelman-Sundberg, 2005]. V České republice je výskyt fenotypu pomalých metabolizátorů 6,7 % a ultrarychlých 3,1 % [Buzková et al., 2008].

Genetický polymorfismus u pomalých metabolizátorů má velmi závažné klinické důsledky, např. je to nízká analgetická účinnost tramadolu nebo kodeinu [Armstrong & Cozza, 2003; Stamer & Stüber, 2007]. V roce 2006 byl popsán případ ultrarychlého metabolizátora, kdy u kojící matky s duplikovanou alelou CYP2D6\*2x2 došlo po podání zvýšené dávky kodeinu k otravě kojeného dítěte metabolitem kodeinu - morfinem [Koren, 2006].

Podíl CYP2D6 v játrech dospělého člověka se pohybuje kolem 5 %, přičemž se podílí na metabolismu cca 20 % léčiv. Mezi nejznámější substráty patří kodein, dextromethorfan, atomoxetin, beta-blokátory a antidepresiva [Pelkonen et al., 2008]. Katalytická aktivita CYP2D6 je ve fetálních játrech asi 1 % ve srovnání s aktivitou u dospělého [Jacqz-Aigrain et al., 1993]. Množství enzymu a tedy i jeho metabolická aktivita po narození postupně narůstá, u novorozenců do jednoho měsíce je aktivita zhruba 30 % a u dětí do 5 let zhruba 70 %, ve srovnání s dospělým [Treluyer et al., 1991].

### **Podrodina CYP2C**

Podrodina CYP2C se u člověka sestává ze tří hlavních enzymů, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19. Jejich společný podíl na celkovém obsahu CYP v játrech je zhruba 20 % a stejným dílem se podílejí na biotransformaci používaných farmak [Guengerich, 2003]. CYP2C8 nemá v pediatrické farmakologii zásadní význam. Mnohem důležitější jsou formy CYP2C9 a CYP2C19. Mezi typické substráty CYP2C9 patří ibuprofen, diklofenak a jiná nesteroidní antirevmatika, sartany, S-warfarin. Substráty CYP2C19 jsou např. inhibitory protonové pumpy, citalopram, R-warfarin, fenytoin a propranolol [Flockhart, 2007].

Ontogenetická exprese CYP2C9 a CYP2C19 byla měřena v práci Koukouritakiho a kol. [Koukouritaki et al., 2004]. V jeho *in vitro* studii bylo použito 237 vzorků mikrosomální frakce jater od 8. týdne po početí do 18 let. Množství CYP2C9 dosahovalo v 1. trimestru 1 - 2 % hodnot dospělého, zatímco ve 2. a 3. trimestru 30 %. Ve věku od narození do 5. měsíce věku vykazovalo 51 % vzorků obsah a aktivitu srovnatelnou s dospělými. Od 5. měsíce byly hodnoty plně srovnatelné. CYP2C19

vykazoval v prenatalním vývoji 12 - 15 % hodnot dospělého. Po narození vykazovaly hodnoty lineární nárůst až do věku 10 let, kdy již byly srovnatelné s dospělými jedinci [Koukouritaki et al., 2004].

### ***Flavinové monooxygenázy***

Flavinové monooxygenázy jsou podobně jako CYP mikrosomálními enzymy. Genom člověka obsahuje 5 genů, které kódují 5 enzymů (označeny FMO1-FMO5). Nejvýznamnější formou je u dospělého člověka FMO3, která se vyskytuje v játrech. FMO metabolizují léčiva obsahující ve své molekule nukleofilní dusík, síru nebo fosfor, přičemž jejich substrátová specifita se často kryje s CYP [Cashman & Zhang, 2006]. Nejdůležitějšími substráty jsou itoprid, promethazin, chlorpromazin, klozapin, methamfetamin, olanzapin a imipramin [Clement et al., 1993; Krueger & Williams, 2005].

V prenatalním vývoji hraje důležitou roli FMO1, která je u fetu hlavní hepatální formou. U dospělého se tato forma vyskytuje v ledvinách. Po narození její aktivita a množství v játrech rychle klesá, podle práce Koukouritakiho a kol. byla již tři dny po narození nedetekovatelná [Koukouritaki et al., 2002]. Naproti tomu hlavní hepatální forma u dospělého, FMO3, je detekovatelná pouze v prvním trimestru, dále se její aktivita ztrácí. K nárůstu dochází během prvního roku života a její aktivita postupně roste až do dosažení dospělosti, přičemž mezi 1. - 10. rokem věku dosahuje asi 50 % aktivity [Koukouritaki et al., 2002; Yeung et al., 2000].

### ***2. 1. 4. 2. Enzymy II. fáze metabolismu***

Enzymy druhé fáze mají za úkol konjugovat metabolit vzniklý v první fázi s produktem endogenního metabolismu. Výzkum v oblasti konjugačních reakcí značně pokulhává za výzkumem enzymů první fáze. Enzymy účastnící se těchto reakcí však nejsou o nic méně důležité, o čemž svědčí množství lékových interakcí [McCarver DG, 2002]. To, jak je detailní znalost ontogeneze konjugačních reakcí důležitá, ukazují případy úmrtí po podávání chloramfenikolu [Sunderland, 1959; Weiss et al., 1960].

### ***UGT (UDP-glukuronosyltransferáza)***

- Nejdůležitějšími enzymy II. fáze jsou UDP-glukuronosyltransferázy (UGT). Přibližně 50 % léčiv podléhá této konjugaci [Kiang et al., 2005]. U člověka je

známo 22 forem UGT [Sneitz et al., 2009]. U novorozenců má zvláštní význam UGT1A1, indukovatelná např. phenobarbitalem, odpovědná za konjugaci bilirubinu. Absence enzymu vede ke Crigler-Najjar syndromu [Clarke et al., 1997], mírnější formou je pak kongenitální hyperbilirubinemie, tzv. Gilbertova choroba [Gilbert & Lereboullet, 1901]. Velký klinický význam má i forma UGT2B7, podílející se na konjugaci morfinu a již zmíněného chloramfenikolu. Aktivita obou forem je v intrauterinním vývoji minimální, po narození je již možno aktivitu detekovat, přičemž plné aktivity dosahují do druhého roku věku [Pacifici et al., 1982].

- Další skupinou enzymů II. fáze je skupina sulfottransferáz (ST). Údaje o jejich vývoji a zrání jsou limitované a ne zcela jasné. ST aktivita je u fétu, novorozenců i kojenců významná a konjugace se sulfáty je proto po porodu relativně účinná.
- Také glutathion-S-transferázy (GST) reprezentují významnou skupinu enzymů odpovědných za detoxikaci řady potenciálně toxických léčiv a jejich metabolitů. N-acetyltransferázy (NAT) zahrnují dva typy enzymů (NAT1 a NAT2). Bohužel data týkající se vývoje těchto enzymů jsou velmi limitovaná [McCarver & Hines, 2002].

Výše zmíněné vývojové změny v metabolismu xenobiotik mohou mít význam i pro dávkování léků v klinické praxi. Například indometacin a fenobarbital jsou substráty CYP2C9, kofein je metabolizován CYP1A2 a NAT2 a morfin je specifickým substrátem pro UGT2B7. Schopnost metabolizovat tyto látky je především u novorozenců snižena a může vést ke zvýšení jejich toxicity [Johnson, 2003; Seyberth et al., 2011].

### **2. 1. 5. Exkrece**

Exkrece léčiv zahrnuje děje, kterými tělo vylučuje mateřskou látku a její metabolity. Uskutečňuje se zejména ledvinami, ale také žlučí, stolicí, plícemi atp. Rychlost exkrece je značně variabilní a může být ovlivňována mnoha faktory jak ze strany léku, tak pacienta.

Řada léčiv, včetně penicilinů, cefalosporinů, digoxinu a aminoglykosidů jsou ledvinami vylučovány v nezměněné podobě. Všechny jsou filtrovány glomeruly, a některé jsou také reabsorbovány a vylučovány tubulárními buňkami (např. peniciliny, cefalosporiny a fenobarbital) [Koren, 1997].

Dozrívání renálních funkcí je dynamický proces začínající 9. týden gestačního vývoje a je ukončen ve věku 2 let. Takovýto vývoj je samozřejmě podmíněn správným vývojem ledvin, který je ukončen ve 36. týdnu [Van den Anker et al., 1995].

Exkrece ledvinami probíhá glomerulární filtrací (GF) a aktivní tubulární sekrecí. Na výsledku se podílí i pasivní a aktivní tubulární reabsorpce. Při narození je jak GF, tak tubulární sekrece snižená, nicméně filtrace je vyvinuta relativně více.

- U předčasně narozených novorozenců je počet glomerulů nižší, než u donošených, kteří mají počet glomerulů stejný jako dospělí. Proces zrání ledvinných struktur a funkcí je spojen s prodlužováním a vyzríváním tubulů, zvýšeným průtokem krve ledvinami a zlepšením efektivity filtrace. Navíc je tok krve přemístěn z hlubších do více povrchových nefronů. Zlepšení GF záleží jak na gestačním, tak na postnatálním věku [Koren, 1997]. GF je nedostatečně vyvinutá zejména v prvních šesti měsících života. Nejrychlejší vývoj nastává v prvních 2 týdnech postnatálního života a pokračuje v průběhu 8 - 12 měsíců po porodu. Hodnoty odpovídající 50 % GF dospělých je dosaženo přibližně v 6. týdnu života. V prvním roce věku GF dítěte odpovídá 90 % GF dospělého.
- Tubulární sekrece je po narození také nedostatečná, a to zejména z důvodu špatné perfúze a nevyvinutému zásobování energií. Hodnot srovnatelných s dospělým organismem je dosaženo až od 24. měsíce života [Koren, 1997].

Klasická představa je, že léky, které jsou metabolicky inaktivovány v játrech, nejsou ovlivněny sníženými renálními funkcemi. Nicméně ve většině případů je metabolit (ať už aktivní nebo neaktivní) eliminován GF nebo tubulární sekrecí právě ledvinami. Například metabolit chloramfenikolu je eliminován zejména tubulárními buňkami. Redukovaná tubulární sekrece u nedonošených novorozenců může vyústit v nárůst plazmatických koncentrací neaktivního metabolitu, ale díky enterohepatálnímu cyklu může dojít ke zvýšení koncentrace původního léku [Koren, 1997].

Znalost těchto dynamických principů je klíčová v plánování a nastavování léčby u novorozenců. S rizikem kumulace léčiv nebo aktivních metabolitů vylučovaných ledvinami a také s jejich prodlouženým eliminačním poločasem musíme tedy počítat až do dvou let věku dítěte, přičemž největší riziko existuje v prvních třech měsících života. V tomto období se proto u většiny léčiv doporučuje prodloužit dávkovací intervaly nebo redukovat udržovací dávky. Obzvláště opatrní

bychom měli být u nedonošených novorozenců [Brion et al, 1991; Kearns, 2003; Johnson, 2003; Yaffe & Aranda, 2011; Koren, 1997].

## ***2. 2. Specifika farmakodynamiky v dětském věku***

Farmakodynamika je oborem zabývající se účinkem léčiva na organismus, což zahrnuje biochemické a biofyzikální pochody, které probíhají přes receptory nebo nereceptorovým mechanismem. Mutace v enzimech nebo receptorech může vést k rozdílným terapeutickým odpovědím. Tyto rozdíly jsou ale nepredikovatelné, vesměs se projeví až po podání léčiva [Palmer et al., 2002].

Jestliže farmakokinetika u dětí je oblastí málo prozkoumanou, pak u farmakodynamiky to platí dvojnásob. Naštěstí u člověka, ale i u jiných savců, je odpověď na podání léčiva většinou stejná v různých fázích vývoje. Většina buněčných a fyziologických procesů či receptorů je totiž společná všem savcům, nezávisle na věku nebo stádiu vývoje. V některých případech je z ne zcela jasných příčin různá odpověď na podání léčiva u dětí a dospělých. Zde je několik příkladů:

### ***Warfarin***

Takahashi a kol. ve své studii zahrnující 15 prepubertálních, 38 pubertálních a 81 dospělých osob zkoumali vztah plazmatické koncentrace warfarinu a INR. Při stejné koncentraci vykazovala dětská část souboru vyšší INR a tím pádem vyšší účinnost [Takahashi et al., 2000].

### ***Ciklosporin***

*In vitro* studie proliferace monocytů v přítomnosti ciklosporinu získaných od dětí a dospělých ukázala, že proliferace a tvorba IL-2 je v případě dětských monocytů výrazně nižší. Konkrétně proliferace byla snížena dvakrát a tvorba IL-2 sedmkrát. Farmakodynamika ciklosporinu *in vitro* je tedy zřejmě závislá na věku, což může vést ke klinickým důsledkům [Marshall & Kearns, 1999].

### ***Jód***

Jako další příklad může sloužit nedostatek jódu během ontogeneze. Během fetálního vývoje resultuje v poškození CNS a vede ke snížení intelektu. V dospělosti se již takto neprojevuje, protože vývoj CNS je již ukončen.

## ***Renin-angiotensin-aldosteronový systém***

U člověka jsou známy 4 podtypy receptoru pro angiotensin II. Receptor AT1 zprostředkovává většinu fyziologických funkcí, tj. regulaci krevního tlaku a vodní a elektrolytové hospodářství. Receptor AT1 také stimuluje buněčnou proliferaci. Funkce AT2 receptoru byla dlouho neznámá, jeho nejvyšší exprese je zaznamenaná u fetu a novorozenců, po narození klesá. Při fetálním vývoji má AT2 receptor zřejmě hlavní funkci v řízení apoptózy (zvláště v ontogenezi ledvin) [Gröne et al., 1992]. V dospělosti vytváří funkční antagonismus s AT1 receptorem, tj. zprostředkovává vasodilataci a natriurézu autokrinní kaskádou zahrnující oxid dusný, bradykinin a cGMP [Carey et al., 2000]. Jeho role v ovlivnění apoptózy u dospělých je stále předmětem intenzivního studia [Jiang et al., 2012].

## ***Benzodiazepiny***

Prvním syntetizovaným benzodiazepinem byl v roce 1955 chlordiazepoxid. V roce 1960 byl poprvé popsán případ paradoxní reakce [Ingram & Timbury, 1960]. Paradoxní reakce se vyskytují u dospělých jen v malé míře, v pediatrické populaci jsou mnohem častější. Typickými projevy jsou zvýšená úzkost, agitovanost, neklid, křeče a násilné chování. Vyskytuje se při podání vyšších dávek. Mechanismus není dodnes zcela objasněn, uvádí se, že jednou z příčin je mutace v genu pro GABA receptor, vedoucí k záměně aminokyseliny histidinu za arginin v pozici 101 alfa-1 podjednotky receptoru. Předpokládá se i role serotoninergních mechanismů [Robin & Trieger, 2002].

GABA<sub>A</sub> receptor patří do skupiny ligandem řízených iontových kanálů. Jedná se o receptor v CNS, který je tvořen pěti podjednotkami. Při studiu ontogeneze potkaního cerebella byly zjištěny rozdíly v afinitě kyseliny gamma-aminomáselné (GABA) k vazebným místům receptoru. Konkrétně místa s vysokou afinitou ( $K_d$  pro GABA cca 10 nM) byla plně vyvinuta během 2 týdnů po narození, zatímco místa s nízkou afinitou ( $K_d$  cca 500 nM) byla plně vyvinuta až 2 měsíce po narození [Meier et al., 1983]. Tento fakt zřejmě souvisí s expresí podjednotek receptoru, konkrétně podjednotkou alfa-6 a delta. Pokud je v receptoru podjednotka alfa-4 nebo alfa-6, je tento receptor necitlivý k většině benzodiazepinů [Wisden et al., 1991; Wieland et al., 1992]. Jelikož podjednotka alfa-6 je exprimována až v pozdější fázi ontogeneze, podíl receptorů s nižší afinitou se vyskytuje až později po narození. Zda je tento fakt

klinicky důležitý při podávání benzodiazepinů novorozencům, není jasné [Carlson et al., 1998].

### **2. 3. Dávkování léků u dětí**

Při podávání léčivých přípravků dětem musíme brát zřetel na věk, tělesnou hmotnost a povrch těla dítěte. K dispozici jsou sice různé přepočtové vzorce pro určení dávky pro dítě z dávky pro dospělého jedince, ale je vždy výhodnější dodržovat dávkování doporučené výrobcem pro příslušnou věkovou nebo hmotnostní skupinu pacientů. Pokud jsou tyto údaje k dispozici, jsou uvedeny v SPC jednotlivých léčivých přípravků.

Složitější situace nastává, pokud je nutné použít přípravek, který není pro věkovou skupinu nemocného dítěte registrován a nemá tedy klinicky testované a doporučené dávkování. Vždy musí být především posouzen stupeň vývoje funkcí orgánů uplatňujících se v jednotlivých fázích farmakokinetiky. Neexistuje tedy jediný univerzální spolehlivý a široce aplikovatelný vzorec pro přepočet dávek pro dospělé na dávky bezpečné a účinné u dětí.

Obecně se při stanovování velikosti dávky léčiva pro dítě využívá především relativně těsné korelace mezi věkem a povrchem těla dítěte. Ve srovnání s hmotností se předpokládá, že povrch těla lépe koreluje s bazálním metabolismem. Bazální metabolismus lépe predikuje distribuci a zejména metabolismus léčiv. Jeden ze známých způsobů výpočtu je následující:

*přibližná dávka pro děti = (povrch těla dítěte v m<sup>2</sup>/1,7) x dávka pro dospělého*

Povrch těla lze odečíst z nomogramu dle hmotnosti a výšky. Tento výpočet se používá do věku 15 let, u starších dětí lze dávkovat léky jako u dospělých při zohlednění rozdílů v hmotnosti. V mnoha případech však nelze pouhým mechanickým přepočtem stanovit dávku pro dítě. Účinek řady léčivých přípravků je totiž u dětí modifikován odlišnou kinetikou a dynamikou. Zvláště výrazné jsou tyto rozdíly u novorozenců, kojenců a zejména u nedonošených dětí s nízkou porodní hmotností, u kterých může mít používání dávek, přepočtených pouze podle hmotnosti, dramatické následky. Velký důraz by proto měl být kladen na věkovou kategorii dítěte.

Pravidla výpočtu dávek pro děti ve vztahu k vlastnostem léčiva uvádí připojené schéma. Při výpočtu dávkování léčiv u dětí se přihlíží k několika základním

parametrům a to zejména, jestli je lék vylučován renálně nebo hepatálně a jaký má distribuční objem. Pokud je léčivo vylučováno renálně, bereme v úvahu věk pacienta a distribuční objem. U dětí do 2 let vycházíme z distribučního objemu léčiva. Pokud je tento objem větší než 0,6 l/kg je první dávka léčiva rovna dávce pro dospělého vynásobené podílem povrchu těla dítěte ku povrchu těla dospělého. Pokud je distribuční objem menší než 0,4 l/kg, je první dávka rovna dávce dospělého vynásobené podílem hmotnosti dítěte k hmotnosti dospělého. Udržovací dávka u obou těchto skupin je pak rovna dávce pro dospělého vynásobené podílem glomerulární filtrace (ml/min) u dítěte k hodnotě glomerulární filtrace (ml/min) u dospělého. Pokud je dítě starší než 2 roky, odpovídá dávka léčiva dávce pro dospělého vynásobené podílem povrchu těla dítěte k hodnotě povrchu těla dospělého [Bartelink et al., 2006].

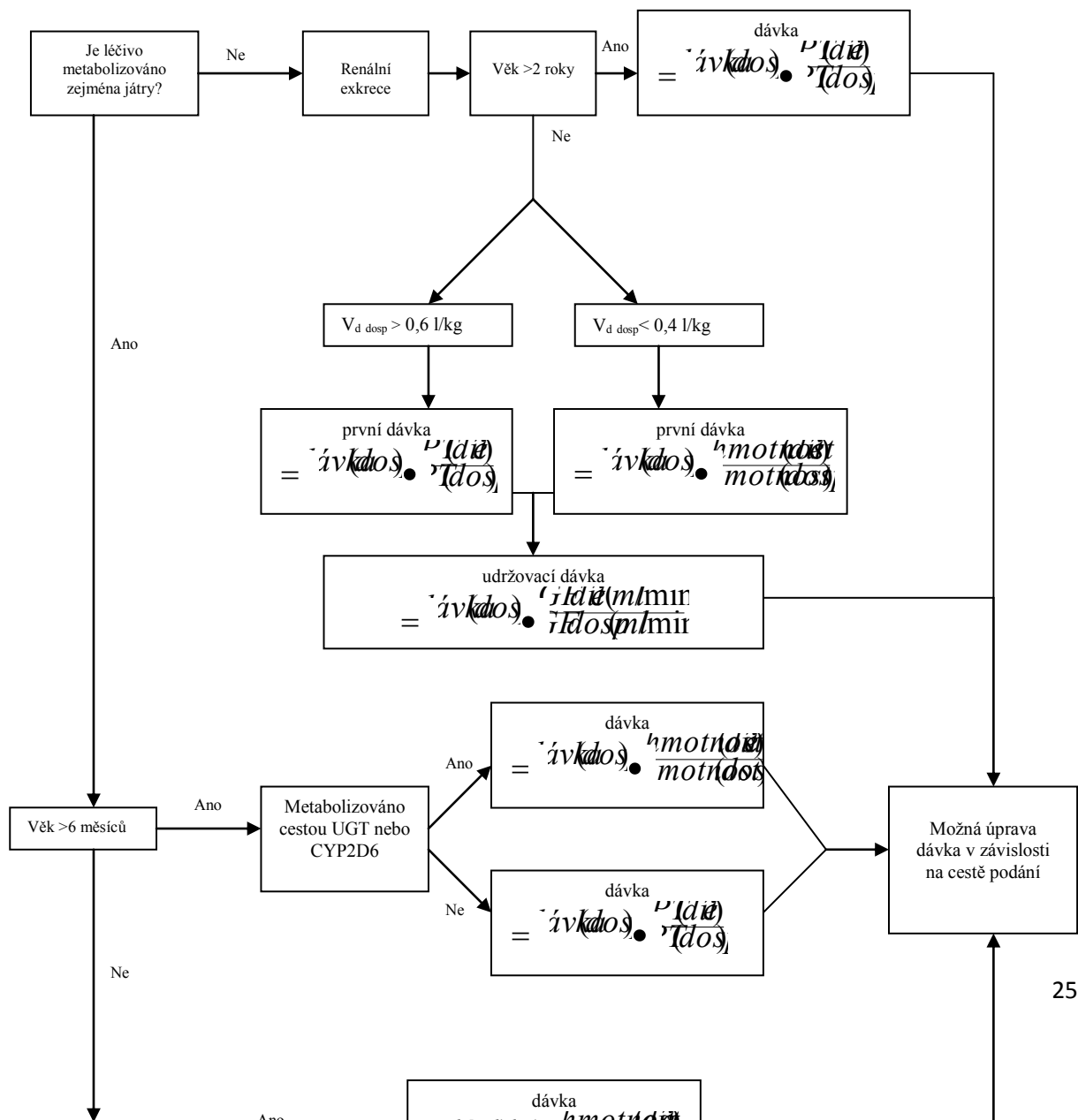
Je-li léčivo metabolizováno zejména játry a je u dětí starších 6 měsíců metabolizováno cestou UGT nebo CYP2D6, vypočítá se jeho dávka vynásobením dávky pro dospělého a poměru hmotnost dítěte/hmotnost dospělého. Stejně se počítá i dávka pro děti mladší 6 měsíců. Pokud není u dítěte nad 6 měsíců věku léčivo metabolizováno cestou UGT nebo CYP2D6, dávka se počítá stejným vzorcem, ve kterém je však hmotnost nahrazena povrchem těla [Bartelink et al., 2006].

Pravidla nejpřesnějšího výpočtu dávek pro děti ve vztahu k vlastnostem léčiva uvádí připojené **Schéma 1**: Doporučený postup výpočtu dávkování léčiv u dětí [upraveno podle Bartelink IH, 2006].

Zkratky použité v následujícím schématu: dosp. = dospělý, PT = povrch těla, Vd = distribuční objem, GF = glomerulární filtrace, CYP = cytochrom P450, TDM = terapeutické monitorování léčiv, UGT = uridin 5'- difosfoglukuronosyltransferáza



**Schéma 1:** Doporučený postup výpočtu dávkování léčiv u dětí [upraveno podle Bartelink IH, 2006].



### ***2. 3. 1. Terapeutické monitorování léčiv***

Terapeutické monitorování léčiv (Therapeutic Drug Monitoring - TDM) zahrnuje stanovování hladin léčiv z krve pacienta, následnou interpretaci výsledků a úpravu dávkování. Takto bývají sledována léčiva, která mají úzké terapeutické rozmezí. Dávka, která má zaručit jejich efektivní účinek, se příliš neliší od dávky, která může vyvolat vedlejší účinky nebo známky toxicity. Tato léčiva mají také úzký vztah mezi koncentrací léku v séru a jeho farmakologickým účinkem. Navíc se mezi jedinci projevuje značná interindividuální variabilita. Optimální dávka léku také závisí na věku, celkovém zdravotním stavu, genetické výbavě a vlivech jiných léčiv.

TDM je z hlediska léku vhodné provádět z důvodu těsnějšího vztahu mezi hladinou a účinkem než dávkou a účinkem. Navíc je účinek léku obtížně klinicky měřitelný, tyto léky mají úzkou terapeutickou šíři a ve vysokých dávkách se eliminují kinetikou nultého řádu. TDM u dětí by mělo zahrnovat nejen sledování koncentrace léku v séru, ale také posouzení funkce jednotlivých orgánů [Gilman, 1990].

Provádění TDM je z hlediska pacienta vhodné k vyloučení non-compliance v léčbě, dále u pacientů krajních věkových kategorií (dětí a starých lidí), v těhotenství, při chronických stavech, u pomalých/rychlých metabolizátorů, k verifikaci klinické závažnosti lékových interakcí, nastavení vhodné dávky a také v rámci interdisciplinární spolupráce mezi klinikem a klinickým farmakologem.

TDM s sebou sice přináší možnost jistého zneužívání nebo nesprávného využívání, „zbytečných“ odběrů krve a zvýšených nákladů. Na druhou stranu však může vést ke zkrácení hospitalizace, objasnění potíží pacienta, snížení morbidit a mortality a ke značnému snížení nákladů na léčbu.

Mezi nejčastěji monitorované skupiny léčiv patří:

- aminoglykosidy (gentamicin, amikacin, tobramycin)
- glykopeptidy (vankomycin)
- antiepileptika (valproát, lamotrigin a další)
- imunosupresiva (ciklosporin, methotrexát, mykofenolát mofetil)
- bronchodilatancia (teofylin)
- kardiotonika (digoxin)
- antipsychotika (quetiapin, risperidon)
- antidepresiva (fluoxetin)
- inhibitory reverzní transkriptázy (léčba HIV infekce)
- analgetika (paracetamol, kyselina acetylsalicylová) – uplatňuje se v toxikologii
- amiodaron
- a další

### ***2.3.2. Terapeutické monitorování léčiv u dětí***

Provádění TDM u dětí je považováno za velmi užitečné a to zejména z důvodu značné heterogenity této skupiny pacientů. Významnou roli zde hrají maturační změny u novorozenců, odlišné metabolické funkce, rozdílné hmotnosti a věk pacientů apod. TDM se ukázalo být obzvláště užitečným u aminoglykosidů, antikonvulziv, digoxinu a vankomycinu. Dále se TDM začíná používat také u everolimu, který je nově používán u dětí s tuberózní sklerózou k léčbě obrovskobuněčného astrocytomu. Biologické léčby se zatím ve většině případů TDM nedotýká, nicméně přibývají práce na téma monitorování infliximabu u dětí s nespecifickými střevními záněty. TDM obvykle zahrnuje přídatné krevní odběry, což může být u malých dětí považováno za poměrně zatěžující. Z tohoto důvodu by nové analytické metody, které využívají slin nebo zaschlé kapky krve, mohly učinit TDM u dětí schůdnějším [Momper & Wagner, 2014].

Ve FNOL patří mezi nejčastěji monitorované léky u dětí teofylin, digoxin, ciklosporin, fenytoin, karbamazepin, valproát, barbituráty, gentamicin, vankomycin a takrolimus. V roce 2012 byly nejvíce měřeny hladiny valproátu (148 případů) a ciklosporinu (127 případů); z antibiotik se jednalo nejčastěji o gentamicin (62 případů). V další části textu budou rozebrány dva příklady (gentamicin a

vankomycin), s jejichž monitorováním a následnou interpretací se u hospitalizovaných dětských pacientů setkáváme poměrně často.

### ***2. 3. 3. TDM a dávkování gentamicinu u dětí***

Gentamicin je aminoglykosidovým antibiotikem se širokým spektrem účinku, které se podává parenterálně (zejména intravenózně). Používá se zejména k terapii gramnegativních infekcí, závažných infekčních stavů a sepsí. Často se podává v kombinaci s beta-laktamovými antibiotiky. Jeho terapeutický účinek i vedlejší účinky závisí na plazmatické koncentraci léku. Jedná se o značně toxické antibiotikum. Mezi nežádoucími účinky dominují ototoxicita, nefrotoxicita (poškození proximálních tubulů ledvin) a neurotoxicita [Best et al., 2011; Martínková et al., 2009].

Jak baktericidní účinek gentamicinu, tak toxicita jsou determinovány více plazmatickými koncentracemi než dávkou. Plazmatické vrcholové koncentrace ( $C_{\text{peak}}$ ) požadované pro rychlý baktericidní účinek se pohybují v rozmezí 6 - 10 mg/l a údolní koncentrace ( $C_{\text{trough}}$ ) by měly být < 2 mg/l. Riziko toxicity je podstatně nižší, klesne-li údolní koncentrace pod 2 mg/l. Proto se k zajištění účinku a snížení rizika toxicity doporučuje gentamicin terapeuticky monitorovat. Na významných rozdílech kinetických parametrů gentamicinu v raném věku se mohou podílet jak maturační a růstové odlišnosti, tak ty, které vyplývají z patofyziologických mechanismů. U novorozenců je žádoucí zejména odhad první nasycovací dávky, která je nezbytná pro saturaci distribučního objemu a navození účinné vrcholové baktericidní koncentrace, a dále individuální úprava dávkovacího režimu na základě kinetických parametrů plazmatických koncentrací po první dávce [Martínková et al., 2009].

Novorozenci bývají považováni za nejrizikovější věkovou skupinu. Můžeme je klasifikovat podle délky gestace na předčasně narozené, narozené v termínu a přenášené; dále podle vztahu porodní hmotnosti ke gestačnímu věku (hypotrofičtí, eutrofičtí, hypertrofičtí). Kombinací těchto dělení lze novorozence rozdělit do 9 skupin. Velmi často se také používá klasifikace podle porodní hmotnosti (novorozenci s nízkou, velmi nízkou nebo extrémně nízkou porodní hmotností).

Existuje více variant uváděných jako doporučené dávkování gentamicinu u novorozenců (viz Tab. 1 a 2). Jako optimální se u donošených novorozenců jeví podávání gentamicinu v jedné denní dávce. Jednou z možností je výpočet dávky na 24 hodin pro novorozence v prvních 10 dnech života pomocí následujícího vzorce:

$$[0,441 + (0,0945 \times \text{gestační věk})] \times \text{porodní hmotnost}$$

Gestační věk se uvádí v týdnech, porodní hmotnost v kilogramech a výsledná dávka bude spočítána v miligramech [Murphy, 2008].

U novorozenců s velmi nízkou (1500 - 1000g) a extrémně nízkou (pod 1000g) porodní hmotností se uvádí jako optimální dávkovací interval co 48 hodin. Při hmotnosti 1001 - 1500g se doporučuje dávka 5 mg/kg co 48 hodin a při hmotnosti 600 - 1000g dávka 4,5 mg/kg co 48 hodin.  $C_{trough}$  by se optimálně měly pohybovat do 1 mg/l (mezní je koncentrace do 2 mg/l) a  $C_{peak}$  6 - 10 mg/l [Murphy, 2008].

Doporučené dávkování gentamicinu u dětí starších 1 měsíce je uvedeno v Tab. 3 [Murphy, 2008].

**Tab. 1:** Doporučené dávkování gentamicinu u novorozenců (1) [upraveno podle Murphy, 2008]

Gestační věk (týdny)	Dávka (mg/kg)	Dávkovací interval (hodiny)
< 32	4	48
32 - 36*	4	36
> 36	4	24

\* jindy uváděno až do 37. týdne

**Tab. 2:** Doporučené dávkování gentamicinu u novorozenců (2) [upraveno podle Murphy, 2008]

Gestační věk (týdny)	Dávka (mg/kg)	Dávkovací interval (hodiny)
< 30	5	48
30 - 34	4,5	36
> 34	4	24

**Tab. 3:** Doporučené dávkování gentamicinu u dětí [upraveno podle Murphy, 2008]

Věk	Dávka/24	Dávkovací
-----	----------	-----------

	hodin (mg/kg)	interval (hod)
1 měsíc - < 5 let	7,5	24
5 - 10 let	6	24
10 - 12 let	4,5	24

### **2. 3. 4. TDM a dávkování vankomycinu u dětí**

Vankomycin patří mezi glykopeptidová antibiotika. Používá se především parenterálně (např. k terapii sepse, infekční endokarditidy). Při podání perorálním se z gastrointestinálního traktu nevstřebává a proto se tohoto podání využívá při terapii pseudomembranózní kolitidy. Eliminuje se exkrecí ledvinami v metabolicky nezměněné formě, při poruše exkreční funkce ledvin je potřeba optimálně redukovat jeho dávky. Z důvodu úzkého terapeutického okna je vhodné provádět TDM. Rizika ototoxicity a nefrotoxicity jsou v přímé závislosti na plazmatické koncentraci vankomycinu. Doporučené dávkování vankomycinu u dětí je uvedeno v Tab. 4, 5 a 6. U dětí starších 28 dnů a mladších 16 let je doporučeno podávat 10 - 15 mg/kg co 6 hodin, u pacientů ve věku 16 - 65 let dávkovat 15 mg/kg co 12 hodin. U starších pak 10 - 15 mg/kg co 12 - 24 hodin [Murphy, 2008].

**Tab. 4:** Doporučené dávkování vankomycinu u nezralých novorozenců [upraveno podle Murphy, 2008]

Nezralí novorozenci (i.v. podání)	Dávka (mg/kg)	Dávkovací interval (hod)
< 27 týdnů* < 0,8 kg	18	36
27 - 30 týdnů* 0,8 - 1,2 kg	18	24
31 - 36 týdnů* 1,2 - 2 kg	18	18
> 36 týdnů* > 2 kg	15	12

\* postkoncepčního věku (Pozn.: Postkoncepční věk se počítá ve vztahu k ovulaci, je tedy o 2 týdny kratší než gestační a používá se hlavně u předčasně narozených dětí.)

**Tab. 5:** Doporučené dávkování vankomycinu u donošených novorozenců [upraveno podle Murphy, 2008]

Donošení novorozenci (i.v. podání)		Dávka (mg/kg)	Interval (hod)
0 - 7 dnů	< 2 kg	12,5	12
	> 2 kg	18	12
8 - 28 dnů	< 2 kg	15	12
	> 2 kg	22	12

**Tab. 6:** Doporučené dávkování vankomycinu u dětí [upraveno podle Murphy, 2008]

Kreatinin (mg/dl)	Dávka (mg/kg)	Interval (hod)
≥ 1,7	15	48
1,3 - 1,6	10	24
1,0 - 1,2	15	24
0,7 - 0,9	20	24

$C_{peak}$  by se 1,5 - 2,5 hod po dokapání 1hodinové infúze nebo 1 hodinu po dokapání 2hodinové infúze měly pohybovat mezi 30 - 40 mg/l. Koncentrace před podáním ( $C_{trough}$ ) mezi 10 - 20 mg/l. Přičemž koncentrace by neměly klesat pod 10 mg/l. U dialyzovaných, kriticky nemocných a pacientů s pneumonií by  $C_{trough}$  mělo být mezi 15 - 20 mg/l [Murphy, 2008; Miles et al., 1997].

V novější práci z roku 2013 byly u 116 novorozenců porovnávány tři dávkovací režimy na základě vyhodnocování plazmatických koncentrací vankomycinu. Ve všech třech skupinách byl vankomycin podáván kontinuální infuzí, nicméně jak nasycovací, tak udržovací dávky se lišily. Naměřené plazmatické koncentrace se

pohybovaly mezi 5,1 - 61,5 mg/l. Pouze u 41 % novorozenců byly  $C_{trough}$  v doporučeném terapeutickém rozmezí (15 - 20mg/l), což dokládá nutnost provádění TDM u novorozenců [Zhao et al., 2013].

## **2. 4. Lékové formy a aplikační cesty léčiv**

### **2. 4. 1. Úvod**

Lékové formy můžeme dělit podle několika hledisek. Podle skupenství je rozdělujeme na pevné (tablety, čípky, prášky a další), kapalné (roztoky, emulze, suspenze) a plynné (medicinální plyny, aerosoly a pěny). Zcela obvyklé je vyčlenění tzv. polotuhých forem (masti, pasty, gely), i když samozřejmě nejde o charakteristiku fyzikálního skupenství. Podle aplikační cesty existují formy enterální (léčivo je aplikováno do gastrointestinálního traktu), parenterální (léčivo je podáno přímo do krevního oběhu po narušení kožního krytu nebo do tkání, ze kterých se do systémové cirkulace uvolňuje) a topické (léčivo je aplikováno na neporušenou kůži nebo sliznice. Podle charakteru přípravy nebo výroby dělíme lékové formy na dělené a nedělené.

Pediatrické lékové formy mají svá specifika, která vyplývají zejména z věku a vývoje schopností léčeného dítěte. Těžce nemocné děti obvykle vyžadují parenterální podávání léčiv. Pro méně závažná onemocnění a dlouhodobou terapii se snažíme volit perorální podávání, nicméně jiné aplikační cesty (inhalační, nazální, rektální) mohou být za určitých okolností výhodnější [Seyberth et al., 2011].

### **Přehled základních kritérií pro pediatrické lékové formy**

Upraveno podle J. Breitschütz a J. Boos [Breitschütz & Boos, 2011].

- dostatečná biologická dostupnost
- bezpečné pomocné látky
- chutné nebo akceptovatelné vlastnosti
- akceptovatelná stejnorodost dávky
- jednoduchý a bezpečný způsob podání
- socio - kulturní únosnost
- přesné a jasné informace o produktu
- přijatelné pro rodiče nebo opatrovníka



### **2. 4. 2. Parenterální lékové formy**

Hlavním problémem použití parenterálních léčiv u dětí je nutnost použití velmi malé dávky, která u mnoha přípravků ztěžuje přesné odměření a ředění roztoku. Nebereme-li v úvahu vakcíny, jen velmi málo injekčních léčiv je vyráběno v koncentracích a objemech vhodných k aplikaci dětem. Studie provedené v západní Evropě ukázaly, že chyby v přípravě, ředění nebo aplikaci parenterálních léčiv pro děti jsou překvapivě časté - docházelo k nim u třetiny až poloviny aplikací [Seyberth et al., 2011].

U intramuskulárně a subkutánně podávaných léčiv je značně variabilní absorpce, zejména v prvních měsících života, protože silně závisí na krevním průtoku v místě aplikace. Prokrvení jednotlivých svalových skupin může u novorozenců výrazně kolísat, například při poklesu minutového objemu nebo při respiračních chorobách a pochopitelně také při edematózních stavech, například při nefrotickém syndromu nebo při chorobách kardiovaskulárního systému [Šašinka & Šagát, 1998].

### **2. 4. 3. Perorální lékové formy**

Perorální příjem je jednou z fyziologických cest přívodu xenobiotik do lidského organismu, proto je perorální podání nejobvyklejší metodou aplikace systémových léčiv.

V moderní farmakoterapii jsou preferovány pevné lékové formy, protože výroba, přeprava a skladování tablet či kapslí je obecně snazší a levnější než jiných lékových forem. Nicméně v případě podávání tablet nebo kapslí menším dětem existuje nezanedbatelné riziko uváznutí v jícnu nebo vdechnutí a dušení. U dětí do 3 let věku se vůbec nedoporučuje perorální podávání léčivých přípravků, které by nebylo možné rozpustit v tekutině. I starší děti však mohou mít problém s polknutím větších tablet nebo kapslí. Za věk, od kterého je možno běžně používat tablety či kapsle, se obvykle považuje 6 let [Nunn & Williams, 2005; Seyberth et al., 2011; Standing & Tuleu, 2005; Strickley et al., 2008].

Pro compliance dítěte je kromě samotné lékové formy důležitá i chuť a vůně léčivého přípravku. Nepříjemné vlastnosti jsou proto velmi často maskovány pomocnými látkami. S ohledem na všechny výše uvedené skutečnosti jsou u malých dětí obecně preferovány tekuté lékové formy, u kterých lze lépe dosáhnout pro ně akceptovatelných vlastností [Nunn & Williams, 2005].

Mezi dětské lékové formy používané u nás patří perorální roztoky (ibuprofen, levetiracetam, desloratadin), šumivé tablety (acetylcystein), sirupy (kyselina valproová), žvýkácké tablety (montelukast), prášky pro přípravu perorální suspenze (zejména antibiotika - amoxicilin/klavulanát, cefixim, azitromycin) a další.

**Obrázek 1:** Perorální suspenze ibuprofenu určená pro děti starší 3 měsíců



#### **2. 4. 4. Rektální lékové formy**

Rektální aplikace může být vhodným způsobem podání systémově i topicky působících léčiv. Zajišťuje spolehlivý přívod účinné látky a rychlý nástup účinku. Pro děti jsou v rektálních čípcích vyráběna zejména antipyretika jako paracetamol nebo ibuprofen. Tyto čípky jsou menší a obsahují menší dávku účinné látky než čípky pro dospělé [Seyberth et al., 2011].

**Obrázek 2:** Dětské rektální čípky s paracetamolem



### **2. 4. 5. Pomocné látky**

Pomocné látky léčiv jsou často chybně považovány za inaktivní či inertní substance. Někdy jsou však také systémově absorbovány a procházejí podobnými farmakokinetickými procesy jako látky účinné. Jejich toxicita proto velmi často souvisí s omezenou metabolickou kapacitou dětí do jednoho roku věku [Seyberth et al., 2011].

Od roku 1995 zemřelo v rozvojových zemích nejméně 500 dětí na iatrogenní intoxikaci diethylenglykolem, který byl v malých množstvích používán jako pomocné rozpouštědlo v léčivých přípravcích i zubních pastách (navíc může být přítomen jako nečistota v jiných rozpouštědlech) [Breitkreutz & Boss, 2011]. (Viz též kap. 2.5.1.) Přehled některých potenciálně rizikových pomocných látek je uveden v Tab. 7.

**Tab. 7:** Vybrané pomocné látky se zvýšeným rizikem toxicity u dětí

Pomocná látka	Rizikovní pacienti	Způsob podání	Nežádoucí účinky
<b>Benzylalkohol</b>	< 6 měsíců	perorální, parenterální	neurotoxita, metabolická acidóza
<b>Polyethylenglykol (Makrogol)</b>	< 6 měsíců	parenterální	metabolická acidóza
<b>Hlinité soli</b>	< 6 měsíců	perorální, parenterální	encefalopatie, mikrocytární anémie, osteodystrofie
<b>Propylenglykol</b>	< 12 měsíců	perorální, parenterální	neurotoxita, záchvaty, hyperosmolarita, smrt
<b>Mentol</b>	< 12 měsíců	perorální, nazální a kožní aplikace na obličej a hrudník	bronchokonstrikce, smrt
<b>Diethylenglykol</b>	< 18 let	perorální	metabolická acidóza, hyperosmolarita
<b>Benzalkonium chlorid</b>	hypersenzitivní pacienti každého věku	perorální, nosní a oční	bronchokonstrikce u hypersenzitivních pacientů
<b>Parabeny</b>	< 18 let	perorální, parenterální, oční a topická	alergie, kontaktní dermatitida, karcinogenní potenciál
<b>Siřičitany a disiřičitany</b>	hypersenzitivní pacienti každého věku	perorální, parenterální	anafylaktická reakce

## ***2. 4. 6. Specifika aplikačních cest***

### ***2. 4. 6. 1. Parenterální aplikace***

Zajištění přístupu do systémové cirkulace je u dětí obtížnější a využívá se specifických přístupů. Častěji než u dospělých se používá intraoseální aplikace, i když ani zde nejde o běžný postup.

I starší děti mohou mít velký strach z injekcí a jehel. Chování i jinak zcela klidného dítěte se může velmi rychle změnit, což při manipulaci s jehlou představuje jisté riziko. Z bezpečnostních důvodů má být při aplikaci injekce vždy přítomná druhá

osoba, která může dítě přidršet nebo zajistit správnou polohu [Šašinka & Šagát, 1998].

**Obrázek 3:** Periferní žilní vstup u nezralého novorozence



#### **2. 4. 6. 2. Perorální aplikace**

Při podávání perorálních tekutých lékových forem je rozhodující objem jednotlivé dávky. Pro děti do 6 let věku se doporučuje maximálně 5 ml, u školních dětí do 10 ml. Čím nepříjemnější je chuť roztoku, tím menší je dětmi akceptovaný objem [Seyberth et al., 2011].

Jinak chvályhodná snaha o zajištění co nejlepší compliance dítěte vede k výrobě léčivých přípravků s velmi příjemnou chutí a s atraktivní barvou i obalem. Především u dětí ve věku 2 - 4 let je značné riziko intoxikace, pokud doma najdou nezabezpečené léky. Ani bezpečnostní uzávěry lahviček pro ně nejsou stoprocentně účinnou překážkou. Proto je třeba vždy pečlivě zamezit přístupu dětí k doma uloženým léčivým přípravkům. Nemusí se jednat jen o přípravky pro děti - například potahované tablety ibuprofenu i jiných léčiv jsou k nerozeznání podobné lentilkám nebo podobným bonbónům [Rakovcová, 2013a].

#### **2. 4. 6. 3. Inhalační aplikace**

Nejvýhodnější aplikační cestou v terapii respiračních chorob (zejména bronchiálního astmatu) je cesta inhalační, kdy je lék podáván pomocí tlakového aerosolového dávkovače, dechem aktivovaného dávkovače, inhalátoru pro práškovou formu nebo nebulizátoru. Léková forma, respektive aplikační přístroj, musí být vybrán s ohledem na motorické a mentální schopnosti dítěte. U dětí do 5 let volíme dávkovaný aerosol s nástavcem (spacerem) nebo nebulizaci, od 5 do 9 let dávkovaný aerosol s nástavcem nebo práškový inhalátor. Od 9 let věku je možné používat dávkovaný aerosol již bez nástavce. U starších, ale špatně spolupracujících dětí postupujeme obvykle stejně jako u mladších 5 let [Koblížek & Sedlák, 2010].

#### **2. 4. 6. 4. Rektální aplikace**

Rektální aplikace někdy nebývá dětmi dobře tolerována. Aby nedošlo k reflexnímu vypuzení čípku, je doporučováno po aplikaci stisknout dítěti jemně, ale pevně hýždě po dobu 5 až 10 minut [Seyberth et al., 2011]. V literatuře nicméně není zmíněno, jak dítě po tuto dobu udržet v klidu.

#### **2. 4. 6. 5. Nosní aplikace**

Nosní léčiva mohou být účinná topicky nebo systémově. Pokud jsou aplikovány nosní kapky kojencům, je třeba mít na paměti, že tyto děti dýchají nosem a tudíž se doporučuje aplikovat je nejméně 20 - 30 minut před krmením [Seyberth et al., 2011; Yaffe & Aranda, 2011].

#### **2. 4. 6. 6. Ušní aplikace**

Ušní léčiva jsou přípravky s topickým působením určené k aplikaci do zevního zvukovodu. Mohou být kapalné, polotuhé i tuhé. Aurikularia určená k aplikaci na poraněné ucho, zejména u perforovaného bubínku nebo při chirurgických zákrocích, musí být sterilní a nesmějí obsahovat antimikrobiální přísady.

Při aplikaci ušních kapek dětem mladším 3 let se doporučuje v poloze vleže na boku táhnout jemně ušní lalůček dozadu dolů (u starších dětí a dospělých dozadu nahoru) [Yaffe & Aranda, 2011].

#### **2. 4. 6. 7. Topická kožní aplikace**

U dětí je obecně zvýšená absorpce léčiv podávaných topicky na kůži a sliznice. Perkutánní absorpce léčiva je přímo úměrná prokrvení v místě aplikace přípravku a stavu hydratace kůže a nepřímo úměrná tloušťce kožních vrstev. Nejmarkantnější je tento jev opět v novorozeneckém období, zejména u dětí s nízkou porodní hmotností, u kterých je nedostatečně vyvinuté stratum corneum. Proto je u nich i nedostatečná bariéra před pronikáním složek vnějšího prostředí. Poměr kožního povrchu k celkové tělesné hmotnosti je u novorozence až třikrát vyšší oproti dospělému a lokální aplikace léčiv u novorozenců a kojenců vede často k neočekávané resorpci jejich složek. Místní aplikace pod pleny (zvláště plastové) zvyšuje absorpci látek z kůže, protože pleny působí jako okluzivní obvaz [Nunn & Williams, 2005; Seyberth et al., 2011].

Příkladem mohou být systémové nežádoucí účinky glukokortikoidů při léčbě kortikosteroidními externy pro ekzém nebo jiné kožní choroby. Dále jsou popsány otravy i relativně málo toxickými antiseptiky, jako je například kyselina boritá, pokud jsou opakovaně podávány na velkou plochu porušené kůže a to i v nízkých koncentracích. Známé jsou také otravy anilinovými barvivy aplikovanými i na neporušenou kůži. I topicky podávaná aminoglykosidová antibiotika mohou způsobit trvalou ztrátu sluchu [Šašinka & Šagát, 1998].

## ***2. 5. Nežádoucí účinky léčiv specifické pro dětský věk***

### ***2. 5. 1. Úvod a historie***

Nežádoucí účinky léčiv (NÚL) jsou častým klinickým problémem jak u dospělých, tak u pediatrických pacientů. Znalosti o jejich incidenci u dětí jsou poměrně omezené. Většinou se jedná pouze o retrospektivní analýzy a kazuistiky, u kterých je hodnocení příčinné souvislosti nežádoucího účinku a podání léčiva problematické.

Jedním z důvodů je skutečnost, že mnoho léčiv 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 [Clavenna & Bonati, 2009; Napoleone, 2010].

Výskyt NÚL je udáván více než 9 % hospitalizovaných dětí a bývají důvodem přijetí až ve 4 % případů [Choonara & Rieder, 2002]. Podle novějších údajů však může výskyt NÚL u hospitalizovaných dětí dosahovat až 17 % [Rashed et al., 2011]. Toxicita léčiv může být v dětství odlišná, zejména novorozenci (zvláště nezralí) jsou k projevům toxicity léků mnohem náchylnější než jiné věkové kategorie pacientů.

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 výrobce 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 téměř 200 dětí. V roce 1984 byl z trhu stažen preparát intravenózního vitamínu E, který způsobil smrt 38 novorozenců. Důvodem bylo nejspíše nevhodné emulzifikační činidlo [Choonara & Rieder, 2002].

### ***2. 5. 2. Výskyt nežádoucích účinků léčiv v dětském věku***

Většina nežádoucích účinků léčiv u dětí je shodná s nežádoucími účinky u dospělých. Nejčastěji se vyskytujícími projevy bývají kožní symptomy (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, nesteroidní antirevmatika, léčiva k terapii nachlazení a onemocnění zažívacího traktu [Kimland et al., 2005].

Přehledový článek, který srovnává výsledky 17 observačních studií zabývajících se výskytem NÚL u dětí v letech 1976 - 1996 (5 z nich posuzovalo výskyt NÚL vedoucích k přijetí do nemocnice) udává výskyt NÚL 2,09 % (0,59 - 4,1 %). Studie byly prováděny v 7 různých zemích, zejména ve Spojených státech amerických, Velké Británii a Španělsku [Impicciatore et al., 2001].



Jedna z publikovaných studií se zabývá frekvencí výskytu NÚL u dětí a adolescentů ve věku do 16 let, které byly hlášeny ve Švédsku mezi lety 1987 - 2001. Z celkové populace 1,7 milionu jedinců byly NÚL zaznamenány v 5771 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 % [Kimland et al., 2005].

Le a kol. provedli retrospektivní kohortovou studii v letech 1995 - 2004. Zahrnovala pediatrické pacienty, u kterých byl popsán NÚL za hospitalizace. Zaznamenali výskyt celkem 1087 NÚL u pediatrických pacientů a to nejčastěji po antibioticích (33 %), opioidech (12 %), antikonvulzivech (11 %) a anxiolyticích (10 %). Z antibiotik se jednalo zejména o peniciliny, cefalosporiny a vankomycin. Projevy NÚL byly obvykle mírné. Závažné reakce byly nejčastěji 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 NÚL nejvíce postihovaly kůže (37 %), kardiovaskulární systém (23 %) a CNS (16 %) [Le et al., 2006].

Retrospektivní analýza dat z let 1968 - 2010 zahrnovala téměř 3,5 milionů NÚL 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 %) 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 versus dospělí 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 [Star et al., 2011].

Další výsledky jsou shrnuty v systematickém review z roku 2011. Autoři hodnotili výsledky prospektivních studií posuzujících výskyt NÚL u hospitalizovaných

děti nebo NÚL vedoucí k přijetí nebo NÚL u ambulantních pacientů. Celkem 71 % (72/102) těchto studií hodnotilo kauzalitu, 34 % (34/102) posuzovalo závažnost a 19 studií (19 %) hodnotilo preventabilitu. Incidence NÚL vedoucích k přijetí do nemocnice se pohybovala mezi 0,4 - 10,3 % [Smyth et al., 2012].

### ***2. 5. 3. Nežádoucí účinky léčiv specifické pro dětský věk***

Většina NÚL u dětí je shodná s těmi u dospělých. Pouze několik typů se vyskytuje výhradně u dětí. Mezi nejtypičtější syndromy specifické pro dětský věk patří velmi vzácný Reyův syndrom, Grey syndrom, poruchy vývoje kostí, zubů a pojivových tkání způsobené tetracykliny, poruchy tělesného růstu vyvolané kortikosteroidy a několik dalších. V současné době se uvedené syndromy vyskytují vzácně, protože léčiva způsobující takto významné nežádoucí účinky se u dětí používají už jen v ojedinělých případech nebo způsobem omezujícím uvedená rizika.

#### ***2. 5. 3. 1. 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, hypoglykémie a hyperamonémie. 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. Ojedinele 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 %). Aspirin 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 [Beutler et al., 2009; Gosalakal & Kamoji, 2008; Pugliese et al., 2008; Thomas, 1998].

### **2. 5. 3. 2. Grey syndrom**

Dalším, v současné době již nezaznamenávaným, 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., 2004].

V období mezi březnem 1978 a srpnem 1981 bylo studováno celkem 64 novorozenců ze 12 nemocnic, kterým byl podáván chloramfenikol z důvodu život

ohrožujících infekcí. U 10 z nich se projevily symptomy chloramfenikolové toxicity. Celkem 9 z těchto 10 dětí byla podávána předepsaná dávka a pouze jedno bylo předávkováno. U 5 dětí se projevily 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 [Mulhall et al., 2004].

### ***2. 5. 3. 3. 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 dysplázii skloviny, hypoplázii 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 doxycyklin. 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, jiní až do 16 let [Brunton et al., 2006; Dukes & Aronson, 2000; Kriška et al., 2000; Sweetman et al., 2007].

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 irelevantní 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 [Křiška et al., 2000; Sendzik et al., 2009].

Touto otázkou se ve své práci zabýval i Burkhardt a kol. Do obsáhlého přehledu na toto téma zahrnul celkem 7045 dětských pacientů. Dochází však k závěru, že vznik artropatie po podání fluorochinolonů, který je prokázán u mláďat zvířat, není u dětí a adolescentů prokazatelný [Burkhardt et al., 1997].

Taktéž Hampel a kol. se zabývali tímto tématem a do své práce zahrnuli 1795 dětí a adolescentů léčených chinolony ve 2030 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 [Hampel et al., 1997]. 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 [Dukes & Aronson, 2000].

#### **2. 5. 3. 4. Poruchy tělesného růstu**

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

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 kosti (epifýzy dlouhých kostí). Při onemocněních pojiva a nespecifických střečních 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 [Heuschkel et al., 2008; Hoes et al., 2007; Koblížek & Sedlák, 2010].

Existují různé názory na vliv inhalačních kortikosteroidů (ICS), které mají omezenou biologickou dostupnost. Některé studie tuto závislost při podávání nízkých dávek nepotvrdily, a to ani v případě, že se jednalo o dlouhodobé podávání; jiné zase dokládají, že ICS, zejména však ve vysokých dávkách, mají na růstové parametry vliv [Dukes & Aronson, 2000; Sweetman et al., 2007].

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 [Sharek & Bergman, 2000]. Nicméně nejasné zůstává, zda je tento účinek dlouhodobý a zda ovlivňuje dospělou výšku pacienta.

Práce z roku 2000 dokládá, že děti s astma bronchiale léčené dlouhodobě budesonidem dosáhly normální dospělé výšky [Agertoft & Pedersen, 2000]. Další metaanalýza zabývající se tělesným růstem při terapii ICS zahrnovala 18 studií a více než 8000 dětí (0 - 17 let). Jednalo se o 13 dvojité 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 ug 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 trvajících 2 - 5 let neprokázaly snížení kostní denzity. ICS mohou snižovat nárůst kostní hmoty u chlapců během puberty [Rachelefsky, 2009].

### **2. 5. 3. 5. 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 [Grant, 1976].

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

Zajímavé jsou též výsledky 9 let trvajících kohortové studie, ve které autoři sledovali bezpečnost antidepresiv u dětí a adolescentů s ohledem na riziko suicidií. V 78 % subjekty medikovaly antidepresiva 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 antidepresiva v 7 %. U celkového počtu 20 906 dětí užívajících antidepresiva 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 1000 osoboroků a nebyly rozdíly mezi jednotlivými léčivy. Toto zjištění potvrzuje rozhodnutí FDA (Food and Drug Administration) zahrnout všechna antidepresiva na černou listinu z důvodu zvýšeného rizika sebevražd [Schneeweiss et al., 2010].

Vliv doporučení omezit preskripci antidepresiv u dětí, které bylo vydáno v červnu 2003, byl posuzován o 4 roky později. 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 antidepresiv 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“) [Dean et al., 2007].

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 hyperreflexí a motorickým neklidem bezprostředně po celkové anestezii [Sikich & Lerman, 2004].

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, katetrů, 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 fentanylu. 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 [Manworren et al., 2004; Bajwa et al., 2010].

Relativně nově zjištěnou příčinou psychiatrických poruch je podávání montelukastu, který je u dětí používán poměrně často k terapii astma bronchiale. Byly analyzovány 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 [Wallerstedt et al., 2009].

### **2. 5. 3. 6. Nežádoucí účinky s odlišnými charakteristikami u dětí**

Jedním z nejčastějších idiosynkrastických NÚL 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 antikonvulzivou, byly děti léčené valproátem sodným. Retrospektivní americká studie prokázala, že vysoce rizikové byly děti mladší 3 let, děti s polyfarmacií a s mentální retardací [Dreifuss et al., 1987].

U antiepileptik jsou časté i kožní nežádoucí reakce. Vyskytují se minimálně u 5 % dětí léčených karbamazepinem a fenytoinem [Konishi et al., 1993]. Skutečná incidence však není známa. Většina reakcí je sice mírných, nicméně je zde i riziko Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy [Shear & Spielberg, 1988]. Závažné kožní reakce při terapii lamotriginem jsou pozorovány u 1 z 1000 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 [Besag et al., 1999, Mitchell, 1997].

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 [Bray, 1998]. Také riziko útlumu dechu vlivem opioidních analgetik a sedativ je významně vyšší u dětí než u dospělých [Choonara & Rieder, 2002].

### **2. 5. 4. Shrnutí**

Většina NÚL 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, nezbývá 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.

## **2. 6. Lékové interakce**

### **2. 6. 1. Obecné poznatky**

Pod pojmem lékové interakce rozumíme vzájemné působení mezi dvěma nebo více léčivy - podání dvou různých léčiv ovlivní působení a účinky alespoň jednoho z nich. Jiná definice uvádí, že k lékové interakci dochází tehdy, pokud je farmakokinetika nebo farmakodynamika jednoho léku narušena lékem jiným [Rowland & Tozer, 2011].

Samozřejmě čím více léků pacient užívá, tím je riziko interakce vyšší. I v pediatrii je současné podávání více léků dítěti běžné, zejména u kriticky nebo chronicky nemocných novorozenců nebo dětí [Shaw & Manzi, 2011].

Lékové interakce patří mezi významné potenciální příčiny NÚL a mezi hlavní rizika farmakoterapie ve všech vyspělých zemích světa. Zvyšují také riziko hospitalizací a náklady na zdravotní péči.

Studie provedené v různých, zejména západních, zemích poukazují na mimořádně odlišný procentuální výskyt potenciálních lékových interakcí (PLI): od přibližně 1 % do 52 %. Nicméně skutečný výskyt klinicky závažných lékových interakcí se zdá být mnohem nižší: pohybující se mezi 0 - 1,3 %. K těmto diskrepancím nejspíše přispívá rozdílná metodika jednotlivých prací (kritéria pro zařazení pacientů do studie, délka sledování, cílová populace atd.) [Janchawee et al., 2005].

Několik studií poukazuje na to, že v běžné populaci mohou lékové interakce vést až k 2,8 % hospitalizací [Jankel & Fitterman, 1993; Hamilton et al., 1998]. Nicméně určení rizika přijetí do nemocnice způsobeného lékovou interakcí je bez zpracování velkých souborů dat velmi obtížné, ne-li zcela nemožné. Kromě toho se u

řady pacientů užívajících potenciálně interagující léky neprojeví žádný NÚL nebo, jak již je zmíněno výše, mnoho z nich hospitalizaci nevyžaduje [Hamilton et al., 1998].

Becker a kol. analyzovali 23 studií posuzujících vztah mezi lékovými interakcemi a vyšetřením na oddělení urgentního příjmu, hospitalizací nebo rehospitalizací. Lékové interakce představovaly 0,054 % vyšetření na oddělení urgentního příjmu, 0,57 % přijetí k hospitalizaci a 0,12 % rehospitalizací. Nejčastěji interagujícími léky byla nesteroidní antiflogistika (NSAID) a kardiovaskulární léčiva. Nejčastějším důvodem k vyšetření nebo k přijetí bylo krvácení do zažívacího traktu, hyper- nebo hypotenze a poruchy srdečního rytmu [Becker et al., 2007].

Co se týče specifických věkových skupin, největší pozornost byla věnována výskytu PLI u starých pacientů. Výše zmiňovaná studie uvádí, že ve starší populaci zapříčiňují lékové interakce 4,8 % přijetí do nemocnice [Becker et al., 2007]. Výskyt PLI u starších pacientů byl podrobněji sledován [Bacic-Vrca et al., 2010; Secoli et al., 2010], stejně tak i výskyt PLI u hospitalizovaných geriatrických pacientů [Reimche et al., 2011; Moura et al., 2009; Egger et al., 2003].

Na druhou stranu studie u dětí zabývající se výskytem PLI téměř úplně chybí. Mezi snad jediné výjimky patří práce Goldmana a kol., které jsou však zaměřeny na specifické problémy potenciálních interakcí mezi léky a vitamíny a léky a výrobky zdravé výživy [Goldman et al., 2009; Goldman et al., 2008]. I když lze předpokládat, že děti jsou méně náchylné k PLI, u chronicky nemocných tomu tak být nemusí a téma PLI je u nich zcela zásadním. Proto jsou kvantitativní studie identifikující toto riziko nepochybně zapotřebí.

## ***2. 7. Používání léčiv mimo schválené indikace***

### ***2. 7. 1. Úvod***

Jak již bylo zmíněno výše, mnoho léčiv podávaných dnes běžně v klinické praxi dětem a dospívajícím, nebylo adekvátně testováno pro použití v pediatrických indikacích. Důvodem je skutečnost, že provádění klinických studií u dětské populace je mnohem náročnější než u dospělých. Počty subjektů vhodných pro zařazení do klinického hodnocení jsou často velmi malé a také získání informovaného souhlasu bývá obtížnější. O tom, zda se dítě klinického hodnocení zúčastní, rozhodují jeho rodiče nebo zákonní zástupci, a ti jsou z pochopitelných důvodů velmi opatrní.

Rodiče i pediatři mnohdy raději volí standardní terapii nebo jinou intervenci na úkor účasti dítěte v klinických studiích, i když jejich provádění podstatně zlepšuje kvalitu zdravotní péče. Příkladem může být farmakoterapie dětské akutní lymfoblastické leukémie, u které díky výsledkům multicentrických studií stoupl už počátkem 90. let 20. století pětileté přežívání z 25 % až na více než 70 % [Chessels JM, 1992]. Bohužel však takových případů podstatného zlepšení výsledků léčby zatím není mnoho a většina z nich se týká terapie nádorových onemocnění. Řada jiných užitečných léčiv je proto do pediatrické praxe zaváděna se zpožděním nebo vůbec ne. Na druhou stranu díky tomu někdy 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 podle zásad správné klinické praxe [Roberts et al., 2003].

### ***2. 7. 2. Terminologie a legislativa***

V anglicky psané odborné literatuře jsou pro výše zmíněná léčiva nejčastěji používány termíny „unlicensed“ a „off-label“ léky. Obvyklé definice těchto pojmů v pediatrii vycházejí z práce Turnera a kol. [1998]. U nás neexistuje jednotná terminologie, často se uplatňuje termín off-label pro oba druhy neschváleného použití léků.

Pokud jsou dětem podávána léčiva, která pro použití u nich nejsou vůbec registrována, zažitý anglický termín je „unlicensed“. Český termín se v dostupné literatuře nevyskytuje, výraz „neregistrované léčivo“ se obvykle užívá pro situaci úplného chybění registrace v dané zemi, nejpřesněji odpovídající překlad - „léky neregistrované pro použití u dětí“ - je příliš složitý, proto bude anglický termín používán dále i v tomto textu. Unlicensed léky tedy nemají doporučené dávkování pro dětský věk a specifika farmakodynamiky, farmakokinetiky nebo nežádoucích účinků v dětském věku u nich obvykle nejsou dostatečně známa. Navíc nejsou většinou ani dostupné v lékových formách a dávkách vhodných pro děti a k dosažení vhodné dávky nebo k usnadnění polknutí musí být často upravovány.

„Off-label“ léky jsou v tomto kontextu takové, které se u dětí používají jinak, než schváleným způsobem. Jsou tudíž 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.

Používání unlicensed nebo off-label léků v pediatrii je relativně běžné [Turner et al., 1998]. Všechna individuálně připravovaná léčiva (tzv. magistraliter) jsou samozřejmě unlicensed už ze své definice. Ze všech léčiv schválených EMA (European Medicines Agency) mezi říjnem 1995 a zářím 2005 bylo pouze 33 % schváleno pro užití u dětí, 23 % u kojenců a 9 % u novorozenců. Terapie neschválenými léčivy přináší vyšší riziko výskytu NÚL, ale také možnost předávkování nebo poddávkování. Proto bylo v lednu 2007 vydáno Nařízení Evropského parlamentu a Rady, aby klinické studie byly pokud možno prováděny i na dětské populaci, a to zejména tehdy, pokud lze předpokládat, že děti mohou z nového léku profitovat [Pandolfini & Bonati, 2005].

V rámci Evropské lékové agentury byly legislativní základy zabývající se pediatrickou tematikou položeny v roce 1997, kdy Evropská komise organizovala kulatý stůl expertů k problematice pediatrické farmakoterapie. V roce 2002 pak Evropská komise uveřejnila konzultační materiál „Better medicines for children - proposed regulatory actions in paediatric medicinal products“, který se stal prvním důležitým krokem v této problematice. V roce 2006 byla schválena směrnice o léčivech pro pediatrické použití. Výbor pro humánní léčiva vytvořil expertní skupinu pro pediatrii (Expert Group on Paediatrics - PEG), složenou ze 14 expertů v nejdůležitějších oblastech, jako je farmakokinetika, pediatrické lékové formy, metodologie klinických studií, neonatologie a jiné. Ve svých aktivitách spolupracuje s dalšími pracovními skupinami jako je výbor pro orphan léčiva (Committee for Orphan Medicinal Products - COMP). V roce 2007 byla expertní skupina transformována do pediatrického výboru (Paediatric Committee) v rámci EMA [EMA, 2007].

### **2. 7. 3. Přehled publikovaných studií**

V posledních letech bylo publikováno množství studií věnovaných výše uvedené problematice. Dvě významná shrnutí dosud známých poznatků jsou z let 2005 [Pandolfini C, 2005] a 2009 [Lindell-Osuagwu et al. 2009].

Pandolfini a kol. se ve své práci zabývali podáváním léků, u kterých chybí dostatečné množství specifických informací vztahených na pediatrickou populaci. Shrnutí výsledky celkem 30 studií, publikovaných mezi lety 1985 - 2004, z toho 11 provedených na nemocničních pediatrických odděleních, 7 na novorozeneckých odděleních a 12 v ambulantní sféře. Počet zahrnutých dětských pacientů se v nich pohyboval od pouhých 40 až do 455 661 a většina studií byla prospektivních. Podíl

off-label nebo unlicensed použití léčiv se v nich pohyboval mezi 11 - 80 % a tento podíl byl nepřímo úměrný věku dětí; z pochopitelných důvodů byl vyšší v nemocniční péči. Na pediatrických odděleních se procento takového použití léků pohybovalo mezi 16 - 62 % a nejčastěji se jednalo o paracetamol, cisaprid, chloralhydrát a salbutamol. Na novorozeneckých odděleních to bylo 55 - 80 % a nejvíce byl takto podáván kofein. V ambulantní péči bylo zastoupení 11 - 37 % a nejčastěji šlo o amoxicilin. Hlavním způsobem unlicensed nebo off-label aplikace či předpisu bylo použití léčiva u jiné věkové kategorie (27 studií), na druhém místě neregistrované dávkování nebo podání mimo registrované indikace, dále jiná než registrovaná cesta podání, léková forma, vzácně i použití kontraindikovaných léčiv. V závěru autoři uvádějí, že častěji se s off-label nebo unlicensed použitím léků setkáváme na novorozeneckých odděleních a dále pak v nemocniční péči oproti ambulantní. Taktéž zdůrazňují, že off-label není synonymem pro „nesprávné“ [Pandolfini & Bonati, 2005].

Přehled studií publikovaných v letech 1997 - 2007 byl zpracován následně [Lindell-Osuagwu et al., 2009]. Ukazují, že situace se v různých zemích liší. Ve sledovaném období bylo publikováno 24 studií, a to z 12 různých států. Nejčastěji se jednalo o státy evropské, délka sledování se pohybovala mezi 4 týdny a 2 lety. Většina z nich byla prospektivních a více než polovina z nich zahrnovala minimálně 100 dětí. Počet pacientů zahrnutých do studií se pohyboval od 34 (Itálie) do 355 409 (USA) a jejich věk od méně než 1 dne do 18 let. Použité definice off-label a unlicensed léčiv se lišily, ale nejčastěji byly používány výše uvedené definice dle Turnera [Turner et al., 1998]. Z celkového počtu 24 studií v pěti z nich 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 %. Z nich 4 studie hodnotily pouze procento dětí s off-label podávanými léky a to s výsledky od 43 do 93 %.

Podíl použití off-label léků se v těchto 24 sledovaných studiích pohyboval mezi 18 a 60 %. Nejčastějším důvodem k takovému použití byl odklon od doporučeného dávkování. Ve 13 studiích bylo zjištěno, že věková skupina, u které byly nejčastěji použity léky off-label, byli adolescenti. Nejhojněji takto užívanou účinnou látkou byl salbutamol. Použití unlicensed léčiv bylo v jednotlivých hodnocených studiích zjištěno v rozsahu 0 až 48 %. Spektrum takových účinných látek bylo velmi široké. Ve 3 studiích byl mezi nejčastějšími zmíněn kofein. Věkové skupiny, které je dostávaly nejčastěji, byli novorozenci, kojenci a děti do 2 let [Lindell-Osuagwu et al., 2009].

Ve své vlastní prospektivní studii Lindell-Osuagwu a kol. hodnotili používání těchto léčiv na 3 pediatrických odděleních ve Finsku. Z celkového počtu 629 ordinací léčiv bylo 321 (tedy 51 %) na léky schválené, 226 (36 %) na off-label a 82 (13 %) unlicensed [Lindell-Osuagwu et al., 2009].

Z jednotlivých publikovaných studií zabývajících se tímto tématem vyplynuly některé další zajímavé skutečnosti. V roce 2001 bylo publikováno zjištění, že u novorozenců a kojenců je velké procento (41 %) předpisu individuálně připravovaných (magistraliter) léčivých přípravků [’t Jong et al., 2001]. O rok později titíž autoři dokládají, že počet pacientů, kteří obdrželi jeden nebo více unlicensed nebo off-label předpisů na léky, byl nejvyšší u novorozenců a malých kojenců [’t Jong et al., 2002]. Bajcetic a kol. potvrdili, že na oddělení pediatrické kardiologie dostávají nejvíce off-label léčiv právě novorozenci [2005]. Di Paolo a kol. prokázali, že kojenci a batolata ve věku od 1 do 23 měsíců obdrželi více unlicensed léků než jiné věkové skupiny [2006].

Ve studiích provedených na jednotkách intenzivní péče je procento dětí, kterým byl předepsán takovýto lék, zvláště vysoké (80 - 100 %). Podobně všem dětem s malignitami a 76 % dětských kardiologických pacientů byl předepsán minimálně jeden lék k užití mimo schválené indikace nebo lék neregistrovaný pro dětský věk [Bajcetic et al. 2005; Conroy et al., 2003].

Od roku 2008 bylo publikováno několik zajímavých studií. V roce 2009 byla uveřejněna práce zabývající se off-label preskripcí u ambulantních dětských pacientů v USA. Během let 2001 - 2004 se jednalo celkem o 312 milionů návštěv, při kterých byl každému pacientovi předepsán minimálně jeden medikament. Z celkového počtu všech ambulantních návštěv v 62 % dítě obdrželo jeden nebo více off-label předpisů. 96 % z těchto preskripcí tvořila léčiva kardiovaskulárních a renálních onemocnění, 86 % terapie bolesti a 80 % léčba gastrointestinálních chorob. Potvrzena byla také závislost na věku. Čím bylo dítě mladší, tím častěji obdrželo off-label předpis, u dětí mladších 1 rok to bylo v 74 %. Častější byl také tento typ předpisu u ambulantních specialistů v porovnání s praktickými lékaři pro děti a dorost [Bazzano at al., 2009].

Několik studií se zabývalo podáváním léčiv off-label v intenzivní pediatrické péči. Za zmínku stojí práce Hsu a Brazeltona, která zahrnuje celkem 677 pacientů hospitalizovaných na pediatrické jednotce intenzivní péče. Nejčastěji ordinovanými léky byl paracetamol, ranitidin, morfin, fentanyl a propofol. Z nich však pouze paracetamol je FDA schválen k předpisu u všech věkových skupin. Z lékových skupin

se na prvním místě umístila analgetika, dále anestetika a antiemetika [Hsu & Brazelton, 2009]. Další publikované práce k tomuto tématu jsou studie Bavdekar [Bavdekar et al., 2009], Phana [Phan et al., 2010] a Doherta [Doherty et al., 2010].

Používáním antibiotik off-label se zabývá práce Alessandra Porta, ve které bylo sledováno 616 dětí přijatých na standardní oddělení nebo jednotku intenzivní péče. U těchto pacientů bylo provedeno 1244 ordinací antibiotik. Jedinými antibiotiky použitými off-label z důvodu nesplnění věkových kritérií byly meropenem, chinolony a linezolid. Nejčastější off-label indikací na jednotkách intenzivní péče byla prokázaná nebo suspektní sepsa a antibiotická profylaxe. Některá antibiotika, zejména aminoglykosidy, byla ordinována v nižších než doporučených dávkách. Toto zjištění může odrážet obavy neonatologů ze známých nežádoucích účinků a snaha snížit jejich riziko pomocí nižšího dávkování. Oproti tomu v Řecku bylo zaznamenáno podávání vyšších dávek aminoglykosidů, než jaké jsou doporučeny. Autoři tímto upozorňují na nutnost vytvoření uceleného doporučení pro dávkování potenciálně toxických antibiotik [Porta et al., 2010].

#### **2. 7. 4. Shrnutí**

V každodenní praxi je mnohdy obtížné najít vhodné léčivo, které by bylo registrováno pro pediatrickou populaci. Asi 70 % dostupných léčiv nebylo v klinických studiích na dětech hodnoceno [Kemper et al., 2011]. Používání off-label a unlicensed léků je však u dětských pacientů velmi časté jak v ambulantní, tak v nemocniční péči. Je důležité zdůraznit, že off-label užití neznamená nesprávné užití a že velká většina lékařů se ve své denní praxi bez něj neobejde. Vždy záleží na poměru přínosu a rizika v konkrétní situaci. Je všeobecně známo, že někdy pacienti profitují z použití dokonce i kontraindikovaného léku, protože žádná registrační dokumentace ani úřední rozhodnutí nemohou postihnout všechny situace, nastávající v klinické praxi.

Výsledky jednotlivých studií, zabývajících se touto problematikou, je dosti obtížné porovnat, neboť používané definice podání či předpisu léčiv mimo schválené indikace nejsou zcela jednotné. Navíc je při hodnocení jejich výsledků nutné brát v potaz, zda studie hodnotí pouze samotné použití léků neregistrovaných pro děti nebo posuzuje také použité dávkování, detailní indikace, apod.



## **2. 8. Intoxikace léky u dětí**

### **2. 8. 1. Specifika lékových otrav u dětí**

Podle údajů Toxikologického informačního střediska (TIS) v Praze tvoří otravy dětí stále větší podíl z celkového počtu otrav. Jako velmi rizikový je uváděn zejména batolecí věk, typický širokým okruhem nox, jimiž se dítě může poškodit. Děti mají v tomto věku již značné rozvinuté motorické dovednosti, ale nejsou schopny rozumově zhodnotit nebezpečnost situace. Konzultací TIS na batolata ve věku 1 - 3 roky bylo v roce 2012 celkem 5 840 (72 % z dotazů na věkovou skupinu do 18 let). Bohužel však nemalý počet náhodných otrav postihuje i děti mladší. V prvním půlroce života se jedná především o léčebné omyly rodičů a pečujících osob nebo nehody vzniklé při podávání léčebných přípravků, například vylití tekutých přípravků do obličeje, nosu nebo úst [Rakovcová, 2013a; von Mühlendahl et al., 2003].

V druhém půlroce života, kdy děti již lezou po bytě, bývají otravy často způsobeny tím, co ve svém dosahu najdou. Mezi prvním a druhým rokem života převládají intoxikace různými přípravky v domácnosti, které jsou často umístěny na úrovni podlahy, s kosmetickými produkty a domovními i venkovními rostlinami. Mezi druhým a třetím rokem života, v souladu s větší zručností a šikovností dítěte a touhou napodobovat dospělé, přibývá otrav léky. Léky patří k nejsilněji zastoupené skupině nox v dotazech TIS ve všech věkových skupinách [Rakovcová, 2013a; von Mühlendahl et al., 2003].

Intoxikace dětí léky mají některé typické rysy jak z hlediska věku dítěte, tak prostředí, ve kterém k nim dochází. V kojeneckém a batolecím věku jsou lékové intoxikace téměř výhradně náhodné a vážný průběh otravy bývá výjimečný. Jiná situace je u adolescentů, kde pokusy o sebevraždu, i když často jen demonstrativní, mohou končit fatálně nebo s trvalými následky. Občas totiž bývají voleny silně toxické léky z lékárníček chronicky nemocných pacientů (většinou prarodičů).

Z hlediska věkového zastoupení je nejkritičtější období pro akutní intoxikaci druhý rok věku dítěte. To odpovídá rozvoji jeho pohybových schopností, zručnosti a způsobu poznávání okolí prostřednictvím vkládání předmětů do úst [Rakovcová, 2013b; Pawlowicz et al., 2013; Sahin et al., 2011; Bates et al., 1997].

Otravy dětí, které vyrůstají v domácnosti mladých zdravých rodičů, nemívají obvykle závažný charakter. V těchto domácnostech se zpravidla nacházejí přípravky,

kteří se při předávkování nevyznačují významnou toxicitou. Jde například o probiotika, hormonální antikoncepci, antibiotika, expektorancia, gely či masti proti plísňovým onemocněním kůže, homeopatické přípravky apod. V domácnostech, kde žijí vážně nemocní pacienti nebo starší jedinci s chronickými chorobami je riziko vážné lékové otravy dítěte daleko vyšší. Často se totiž stává, že batole požije léky, přichystané v dávkovači prarodiče. Protože obvykle nebývá zřejmé, zda dítě léky skutečně spolkló nebo jen poztrácelo a rozneslo po okolí, bývá často nutná observace na dětském lůžkovém oddělení [Rakovcová, 2013b].

Co se týče nehod a omylů při aplikaci ordinovaných léků, nejčastěji se obětí lékové chyby stává novorozenec nebo kojeneček. Situace lze rozdělit na záměny medikamentů, jejich nevhodné použití a nesprávné dávkování. Poměrně časté jsou záměny kapek vitamínu K1 (Kanavit) - doporučován 1x týdně 1 kapka, za kapky vitamínu D3 (Vigantol) - doporučován 1x denně 1 kapka. Rodiče v tom případě mylně aplikují Kanavit denně a Vigantol jednou týdně. Na záměnu se obvykle přijde až ve chvíli, kdy je nečekaně brzy rodiči požadováno předepsání dalšího balení Kanavitu. Jiným příkladem může být použití tekutých přípravků na odstraňování bradavic nebo dekongestivních kapek místo antitusik. Podání přípravků na bradavice *per os* kvůli keratolytickým vlastnostem účinných látek vyžaduje kontrolu sliznic na oddělení ORL. Nosní a oční dekongestiva se sympatomimetickými účinky mají velmi úzké rozpětí mezi terapeutickou a toxickou dávkou, proto může snadno dojít k systémovým účinkům, které vyžadují hospitalizaci dítěte. Dalším příkladem může být chybné porozumění doporučenému dávkování, kdy místo ordinovaného počtu kapek dostane dítě příslušný počet mililitrů nebo dokonce čajových lžiček. Nebývá ani výjimkou, že dítěti podá jednu léčebnou dávku nezávisle na sobě více členů domácnosti [Rakovcová, 2013b].

Vážné lékové intoxikace mohou vzniknout po celé řadě léků. Velmi rizikové jsou například intoxikace kardiovaskulárními léky, především blokátory kalciového kanálu, betablokátory nebo digoxinem, dále jsou obávané otravy tricyklickými antidepresivy a karbamazepinem, perorálními antidabetiky nebo preparáty s obsahem železa. Podceňován z hlediska nebezpečnosti bývá velmi rozšířený paracetamol, u něhož je za toxickou dávku považováno již množství 75 mg/kg a více. Zrádné jsou případy, kdy při obtížně zvládnutelném horečnatém onemocnění rodiče kombinují více léčivých přípravků s obsahem paracetamolu najednou. Toxicita paracetamolu je laicky podceňována především pro jeho velmi snadnou dostupnost v

řadě farmaceutických přípravků, které lze získat bez lékařského předpisu. Problémem současnosti jsou také přípravky s prodlouženým uvolňováním, které obvykle obsahují větší množství účinné látky v jedné dávce a kde vzhledem k prodlouženému uvolňování bývá průběh otravy nepředvídatelný [Rakovcová, 2013b].

Problematika lékových otrav je značně složitá. V oblasti akutních lékových intoxikací nejmladších dětí má velký význam prevence. Vyplatí se upozorňovat na to, že rodiče nemají dětem nabízet léky se slovy, že se jedná o pamlsky, že mají léky uchovávat na nedostupných místech, nevyhazovat zbytky léků do odpadkového koše apod. Těchto několik málo připomínek může předejít mnoha zcela zbytečným dětským intoxikacím [Rakovcová, 2013b].

Přestože rizika otrav léčiv u dětí jsou v literatuře často zmiňována, aktuálních studií na toto téma není příliš mnoho. Ve světové literatuře je většina publikovaných prací zaměřena spíše více ze široka na celé spektrum otrav xenobiotiky a zejména intoxikací alkoholem. V České republice jsou k dispozici především údaje o konzultacích Toxikologického informačního centra, práce, které by zachytily situaci přímo v dětských zdravotnických zařízeních, však zatím k dispozici nejsou.

### **3. PRAKTICKÁ ČÁST**

### ***3. 1. Cíl výzkumné práce***

Cílem mé práce bylo:

1. Vyhodnotit výskyt unlicensed a off-label předpisu léčiv u dětí
2. Vyhodnotit výskyt a závažnost lékových interakcí u dětí
3. Zhodnotit nežádoucí účinky léčiv vedoucí k přijetí na dětskou kliniku
4. Vyhodnotit lékové otravy u dětí

## **3. 2. Metodika**

### **3. 2. 1. Metodika vyhodnocování výskytu unlicensed a off-label předpisu léčiv u dětí**

#### **3.2.1.1. Metodika studie a soubor pacientů**

Cílem práce bylo vyhodnotit výskyt unlicensed a off-label předpisu léčiv na Dětské klinice Fakultní nemocnice Olomouc (DK FNOL). Do sledovaného souboru byly zařazeny všechny předpisy receptů na tomto pracovišti v období leden až červen 2012 (od 1. 1. 2012 do 30. 6. 2012). Jednalo se o předpisy pacientům do 15 let věku, starší pacienti nebyli do studie cíleně zahrnuti. Pacienti, kteří ve sledovaném období dosáhli 15 let, byli do studie také zařazeni.

Celkový počet preskripcí na HVLP (hromadně vyráběné léčivé přípravky) činil za sledované pololetí 8559 předpisů u 4282 dětí. Předpisy na IPLP (individuálně připravované léčivé přípravky, tzv. magistraliter) nebyly hodnoceny, jelikož 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 - u každého pacienta byl zaznamenán věk, pohlaví a počet předpisů. Dále jsme zaznamenávali výskyt sledovaných způsobů předpisu a nejčastěji takto předepisované léčivé látky a skupiny léčiv (podle platné ATC klasifikace).

#### **3.2.1.2. Statistická analýza**

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. Přesněji, byly provedeny

testy homogenity v kontingenčních tabulkách. Všechny analýzy byly provedeny na hladině spolehlivosti 95 %.

### ***3.2.2. Metodika vyhodnocování výskytu a závažnosti lékových interakcí u dětí***

#### ***3.2.2.1. Metodika studie a soubor pacientů***

Cílem studie bylo vyhodnotit výskyt a závažnost lékových interakcí u dětí ve věku 0 - 19 let. Tato retrospektivní studie byla prováděna na DK FNOL (FNOL - 1392 lůžek, 45 843 propuštění a 782 133 ambulantních návštěv v roce 2010). Dětská klinika sestává ze 75 lůžek (včetně 18 intenzivních lůžek) a v roce 2010 bylo propuštěno 5860 pacientů a 24 546 pacientů bylo vyšetřeno ambulantně.

Preskripční data za rok 2010 byla získána z nemocničního počítačového programu. Zpracovávány byly recepty předepsané mezi 1. lednem a 31. prosincem 2010 na DK FNOL všem pacientům ve věku 0 - 19 let. Pacienti, kteří dosáhli věku 19 let ve sledovaném období byli do studie také zařazeni, jelikož většina z nich je v tomto věku na DK FNOL stále sledována. Do souboru byly zahrnuty veškeré recepty předepsané jak ambulantním pacientům, tak pacientům propuštěným z oddělení. Mezi ambulantními pacienty byli pacienti s akutními onemocněními, ale také pacienti chronicky nemocní, kteří jsou sledováni ve specializované poradně.

U každého pacienta byly zaznamenávány následující charakteristiky: věk, pohlaví a data a počet návštěv na DK FNOL. Při každé návštěvě zvlášť byl zaznamenán počet předpisů, které pacient obdržel, účinné látky a diagnóza. Pro zachování důvěrnosti byla jména a rodná čísla pacientů v průběhu zpracovávání dat šifrována. Pouze pokud byla nalezena klinicky závažná léková interakce, rodné číslo bylo dešifrováno a byla prostudována dokumentace pacienta k objasnění možného důvodu nasazení takové medikace.

#### ***3.2.2.2. Klasifikace lékových interakcí a diagnóz***

Všechna léčiva předepsaná pacientům ve sledovaném období byla zpracována podle jejich registračních čísel, což umožnilo ke každému léčivu přiřadit ATC klasifikační kód účinné látky. Použití mezinárodního ATC/DDD klasifikačního systému platného v roce 2011 [WHO, 2010] umožňuje použití definované denní

dávky (DDD) pro každou účinnou látku a výpočet denních dávek předepsaných při každém předpisu.

Data týkající se diagnóz pacientů byla získána z nemocničního informačního systému a zpracována podle Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů (MKN-10).

### **3.2.2.3. Software**

Mezi předepsanými léčivy byly u každého pacienta zvlášť vyhledávány možné lékové interakce za pomoci počítačového programu INFOPHARM Kompendium lékových interakcí<sup>®</sup> (Infopharm a.s., Praha). Tento program je schopen kvantifikovat klinickou závažnost lékových interakcí (stupeň 0 až 5, kdy stupně 3, 4 a 5 jsou klinicky relevantní) a kvalitu dokumentace k dané lékové interakci.

Kvalita dokumentace dané interakce je rozdělena do deseti stupňů (0 - 10): **neprůkazná dokumentace** (např. několik primárních zdrojů, jejichž výsledky jsou zásadně odlišné); **informace výrobce** (relevantní lékové interakce, které vyplývají z firemní dokumentace výrobce a jsou náležitě dokumentované, nebo takové, kde výrobce považuje kombinaci léku s příslušným druhým lékem za kontraindikovanou nebo jinak závažnou); **kasuistiky** (situace, kdy zdrojem informací je jediná v literatuře publikovaná kasuistika nebo soubor jedné až tří kasuistik včetně); **dobrá dokumentace** (zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky nebo pacienty zahrnující méně než 6 pacientů nebo kdy bylo publikováno 4 a více kasuistik, jejichž výsledky byly velmi blízké); **velmi dobrá dokumentace** (zdrojem informací je cílená studie se zdravými dobrovolníky nebo pacienty zahrnující nejméně 6 pacientů). Pátý a šestý stupeň není použit. Sedmý až desátý stupeň zahrnuje postupně **nefrotoxicitu, hepatotoxicitu a myelotoxicitu** - jedná se o interakci, kdy je prokázáno, že jeden i druhý lék u lidí vykazují příslušnou orgánovou toxicitu a současně lze prohlásit, že s velkou pravděpodobností dojde ke zvýšení toxického účinku při jejich kombinaci; u tohoto druhu interakcí dosud nebyly publikovány kasuistiky ani studie, které by takovou interakci u lidí potvrdily (příčinou bývají etické důvody - nebezpečnost takové studie).

Kvantifikace celkového významu lékové interakce (respektive celkového hodnocení) má 7 stupňů v rozmezí 0 až 6 (viz Tab. 8). Celkový význam (hodnocení) potenciální lékové interakce (PLI) dle INFOPHARM vychází z hodnocení klinické závažnosti a z hodnocení kvality dokumentace (viz výše), které jsou pro konkrétní



PLI k dispozici. Stupeň 6 odpovídá kombinaci kontraindikovaných léčiv (kontraindikace je uvedena v SPC).

**Tab. 8:** Celkové hodnocení významu potenciální lékové interakce dle INFOPHARM

<b>Třída</b>	<b>Závažnost</b>	<b>Charakteristika</b>
<b>0</b>	neinteraguje	k lékové interakci nedochází
<b>1</b>	málo závažná	klinicky nevýznamné změny farmakokinetických parametrů
<b>2</b>	středně závažná	změny malého rozsahu, zpravidla klinicky nevýznamné, v některých případech nepodávat léčiva souběžně
<b>3</b>	středně závažná až závažná	změny středního rozsahu, u menší části pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
<b>4</b>	závažná	změny velkého rozsahu, u většiny pacientů je vhodné změnit dávkování, je třeba sledovat stav pacienta a/nebo určité laboratorní parametry
<b>5</b>	velmi závažná	velmi závažné změny, je třeba individuálně zvážit přínos/riziko, zpravidla je výhodnější jeden z léků nepodávat
<b>6</b>	kontraindikováno	výrobce považuje kombinaci za kontraindikovanou

#### **3.2.2.4. Zpracování dat**

Ze souboru obsahujícího záznamy o předepsaných léčivech byly vybrány všechny záznamy pro jednoho (prvního) pacienta. Záznamy byly uspořádány podle časové posloupnosti a ke každému záznamu byl podle kódu SÚKLu vyhledán počet doporučených denních dávek v jednom balení daného léku. Tento počet se vynásobí počtem balení a určí se tak interval počínající dnem vydání a trvající takto získaný počet dní, po který může lék interagovat s druhým lékem. Pokud nejsou dodány nebo nalezeny potřebné údaje (počet balení, DDD na jedno balení) je počet dní stanoven na 30. Následně se prochází časová řada záznamů doplněná o intervaly působnosti a s každým dalším členem řady se provede konfrontace příchozího léku s těmi, které

dosud působí. Získaná interakce se zaznamená. Takto se postupuje u každého pacienta.

### **3.2.2.5. Statistická analýza**

Ke statistické analýze dat byl použit model logistické regrese. Logistická regrese je označení metody matematické statistiky zabývající se problematikou odhadu pravděpodobnosti nějakého jevu (závisle proměnné) na základě určitých známých skutečností (nezávisle proměnných), které mohou ovlivnit výskyt jevu.

Logistická regrese byla v našem případě použita k odhadu pravděpodobnosti výsledku kategorické proměnné (přítomnost nebo nepřítomnost PLI) v závislosti na lineární kombinaci prediktorů. Odds (šance, riziko) udává pravděpodobnost přítomnosti interakce ku pravděpodobnosti její nepřítomnosti. Odds ratio (podíl šancí, podíl rizik) udává podíl šancí výskytu (rizika výskytu) pro dvě různé hodnoty nezávisle proměnných. Je tedy počítán ke srovnání šance, že přítomnost v jedné skupině povede k přítomnosti interakce, se šancí, že přítomnost v jiné skupině, povede k přítomnosti interakce. Odds ratio jedna ukazuje, že šance na přítomnost interakce jsou stejně pravděpodobné mezi oběma srovnávanými skupinami. Po odhadu koeficientů logistické regrese se odds ratio vypočítá jako exponenciála příslušného regresního koeficientu.

Nejprve byl použit multivariační model (model s více proměnnými) k posouzení pravděpodobnosti PLI s ohledem na věk, pohlaví, počet návštěv a průměrný počet receptů na návštěvu pacienta. Následně byly použity modely s jednou proměnnou k hodnocení, které skupiny diagnóz a léčiv signifikantně zvyšují nebo snižují pravděpodobnost potenciální lékové interakce. Všechny analýzy byly provedeny pomocí softwaru R [R-project]. Události s pravděpodobností nižší než 5 % byly považovány za statisticky nevýznamné.

## **3. 2. 3. Vyhodnocení nežádoucích účinků léčiv vedoucích k přijetí na dětskou kliniku**

### **3.2.3.1. Metodika studie a soubor pacientů**

Do studie byli zařazeni všichni pacienti ve věku 0 - 19 let přijatí na DK FNOL. Prospektivně jsme v devítiměsíčním období (od 1. března do 30. listopadu 2012) procházeli všechny příjmové zprávy (včetně víkendových a státních svátků) na DK

FNOL a posuzovali, která přijetí mohla být způsobena NÚL. Tito pacienti pak byli pečlivě prostudováni.

Použili jsme definici NÚL podle Edwardse a Aronsona: Znatelná škodlivá nebo nepříjemná reakce, která vyplynula z intervence související s použitím léčivého přípravku, a která predikuje riziko z budoucího podání přípravku a je důvodem pro zvláštní zacházení, změnu dávkování nebo vysazení přípravku [Edwards & Aronson, 2000]. Tato definice byla použita proto, že popisuje pouze klinicky významné NÚL, které poškozují pacienta, a zahrnuje také koncept preventivních opatření. Pacienti, kteří byli přijati z důvodu úmyslného předávkování léky, byli ze studie vyloučeni.

Příjmové zprávy jsme pročítali v nemocničním počítačovém programu každý den a zaznamenávali údaje o každém přijatém pacientovi: věk, pohlaví, nynější potíže, anamnéza, diagnóza a užívané léky včetně volně prodejných léků. Při podezření na NÚL byla dokumentace k danému pacientovi znovu podrobně prostudována a byla vyhodnocena kauzalita NÚL, který byl ohodnocen jako: nepravděpodobný (unlikely), možný (possible), pravděpodobný (probable) nebo jistý (definite/certain). Reakce klasifikované jako nepravděpodobné byly vyloučeny z další analýzy.

Posouzení příčinné souvislosti u každého pacienta, u kterého bylo zaznamenáno podezření na přijetí z důvodu NÚL, bylo prováděno pomocí Naranjova algoritmu [Naranjo et al., 1981], Liverpoolského algoritmu (Liverpool ADR Causality Assessment Tool) [Gallagher et al., 2011] a hodnotící metodou podle Edwardse & Aronsona [Edwards & Aronson, 2000]. Výsledky hodnocení podle jednotlivých algoritmů byly srovnávány.

### ***3.2.3.2. Statistická analýza***

Statistická analýza počtu NÚL byla založena na počtu přijetí vyjádřených jako počet nežádoucích účinků na 100 hospitalizací (s 95 % intervalem spolehlivosti). Byl použit multivariační model logistické regrese k výpočtu odds ratio (podílu šancí/rizik) možných rizikových faktorů vedoucích k NÚL. Univariační statistická analýza byla provedena pomocí Mann-Whitneyova U testu k posouzení závislosti na věku dítěte. Frekvenční data byla analyzována za pomoci chí-kvadrátového testu.

### **3. 2. 4. Vyhodnocení intoxikací léky u dětí**

#### **3.2.4.1. Metodika studie a soubor pacientů**

Cílem práce bylo vyhodnotit výskyt a charakter závažných lékových otrav u dětí ve spádové oblasti Fakultní nemocnice Olomouc během jednoho celého roku. Do vyhodnocovaného souboru byly zařazeny všechny děti a adolescenti (0 - 19 let), kteří byli hospitalizováni ve FNOL z důvodu intoxikace léčivem nebo kombinací léčiv a to ve sledovaném období od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2012. Do souboru nebyly zařazeny děti přijaté z důvodu otrav alkoholem, chemikáliemi, jedovatými rostlinami, potravou a dalšími noxami.

Údaje o demografických charakteristikách dětí, příčinách hospitalizace a klinickém průběhu intoxikace byla získána ze zdravotnické dokumentace FNOL. Takto získaná data byla následně analyzována: pohlaví, věk dítěte, typ léčiva, léková forma, příznaky při přijetí, délka hospitalizace, suicidální úmysl, původ léčiva.

Dále byly vyhodnoceny výsledky toxikologického vyšetření a zjištěny koncentrace látek v krvi, resp. další toxikologická vyšetření moči a žaludečního obsahu. Analýzy byly provedeny pomocí metod FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay), TLC (Thin Layer Chromatography), GC-MS (Gas Chromatography Mass Spectrometry), GC-ECD (Gas Chromatography with Electron Capture Detector) a HPLC (High Performance Liquid Chromatography) na Ústavu soudního lékařství a medicínského práva FNOL.

## **4. VÝSLEDKY**

#### **4. 1. Výskyt unlicensed a off-label předpisu léčiv u dětí**

Do studie bylo zařazeno 4 282 pacientů mladších 15 let. Během sledovaného období (6 měsíců) obdrželi 8 559 předpisů na léky. Demografická data jsou uvedena v Tab. 9. Ve sledovaném souboru jsme zaznamenali 1,26 % (95 % CI 1,02–1,50) předpisů unlicensed způsobem a 9,01 % (95 % CI 8,40–9,62) předpisů bylo předepsáno off-label způsobem. Počty předpisů v jednotlivých věkových skupinách pacientů jsou uvedeny v Tab. 10.

Unlicensed předpis byl signifikantně častější u chlapců (1,5 %, 95 % CI 1,15–1,91) než u dívek (1,0 %, 95 % CI 0,74–1,32) ( $p = 0,037$ ). Mezi off-label předpisem u chlapců (9,0 %, 95 % CI 8,08–9,85) a dívek (9,1 %, 95 % CI 8,22–9,88) nebyl signifikantní rozdíl ( $p = 0,89$ ), viz Tab. 11. Unlicensed způsob preskripce byl signifikantně častější u dětí školního věku než u kterékoliv jiné věkové kategorie ( $p < 0,0001$ ). Unlicensed léky byly předepsány ve 2,7 % (95 % CI 2,07–3,40) dětem školního věku (11 - 15 let); v 1,0 % (95 % CI 0,69–1,47) dětem časného školního věku (7 - 11 let) a v méně než 1,0 % dětem ostatních věkových kategorií. Také v off-label předpisu byl signifikantní rozdíl mezi jednotlivými věkovými skupinami ( $p < 0,0001$ ). Nejčastěji byly off-label způsobem předepisovány léky novorozencům (40,9 %, 95 % CI 20,36–61,45), ale vzhledem k malému počtu pacientů v této věkové skupině nelze z tohoto výsledku činit validní závěry. Léků neregistrovaných pro daný věk bylo více předepsáno kojencům (14,3 %, 95 % CI 11,21–17,36), batolatům (13,0 %, 95 % CI 10,97–15,08) a předškolákům (15,3 %, 95 % CI 13,72–16,86).

Léčiva nejčastěji předepisovaná unlicensed a off-label způsobem jsou zaznamenána v Tab. 12 a Tab. 13. Unlicensed předpis byl nejčastější u ACE inhibitorů (ramipril a enalapril). Ramipril byl předepsán celkem ve 24 případech, z toho 17 předpisů se týkalo chlapců (12 pacientů) a 7 dívek (4 pacientky). Mezi off-label předepsanými léky byla nejčastější antihistaminika (desloratadin a cetirizin) a bronchodilatancia.

**Tab. 9:** Demografická data vyhodnoceného souboru pacientů

Věková kategorie	Věk	Počet dětí	Počet dívek	Počet předpisů u dívek	Počet chlapců	Počet předpisů u chlapců	Počet předpisů v celé věkové skupině	Počet předpisů na dítě
<b>Novorozenci</b>	0 - 28 dní	18	5	5	13	17	22	1,22
<b>Kojenci</b>	29 - 364 dní	304	133	214	168	283	497	1,63
<b>Batolata</b>	Od 1. narozenin do 3. narozenin	609	308	515	301	514	1029	1,69
<b>Předškoláci</b>	Ode dne 3. narozenin (včetně) do 6. narozenin	1027	626	1249	401	774	2023	1,97
<b>Časný školní věk</b>	Ode dne 6. narozenin (včetně) do 11. narozenin	1296	763	1516	533	1164	2680	2,07
<b>Školní věk</b>	11 - 15 let	1028	465	1076	563	1232	2308	2,25
<b>Celkem</b>	<b>0 - 15 let</b>	<b>4282</b>	<b>2300</b>	<b>4575</b>	<b>1979</b>	<b>3984</b>	<b>8559</b>	<b>2,00</b>

**Tab. 10:** Počty unlicensed a off-label předpisů v jednotlivých věkových skupinách

	Předpisů celkem	Unlicensed	Off-label
<b>Novorozenci</b>	22	0	9
<b>Kojenci</b>	497	1	71
<b>Batolata</b>	1029	0	134
<b>Předškoláci</b>	2023	16	309
<b>Časný školní věk</b>	2680	29	156
<b>Školní věk</b>	2308	62	93
<b>Celkem</b>	<b>8559</b>	<b>108</b>	<b>772</b>

**Tab. 11:** Počty unlicensed a off-label předpisů podle pohlaví

	<b>Celkem</b>	<b>Unlicensed</b>	<b>Off-label</b>
<b>Chlapci</b>	3984	61	358
<b>Dívky</b>	4575	47	414
<b>Celkem</b>	8559	108	772

**Tab. 12:** Léčiva nejčastěji předepsaná unlicensed (registrovaná pouze pro dospělé)

<b>Generický název</b>	<b>Kód SÚKL</b>	<b>Výrobní název</b>	<b>Doplněk</b>	<b>Počet předpisů</b>	<b>Počet pacientů</b>	<b>Indikace v SPC</b>
<b>Transferendi factor suillus</b>	0087299	IMUNOR	POR LYO 4X10MG	6	5	od 18 let
<b>Cyproteron</b>	0003783	ANDROCUR-50	POR TBL NOB 50X50MG	5	5	Od 18 let
<b>Ramipril</b>	0056974	TRITACE 1,25 MG	POR TBL NOB 50X1,25M G	5	5	Od 18 let
<b>Enalapril</b>	0115479	APO- ENALAPRIL 5 MG	POR TBL NOB 100X5MG	4	4	Od 18 let
<b>Ramipril</b>	0056982	TRITACE 5 MG	POR TBAL NOB 50x5MG	3	3	Od 18 let
<b>Ramipril</b>	0056977	TRITACE 2,5 MG	POR TBL NOB 30X2,5MG	3	3	Od 18 let
<b>Ramipril</b>	0023958	AMPRILAN 2,5	POR TBL NOB 30X2,5 MG	3	2	Od 18 let
<b>Metoklopramid</b>	0093104	DEGAN 10 MG TABLETY	POR TBL NOB 40X10MG	3	3	Od 18 let
<b>Atenolol</b>	0065388	TENORMIN 50	POR TBL FLM 28X50MG	3	2	Od 18 let
<b>Ramipril</b>	0056978	TRITACE 2,5 MG	POR TBL NOB 50X2,5MG	2	2	Od 18 let

**Tab. 13:** Léčiva nejčastěji předepsaná off-label



Generický název	Kód SÚKL	Výrobní název	Doplněk	Počet předpisů	Počet pacientů	Indikace v SPC
Salbutamol	0031934	VENTOLIN INHALER N	INH SUS PSS 200X100 RG	43	42	Od 4 let
Desloratadin	0028834	AERIUS 2,5 MG	POR TBL DIS 90X2,5M G	48	47	Od 6 let
Mometason	0016457	NASONEX	NASSPR SUS 140X50R G	32	30	Od 6 let
Desloratadin	0027899	AERIUS MG	POR TBL FLM 90X5MG	34	33	Od 12 let
Cetirizin	0058834	ZODAC GTT	POR GTT SOL 1X20ML	28	28	Od 2 let
Klarithromycin	0075490	KLACID 250	POR TBL FLM 14X250M G	28	26	Od 12 let
Flutikason- furoát	0029816	AVAMYS	NAS SPR SUS 120X27,5 RG	25	22	Od 6 let
Kodein	0056992	CODEIN SLOVAKOFARM A 15	POR TBL NOB 10X15M G	14	13	Od 12 let
Promethazin	0122197	PROTHIAZIN	POR TBL FLM 20X25M G	14	14	Od 10 let
Montelukast	0125133	SINGULAIR 5 JUNIOR	POR TBL MND 98X5MG	14	14	Od 6 let
Fenoxymethyl- penicilin	0045996	OSPEN 500	POR TBL FLM 30X500K U	17	17	Od 6 let
Desloratadin	0026330	AERIUS 5 MG	POR TBL FLM 50X5MG	14	14	Od 12 let

## **4. 2. Výskyt a závažnost lékových interakcí u dětí**

Do studie bylo zařazeno celkem 6 078 pacientů, kteří splnili vstupní kritéria. Ve sledovaném období (1 rok) obdrželi 19 522 předpisů (3,21 předpisů na pacienta). Demografická data viz Tab. 14. Nejčastější důvody předpisu léků (podle MKN-10), nejčastěji předepisované účinné látky a třídy podle ATC klasifikace jsou uvedeny v Tab. 15.

V souboru dat bylo celkem identifikováno 859 PLI (110 typů; u 233 pacientů), což znamená, že PLI se vyskytly ve 4,40 % všech předpisů neboli u 3,83 % pacientů.

Incidence PLI rozdělených dle závažnosti je znázorněna v Tab. 16. Rozdělení výskytu klinicky významných PLI (stupeň 4-6) u jednotlivých věkových skupin je uvedeno v Tab. 17. Byly zaznamenány u 0,39 % předpisů (0,47 % pacientů).

K posouzení pravděpodobnosti PLI u pacientů s ohledem na věk, pohlaví, počet návštěv za rok a průměrný počet předpisů na jednu návštěvu byl použit multivariační statistický model. V této analýze nebyl brán ohled na diagnózu nebo typ léku. Samozřejmě, že průměrný počet předpisů za návštěvu je silným a signifikantním ( $p < 0,0001$ ) prediktorem PLI; zvýšení počtu předpisů za návštěvu o jeden předpis zvyšuje pravděpodobnost interakce faktorem 2,2. Totéž platí pro počet návštěv. Každá další návštěva zvyšuje pravděpodobnost interakce faktorem 1,1 ( $p < 0,0001$ ), což znamená 1,7krát vyšší pravděpodobnost u pacienta s dalšími pěti návštěvami a 2,8krát vyšší pravděpodobnost u pacienta s deseti dalšími návštěvami. Věk je také signifikantním prediktorem PLI ( $p = 0,008$ ), s každým rokem věku se zvyšuje pravděpodobnost interakce faktorem 1,04, což znamená 1,5krát vyšší pravděpodobnost u desetiletého pacienta. Pohlaví nebylo shledáno signifikantním prediktorem ( $p = 0,38$ ).

Další analýza se zaměřila na hlavní skupiny diagnóz. Bylo vybráno několik důležitých skupin diagnóz, ve kterých bývají předepisovány rizikové léky (viz Tab. 18). Pravděpodobnost PLI u pacienta byla předpovídána na základě toho, zda patřil či nepatřil do dané skupiny. Analýza byla provedena pro každou skupinu diagnóz zvlášť, tedy jediným variabilním prediktorem byla přítomnost či nepřítomnost dané diagnózy u pacienta, bez ohledu na všechny ostatní informace. Bylo shledáno, že přítomnost ve skupině G40 (epilepsie) zvyšuje pravděpodobnost PLI faktorem 18,84 (tedy pacienti s diagnózou G40 mají téměř 19krát vyšší pravděpodobnost PLI než ostatní pacienti,  $p < 0,001$ ). Skupina C91 (lymfoidní leukémie) zvyšuje

pravděpodobnost faktorem 10,12 ( $p < 0,0001$ ), a skupina M05 - M09 (revmatoidní artritida a jiné artritidy) zvyšuje riziko faktorem 6,40 ( $p = 0,004$ ). Na druhou stranu přítomnost ve skupině E10 (insulin-dependentní diabetes mellitus) snižuje pravděpodobnost faktorem 3,57 ( $p = 0,073$ ) a přítomnost ve skupině J45 faktorem 1,69 ( $p = 0,082$ ).

Třetí analýza byla zaměřena na hlavní skupiny léků. Bylo vybráno několik skupin léků se známým vysokým nebo nízkým rizikem PLI (viz Tab. 18). Pravděpodobnost PLI u pacienta byla predikována na základě přítomnosti nebo nepřítomnosti dané skupiny léků. Analýza byla provedena pro každou skupinu léků zvlášť, tedy jediným variabilním prediktorem byla přítomnost nebo nepřítomnost dané lékové skupiny u pacienta, bez ohledu na jiné informace. Bylo shledáno, že předpis imunosupresiv (L04) zvyšuje pravděpodobnost PLI faktorem 41,87 ( $p < 0,0001$ ), antimykotik (J02) faktorem 29,58 ( $p < 0,0001$ ), antiepileptik (N03) faktorem 24,18 ( $p < 0,0001$ ), cytostatik (L01) faktorem 16,85 ( $p < 0,0001$ ) a léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest (R03) zvyšují pravděpodobnost faktorem 1,39 ( $p = 0,046$ ). Oproti tomu přítomnost lékové skupiny R06 (antihistaminika pro systémovou aplikaci) snižuje pravděpodobnost PLI faktorem 1,56 ( $p = 0,008$ ). Skupiny A10, R01 a H01 snižují pravděpodobnost jen lehce, ale je zde vidět určitý trend (viz Tab. 18). Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci (skupina J01) nebyla shledána signifikantně rizikovými. Nicméně výsledky musí být interpretovány velmi opatrně (viz diskuze).

Co se týče předepsaných léků, většina lékových interakcí byla nalezena u antiepileptik (valproát, lamotrigin, topiramát, levetiracetam a karbamazepin) a u imunosupresiv (methotrexát, azathioprin a ciklosporin). Ostatní léky s vysokým počtem PLI byly mesalazin, prednison, omeprazol, diazepam a teofylin. Léky, u kterých byly shledány klinicky významné interakce nejčastěji byly valproát, lamotrigin a methotrexát.

Všechny klinicky významné (stupeň 4 - 6) potenciálně interagující kombinace léků předepsané pacientům v této studii jsou uvedeny v Tab. 17. Jedinou kontraindikanou kombinací byl methotrexát s nimesulidem.

**Tab. 14:** Demografická data souboru a výskyt klinicky významných interakcí

Věková kategorie	Věk	Pacientů (%)	Dívek (%)	Chlapců (%)	Předpisů (%)	Předpisů na pacienta	Potenciálních interakcí celkem		Klinicky významné interakce	
							Případů (%)	Pacientů* (%)	Případů (%)	Pacientů* (%)
<b>Novorozenci</b>	0-28 dnů	31 (0,5)	10 (0,4)	21 (0,6)	39 (0,2)	1,26	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Kojenci</b>	1 měsí c - 1 rok	506 (8,3)	227 (8,3)	279 (8,4)	951 (4,9)	1,88	3 (0,4)	3 (1,3)	0 (0)	0 (0)
<b>Batolata</b>	1-3 let	979 (16,1)	418 (15,2)	561 (16,9)	2269 (11,6)	2,32	44 (5,1)	21 (8,9)	6 (7,8)	2 (6,5)
<b>Předškoláci</b>	3-6 let	1161 (19,1)	487 (17,7)	674 (20,3)	3079 (15,8)	2,65	122 (14,2)	31 (13,1)	16 (20,8)	7 (22,6)
<b>Časný školní věk</b>	7-11 let	1578 (26,0)	681 (24,8)	897 (27,0)	5539 (28,4)	3,51	145 (16,9)	51 (21,5)	17 (22,1)	4 (12,9)
<b>Školní věk</b>	12-15 let	970 (16,0)	473 (17,2)	497 (14,9)	3792 (19,4)	3,91	124 (14,4)	33 (13,9)	12 (15,6)	4 (12,9)
<b>Adolescenti</b>	16-19 let	853 (14,0)	454 (16,5)	399 (12,0)	3853 (19,7)	4,52	421 (49,0)	98 (41,4)	26 (33,8)	14 (45,2)
<b>Celkem</b>	<b>0-19 let</b>	<b>6078</b>	<b>2750</b>	<b>3328</b>	<b>19522</b>	<b>3,21</b>	<b>859</b>	<b>233</b>	<b>77</b>	<b>29</b>

**Tab. 15:** Nejčastější diagnózy a nejčastěji předepisované lékové skupiny a účinné látky

		Počet předpisů	Počet pacientů
<b>Nemoci (MKN-10)</b>			
<b>E10.9</b>	Diabetes mellitus bez komplikací	2862	166
<b>J45.0</b>	Astma převážně alergické	1451	324
<b>G40.0</b>	Idiopatická epilepsie a epileptické syndromy	730	141
<b>J20.9</b>	Akutní bronchitida, NS	723	307
<b>J30.1</b>	Alergická rýma způsobená pylem	684	229
<b>J03.9</b>	Akutní tonsilitida, NS	538	399
<b>J45.8</b>	Smíšené astma	521	142
<b>ATC kód (Třídy)</b>			
<b>R06</b>	Antihistaminika pro systémovou aplikaci	2417	1684
<b>R03</b>	Léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest	2403	974
<b>J01</b>	Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci	2393	1904
<b>N03</b>	Antiepileptika	1389	331
<b>A10</b>	Léčiva k terapii diabetu	914	185
<b>R01</b>	Nosní léčiva	850	576
<b>H01</b>	Hypofyzární a hypotalamické hormony a analogy	733	208
<b>ATC kód (Účinné látky)</b>			
<b>R06AE09</b>	levocetirizin	854	502
<b>R03DC03</b>	montelukast	714	326
<b>V06</b>	celková výživa	677	186
<b>R06AE07</b>	cetirizin	664	506
<b>H01AC01</b>	somatropin	662	185
<b>J01CR02</b>	amoxicilin/klavulanát	485	468
<b>N03AG01</b>	valproát	478	171

**Tab. 16:** Výskyt lékových interakcí klasifikovaných podle závažnosti

Stupeň	Závažnost	Počet interakcí* (%)	Počet případů (%)	Počet pacientů** (%)
0	neinteraguje	-	-	-
1	nezávažná	24 (21,8)	312 (36,3)	121 (33,0)
2	málo závažná	30 (27,3)	197 (22,9)	82 (22,3)
3	středně závažná	41 (37,3)	273 (31,8)	131 (35,7)
4	závažná	14 (12,7)	74 (8,6)	31 (8,5)
5	velmi závažná	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6	kontraindikováno	1 (0,9)	3 (0,4)	2 (0,5)
<b>TOTAL</b>		<b>110</b>	<b>859</b>	<b>233</b>

\* kombinace dvou léků, které mohou způsobit interakci

\*\* celkový počet pacientů neodpovídá počtu pacientů v jednotlivých podskupinách – u jednoho pacienta se mohlo vyskytnout interakcí více

**Tab. 17:** Klinicky významné lékové interakce (stupeň 4-6) zaznamenané ve sledovaném období

Třída	Počet případů	Počet pacientů*	Léčivo A	Léčivo B	Potenciální riziko
6	3	2	methotrexát	nimesulid	jaterní poškození
4	46	12	kyselina valproová	lamotrigin	↑ AUC lamotriginu a $C_{max}$
4	5	4	kotrimoxazol	methotrexát	↑ volné plazmatické frakce methotrexátu
4	4	1	digoxin	karvedilol	↑ plazmatické koncentrace digoxinu
4	3	3	omeprazol	flukonazol	↑ AUC, $C_{max}$ a $T_{1/2}$ omeprazolu
4	3	2	omeprazol	methotrexát	↑ plazmatické koncentrace methotrexátu
4	3	1	fluvastatin	ciklosporin	↑ AUC a $C_{max}$ fluvastatinu (rhabdomyolýza)
4	3	2	prednison	flukonazol	addisonismus po vysazení flukonazolu
4	3	2	karbamazepin	risperidon	↓ plazmatické koncentrace risperidonu
4	1	1	chlorid draselný	spironolakton	hyperkalémie
4	1	1	warfarin	prednison	krvácení (zejména gastrointestinální)
4	1	1	doxycyklin	methotrexát	methotrexátová toxicita
4	1	1	flukonazol	ciklosporin	↑ AUC a $C_{max}$ ciklosporinu

\*celkový počet pacientů neodpovídá počtu pacientů v jednotlivých podskupinách - u některých pacientů bylo nalezeno více interakcí

**Tab. 18:** Odhady vlivu rizikových faktorů na základě modelů logistické regrese (regresní koeficient, odhadovaná standardní chyba a p-hodnota)

	<b>coef (SE)</b>	<b>p</b>
<b>Multivariační model</b>		
Věk	0,037 (0,014)	0,008
Pohlaví	0,133 (0,152)	0,381
Počet předpisů za návštěvu	0,781 (0,078)	< 0,001
Počet návštěv	0,104 (0,009)	< 0,001
<b>Univariační modely</b>		
<b>Nemoci (MKN-10)</b>		
G40 Epilepsie	2,936 (0,161)	< 0,001
E10 Insulin-dependentní diabetes mellitus	-1,280 (0,714)	0,073
J45 Astma	-0,522 (0,300)	0,082
C91 Lymfoidní leukémie	2,314 (0,451)	< 0,001
M05 - M09 Artritida (všechny typy)	1,856 (0,649)	0,004
<b>Třídy (ATC klasifikace)</b>		
N03 Antiepileptika	3,186 (0.149)	< 0,001
L01 Cytostatika	2,824 (0.336)	< 0,001
J02 Antimykotika pro systémové užití	3,387 (0.491)	< 0,001
L04 Imunosupresiva	3,735 (0.276)	< 0,001
J01 Antibakteriální látky pro systémové užití	-0,092(0.147)	0,531
R06 Antihistaminika pro systémové užití	-0,447 (0.167)	0,008
R03 Antiastmatika	0,332 (0.166)	0,046
A10 Antidiabetika	-1,308(0.714)	0,067
R01 Nosní léčiva	-0,500 (0.279)	0,074
H01 Hormony hypofýzy a hypotalamu	-1,016 (0.585)	0,083



### ***4. 3. Vyhodnocení nežádoucích účinků léčiv vedoucích k přijetí na dětskou kliniku***

Ve sledovaném období bylo na DK FNOL přijato 2 903 dětí (1 664 chlapců a 1 239 dívek). Někteří pacienti byli přijati opakovaně. Průměrný věk přijatých pacientů byl 7,1 let. (Demografická data viz Tab. 19). Pacienti s onkologickou diagnózou byli přijati celkem 143krát (4,9 % všech příjmů).

Celkem 64 příjmů (2,2 %) bylo způsobeno NÚL (28 dívek a 36 chlapců). Pozorovaná incidence byla tedy 2,2 hospitalizací z důvodu NÚL na 100 hospitalizací. NÚL byly rozděleny do jednotlivých podskupin podle léku, který NÚL způsobil (viz Graf 1) a orgánových systémů, které byly v důsledku NÚL postiženy (viz Graf 2). Z celkového počtu 64 příjmů pro NÚL bylo 28 příjmů (43,1 %) dětí trpících onkologickým onemocněním a 16 z nich bylo z důvodu infekčních komplikací. Nejčastějším nežádoucím účinkem u pacientů s protinádorovou léčbou byla febrilní neutropenie (12 příjmů) a mukozitida (5 příjmů) (viz Graf 1 a 2).

Druhou největší skupinu nežádoucích účinků tvořilo zvracení a alergická reakce (exantém) způsobené antibiotiky - 11 příjmů (viz Graf 1). Šest z nich bylo způsobeno betalaktamovými antibiotiky, dva klaritromycinem, jeden kotrimoxazolem a ve dvou případech nebylo antibiotikum identifikováno.

Jak vakcíny, tak imunosupresiva byly zodpovědné za 9 % hospitalizací z důvodu NÚL. Šest příjmů bylo způsobeno pěti různými typy vakcín a byly pozorovány velmi heterogenní NÚL (zvětšení lymfatických uzlin, horečka, bolesti svalů, bolesti hlavy a další). Z NÚL způsobených imunosupresivy bylo 50 % vyvoláno ciklosporinem (3 případy). U každého pacienta byl projev NÚL jiný (nefropatie, pankreatitida a zvracení způsobené toxickými hladinami ciklosporinu).

Nejzávažnějšími NÚL, které byly zaznamenány v této studii, byla akutní pankreatitida a plicní embolie. Ve dvou případech byla pankreatitida ohodnocena jako pravděpodobně způsobená imunosupresivy (ciklosporinem a azathioprinem). V jednom případě byla pankreatitida způsobená mesalazinem hodnocena jako jistá. Všechny tři případy pankreatitid se týkaly pacientů s nespecifickými střevními záněty. Hormonální antikoncepce byla považována za hlavní příčinu plicní embolie a třech případů hluboké žilní trombózy. Glukokortikoidy pravděpodobně způsobily dekompenzaci diabetu mellitu (1 případ) a patologickou frakturu tibie (jeden případ). Dále byl pozorován steroidní diabetes indukovaný vysokými dávkami glukokortikoidů

u jednoho pacienta (NÚL byl hodnocen jako jistý). Dva pacienti byli přijati z důvodu NÚ biologické léčby (infiximab, imatinib); oba případy byly pomocí všech třech algoritmů hodnoceny jako pravděpodobné. U žádného pacienta nedošlo z důvodu NÚL ke smrti a žádný z pacientů během hospitalizace nezemřel.

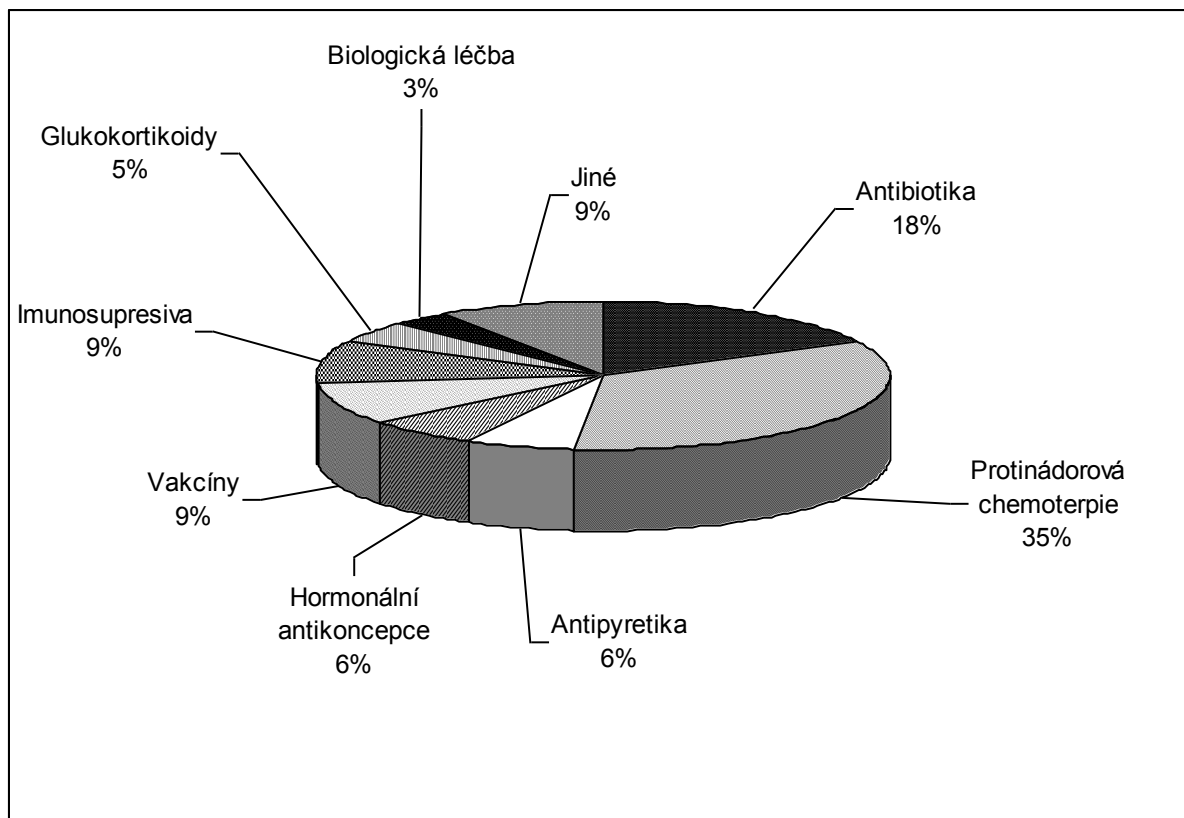
Dalším cílem této studie bylo vyhodnotit kauzalitu NÚL (možný/pravděpodobný/jistý) pomocí všech tří algoritmů. Výsledky viz Tab. 20. V 16 případech se podle všech algoritmů jednalo o NÚL jistý a ve 33 případech o pravděpodobný. V 15 případech nebyla kauzalita vyhodnocená podle jednotlivých algoritmů totožná. Žádný z NÚL nebyl ohodnocen jako možný pomocí všech tří algoritmů.

Za pomoci multivariační analýzy (viz Tab. 21) bylo ženské pohlaví vyhodnoceno jako statisticky signifikantní rizikový faktor pro NÚL ( $p < 0,05$ ) a stejně tak onkologická diagnóza, pro kterou bylo OR 9,8 ( $p < 0,001$ ). Vliv věku nebyl signifikantní. Univariační analýza prokázala, že pacienti s identifikovaným NÚL byli signifikantně starší než bez NÚL (6,3 vs. 5,7 let) ( $p < 0,05$ ); tento rozdíl byl více vyjádřen u pacientů bez onkologické diagnózy (8,7 vs. 5,5 let,  $p < 0,05$ ), ve skupině onkologických pacientů nebyl rozdíl ve věku signifikantní (6,1 vs. 5,8 let).

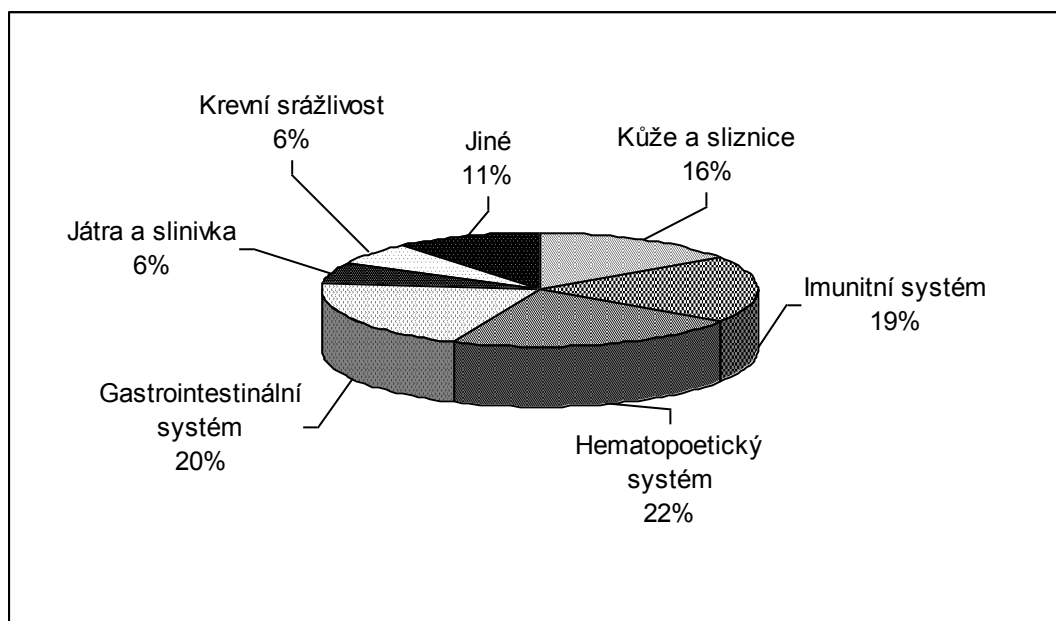
**Tab. 19:** Demografická data souboru

		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Počet příjmů</b>		<b>2903</b>	<b>100</b>
	Chlapci	1664	57,3
	Dívky	1239	42,7
<b>Počet pacientů</b>		<b>2405</b>	<b>100</b>
	Chlapci	1374	57,1
	Dívky	1031	42,9
<b>Průměrný věk</b>		<b>7,1 let</b>	
	Chlapci	7,0	
	Dívky	7,2	

**Graf 1:** Skupiny léků způsobující NÚL vedoucí k přijetí



**Graf 2:** Zastoupení orgánových systémů postižených NÚL



**Tab. 20:** Pravděpodobnost NÚL hodnocená pomocí Naranjova algoritmu [Naranjo et al., 1981], Liverpoolského algoritmu [Gallagher et al., 2011] a hodnotící metodou podle Edwardse & Aronsona [Edwards & Aronson, 2000].

	Naranjo	Liverpool	Edwards
<b>Jistý</b>	21	20	17
<b>Pravděpodobný</b>	40	44	39
<b>Možný</b>	3	0	8
<b>Celkem</b>	<b>64</b>	<b>64</b>	<b>64</b>

**Tab. 21:** Rizikové faktory pro výskyt NÚL (multivariační logistická regrese)

	Odds ratio	95% CI for OR	p-value
Ženské pohlaví	1.5839	(1.37, 1.80)	0.0364
Onkologická diagnóza	9.8002	(5.77, 16.65)	0.0000
Věk	1.0308	(0.99, 1.07)	0.1014

#### **4. 4. Vyhodnocení intoxikací léky u dětí**

V roce 2012 bylo na Dětskou kliniku FNOL přijato celkem 6160 dětí a adolescentů do 19 let (vyjma nově narozených dětí). Ve stejném období bylo zaznamenáno celkem 55 hospitalizací pro lékové otravy u dětí. Žádný z intoxikovaných pacientů nebyl během vyhodnocovaného období přijat opakovaně. Z tohoto celkového počtu se 72,7 % otrav vyskytlo u dívek (40 případů) a 27,3 % u chlapců (15 případů). Nejvíce intoxikací léky bylo zjištěno u dětí v batolecím věku - mezi 1. a 3. rokem dítěte. V tomto věkovém rozmezí se nacházelo celkem 36,4 % hospitalizovaných (20 dětí). Je však potřeba zdůraznit, že ne vždy dítě lék prokazatelně požílo. Na druhém místě v počtu hospitalizací z důvodu otravy léky byly děti školního věku (15 případů, tedy 27,3 %). V této věkové skupině byly výrazně častější otravy u dívek než u chlapců (13 vs. 2). Na třetím místě byli adolescenti (14,5 %, tj. 8 případů otrav). Demografická data souboru viz Tab. 22.

Hospitalizace trvala v 76,4 % (42 případů) méně než 48 hodin. Jen jeden pacient byl hospitalizován déle než 10 dnů; jednalo se o jediného pacienta, který na následky otravy zemřel, a to po požití jedné tablety propafenonu a jedné tablety verapamilu. Celkem 6 dětí bylo přeloženo do jiného léčebného zařízení. Z dětí, které byly propuštěny domů, nemělo dle dostupné dokumentace žádné z nich zdravotní následky. Délka hospitalizace viz Tab. 23.

Ve 47,3 % (26 případech) nastala otrava lékem, který nepatřil intoxikovanému dítěti. V 19 případech (34,5 %) došlo k otravě lékem vlastním a u 10 pacientů (18,2 %) nebylo možno původ léku identifikovat.

Nejčastěji se jednalo o perorální požití léku (požití tablet - 39 případů; požití roztoku nebo kapek - 13 případů). V jednom případě došlo k otravě v důsledku aplikace 3 náplastí obsahujících buprenorfin (Transtec 35 µg/h). Zastoupení jednotlivých lékových forem viz Tab. 24.

Léky, které nejčastěji způsobily otravu, byla analgetika; ibuprofen v 20 % případů (11 otrav), paracetamol ve 14,5 % (8 případů). Opakovaně byly příčinou intoxikací také genciánová violet, dimetinden, klonazepam, kyselina askorbová, zolpidem a verapamil. Všechny další léky se vyskytly jen v jednotlivých případech (Viz Tab. 25).

Při přijetí nemělo 40 % (22) dětí žádné příznaky otravy. U zbývajících dětí se nejčastěji jednalo o zvracení, bolesti břicha a nevolnost (14 případů), dále o malátnost a spavost (15 případů). Tachykardie, neklid a excitace byly pozorovány u 4 pacientů. Pouze jeden pacient byl přijat v bezvědomí, jednalo se o dvouletého chlapce, který následně na otravu kardiovaskulárními léky zemřel.

K úmyslné otravě došlo ve 41,8 % (23 případů), k neúmyslné pak ve 14,5 % (8 případů). U zbylých dětí (celkem 24) úmysl vzhledem k nízkému věku nebyl hodnocen. Jednalo se o zvědavá batolata, která požíla lék, který objevila ve svém dosahu.

Sebevražedný úmysl byl potvrzen u 33 % (18) pacientů, ve všech případech se jednalo o otravu tabletami. V 7 případech pacienti požíli léky vlastní, ve 3 případech cizí a v 8 případech nebyl původ léku zjištěn. Žádný sebevražedný pokus nebyl dokonán, v 5 případech byli pacienti přeloženi na psychiatrické oddělení. Z 18 pokusů o sebevraždu se v 17 případech jednalo o dívky, pouze v jednom případě se o sebevraždu pokusil chlapec. Některé z pacientek byly ze stejného důvodu v minulosti již hospitalizovány. V 10 případech se jednalo o požití kombinace léků, v 8

případech o požití pouze jednoho léku. Nejčastěji se pacienti pokusili spáchat sebevraždu požitím analgetik. Výskyt jednotlivých účinných látek požitých v sebevražedném úmyslu byl následující:

- ve 33 % analgetika (paracetamol 8x, ibuprofen 7x, meloxicam, kodein a tramadol 1x);
- po 5 % antidepressiva (3x sertralin, escitalopram a fluoxetin) a antihypertenziva (3x betaxolol, verapamil, trandolapril);
- po 4 % antihistaminika (levocetirizin a moxastin-teoklát), benzodiazepiny (alprazolam a oxazepam) a antipsychotika (aripiprazol a tiaprid);
- dále kyselina listová, guaifenezin, kofein, železo a fenoxymethylpenicilin.

Z celkového počtu 55 dětí přijatých z důvodu intoxikace bylo u 36 provedeno toxikologické vyšetření. U 31 z nich byla účinná látka (popř. účinné látky) prokázána kvalitativně v moči a/nebo žaludečním obsahu metodou TLC a/nebo metodou GC-MS (viz Tab. 27). U 13 pacientů byla stanovena koncentrace látky v krvi. U jednoho z pacientů byly v jeho krvi současně stanoveny sérové koncentrace dvou různých látek.

V 8 případech byla v krvi pacientů metodou FPIA stanovena koncentrace paracetamolu. U ostatních pacientů byly chromatografickými metodami stanoveny koncentrace benzodiazepinů (ve 2 případech se jednalo o klonazepam, v 1 případě o alprazolam), verapamilu (2 pacienti) a glibenklamidu (1 pacient), viz Tab. 26.

**Tab. 22:** Demografické charakteristiky souboru dětí hospitalizovaných pro intoxikace léky

	Věkové rozmezí	Počet dětí		Dívky		Chlapci	
		N	%	N	%	N	%
<b>Novorozenci</b>	0 - 28 dnů	0	0	0	0	0	0
<b>Kojenci</b>	29 - 364 dnů	6	10,9	4	7,3	2	3,6
<b>Batolata</b>	1 - 3 let	20	36,4	11	20	9	16,4
<b>Předškoláci</b>	3* - 6 let	4	7,3	4	7,3	0	0
<b>Časný školní věk</b>	7 - 11 let	2	3,6	0	0	2	3,6
<b>Školní věk</b>	12 - 15 let	15	27,3	13	23,6	2	3,6
<b>Adolescence</b>	16 - 19 let	8	14,5	8	14,5	0	0
<b>Celkem</b>	<b>0 - 19 let</b>	<b>55</b>	<b>100</b>	<b>40</b>	<b>72,7</b>	<b>15</b>	<b>27,3</b>

**Tab. 23:** Délka hospitalizace u dětí intoxikovaných léky

Délka hospitalizace (dny)	Počet případů
0,5	1
1	21
2	20
3	5
4	5
8	1
9	1
<b>17</b>	<b>1 (úmrť)</b>

**Tab. 24:** Zastoupení jednotlivých lékových forem jako příčin intoxikací

Léková forma	Počet případů
<b>Pevné</b>	<b>40</b>
Tablety	39
Kapsle	1
<b>Tekuté</b>	<b>13</b>
Perorální roztoky	6
Roztoky k aplikaci na kůži	5
Oční a nosní kapky	2
<b>Polotuhé</b>	<b>1</b>
Mast	1
<b>Transdermální náplasti</b>	<b>1</b>
Náplast	1

**Tab. 25:** Nejčastější příčiny otrav léky ve sledovaném souboru dětí

Léčivo - generický název	Počet případů
Ibuprofen	11
Paracetamol	8
Dimetinden	3
Genciánová violet'	3
Klonazepam	2
Acidum ascorbicum	2
Zolpidem	2
Verapamil	2
<b>Ostatní</b>	po 1 případě

**Tab. 26:** Koncentrace léků naměřené v krvi nebo žaludečním obsahu

Pacient	Metoda	Léčivo	Koncentrace	Materiál
---------	--------	--------	-------------	----------



1	FPIA	paracetamol	41 mg/l	krev
2	FPIA	paracetamol	12,3 mg/l	krev
3	FPIA	paracetamol	25,6 ug/ml	krev
4	GC-ECD	alprazolam	0,033 mg/l	krev
5	GC-ECD	klonazepam	0,05 mg/l	krev
6	FPIA	paracetamol	44,9 ml/l	krev
7	FPIA	paracetamol	173,5 ug/ml; 91,7 ug/ml; 1,47ug/ml	krev
8	FPIA	paracetamol	23,69 mg/l	krev
9	FPIA	paracetamol	75 ug/ml; 27,6 ug/ml; 3,16 ug/ml	krev
10	FPIA	paracetamol	12,3 ug/ml	krev
11	GC-MS	klonazepam	0,14 mg/l	krev
12	GC-MS	verapamil	2,1mg/l	krev
12	HPLC	glibenklamid	0,85 mg/l	krev
13	GC-MS	verapamil	0,03 ug/ml	krev

**Tab. 27:** Průkaz látek při toxikologickém vyšetření

Přijat pro intoxikaci	Žaludeční obsah	Krev	Moč	Koncentrace
levothyroxin	levothyroxin	-	-	-
ibuprofen	ibuprofen	-	ibuprofen	-
levocetirizin, ibuprofen	lidocain, erytromycin	-	erythromycin, lidocain, ibuprofen	-
ibuprofen, paracetamol, meloxicam, kys. listová, moxastin- teoklát	kodein, paracetamol, ibuprofen	paracetamol	opiáty	ANO
dosulepin	dosulepin	-	dosulepin	-
atropin	-	-	atropin, ibuprofen, paracetamol	-

**Tab. 27:** Průkaz látek při toxikologickém vyšetření – pokračování

dimetinden	dimetinden	-	-	-
------------	------------	---	---	---

zolpidem, tizanidin	tizanidin	-	-	-
ibuprofen	-	-	ibuprofen	-
ibuprofen, paracetamol	paracetamol, ambroxol	paracetamol	benzodiazepiny, ibuprofen, paracetamol, ambroxol	ANO
ibuprofen	-	-	ibuprofen	-
paracetamol, kys. askorbová	paracetamol, ambroxol -	paracetamol	paracetamol	ANO
bromazepam	-	-	benzodiazepiny	-
alprazolam, ibuprofen	-	alprazolam	ibuprofen	ANO
klonazepam	7-aminoklanazepam	klonazepam	-	ANO
citalopram	-	-	citalopram	-
betaxolol, kodein	betaxolol, kodein	-	opiáty	-
paracetamol	-	paracetamol	paracetamol	ANO
paracetamol, tiaprid	paracetamol, dosulepin	paracetamol	paracetamol, dosulepin	ANO
ibuprofen, paracetamol, setralin	-	paracetamol	ibuprofen, paracetamol, sertralin	ANO
paracetamol, quaiphenazin, ibuprofen, kofein	paracetamol, guaifenezin, ibuprofen, kofein	paracetamol	-	ANO
tramadol, paracetamol	tramadol, paracetamol, tolperison	paracetamol	tramadol, paracetamol, tolperison	ANO
oxazepam	-	-	benzodiazepiny	-
klonazepam	-	klonazepam	-	ANO
fluoxetin	fluoxetin, kys. valproová	-	-	-
aripiprazol	-	-	benzodiazepiny, citalopram, kofein	-
karvedilol	karvedilol	-	-	-
perindopril, indapamid	-	-	metabolit perindoprilu	-
verapamil, trandolapril	verapamil, trandolapril, kofein	verapamil, glibenklamid	-	ANO
verapamil, propafenon	verapamil, propafenon	verapamil	benzodiazepiny, verapamil, propafenon	ANO

## **5. DISKUSE**

## ***5. 1. Unlicensed a off-label předpis léčiv u dětí***

Předchozí studie dokládají, že používání unlicensed a off-label léků v pediatrii je poměrně běžné. Jak uvádí nedávná práce, off-label předpis se dotýká 9 - 33 % pediatrických pacientů [Pandolfini & Bonati, 2005].

Na rozdíl od uvedených starších prací, naše výsledky ukazují, že současná incidence unlicensed a off-label předpisu není u našich pacientů tak vysoká. Off-label předpis léků byl shledán v 9,01 % předpisů, unlicensed předpis byl identifikován v pouze 1,26 % všech preskripcí. Je však potřeba připomenout, že jsme posuzovali pouze předpis s ohledem na věk pacienta, nikoliv s ohledem na dávku nebo aplikační cestu.

V roce 2008 byla publikována prospektivní observační studie zahrnující 417 pacientů na pediatrickém oddělení v Düsseldorfu. Autoři analyzovali dohromady 1812 ordinací na 211 různých léčiv. Celkem 253 pacientů (61 %) obdrželo minimálně jeden off-label lék, přičemž pojem unlicensed nebyl v práci vůbec používán. Ze všech posuzovaných ordinací léčiv bylo 553 (31 %) použito off-label. Autoři taktéž hodnotili podíl jednotlivých lékových skupin: v 60 % se jednalo o indikaci k léčbě onemocnění kardiovaskulárního systému, ve 42 % o antiinfektivum, ve 30 % o léčivo dýchacího systému. Ve 34 % se jednalo o off-label ordinaci z důvodu věku. Nevýhodou studie však bylo, že zahrnovala i 6 % dospělých pacientů, a proto by celkový počet off-label ordinací u dětí mohl být podhodnocen [Hsien et al., 2008].

Autoři rovněž sestavili seznam 21 takto ordinovaných léčiv, který porovnávali se seznamem pediatrických potřeb a priorit vytvořeným EMA. Ze zmíněných 21 léčiv bylo 15 na seznamu EMA (karvedilol, metoprolol, propranolol, spironolakton, furosemid, hydrochlorothiazid, nifedipin, amlodipin, amiodaron, sotalol, sildenafil, aspirin, fenpropion, enoxaparin a urokináza). Indikacemi byly hypertenze, srdeční selhání s otoky a arytmie. Dalších 6 léků ordinovaných off-label v Univerzitní nemocnici v Düsseldorfu byly bisoprolol, nebivolol, kanreonát draselný, isosorbid dinitrát, glycerol trinitrát a fenoxibenzamin, které na seznamu EMA uvedeny nejsou. Na prvním místě v počtu jednotlivých ordinací byl spironolakton, následoval aspirin a na třetí pozici furosemid. Studie poukazuje na 21 off-label ordinovaných kardiovaskulárních léků používaných k terapii potenciálně život ohrožujících stavů u dětí [Hsien et al., 2008].

V naší studii patřila kardiovaskulární léčiva (zejména ACE inhibitory a betablokátry) také mezi nejčastěji unlicensed předepisovaná léčiva. Jejich použití je v pediatrii často nevyhnutelné, jelikož nejsou k dispozici žádné jiné schválené alternativy. To je zejména případ kaptoprilu a enalaprilu, používaných u dětí s hypertenzí nebo srdečním selháním. Proto by právě kardiovaskulární léčiva měla být prioritně registrována i pro použití v pediatrické populaci.

Poslední studie také poukazují na vztah unlicensed a off-label předpisu a věku pacienta. Bylo opakovaně zjištěno, že je tento způsob předpisu nejčastější u novorozenců. Čím je dítě mladší, tím je pravděpodobnější, že dostane neschválený lék, což platí zejména v nemocniční péči. Na druhou stranu u ambulantních pacientů je častější unlicensed a off-label předpis u adolescentů. Mezi zeměmi, ve kterých byly studie prováděny, jsou jen drobné rozdíly [Lindell-Osuagwu et al., 2009; Hsien et al., 2008].

Výsledky naší studie jsou ovlivněny počty pacientů v jednotlivých věkových skupinách. Unlicensed způsob předpisu byl výrazně častější u dětí školního věku než v kterékoliv jiné věkové kategorii. V této kategorii bylo také více předpisů na pacienta, což je nejspíše způsobeno vyšší morbiditou dětí školního věku. Čím je dítě starší, tím je větší šance, že užívá z důvodu různých chronických chorob více léků. Off-label způsob předpisu byl nejčastější u novorozenců, ale nízký počet pacientů v této věkové kategorii znemožňuje učinit přesnější závěry.

Unlicensed způsobem byly signifikantně častěji předepisovány léky chlapcům než dívkám, což se týče off-label předpisu nebyl mezi pohlavími rozdíl. Tento rozdíl byl nejspíše způsoben unlicensed předpisem kardiovaskulárních léčiv, která byla častěji předepsána chlapcům než dívkám.

Je s podivem, že jen velmi málo studií posuzuje závislost unlicensed/off-label předpisu na pohlaví pacienta. Jedna z nich je z roku 2008 a nebyl v ní až na výjimky mezi pohlavími shledán žádný statisticky významný rozdíl. Předpis kortikosteroidů k systémovému užití byl častější u dívek než chlapců (do 1 roku věku). Totéž bylo pozorováno u antiastmatik u dětí mezi 2-5 lety a diuretik u dětí do 6 let [Santos et al., 2008].

V naší studii bylo více chlapců než dívek léčeno ACE inhibitory. Hlavním důvodem je, že ramipril, který není schválen pro použití u dětí, byl výrazně častěji předepsán chlapcům (CH/D ratio 12:4). To může být způsobeno vyšším výskytem kardiovaskulárních chorob u chlapců. Nejčastější indikací ramiprilu v naší studii byla

hypertenze způsobená nejčastěji poškozením ledvin. Ve většině případů byla hypertenze u chlapců způsobena polycystickým onemocněním ledvin (PKD), autozomálně recesivní chorobou, která je zřejmou příčinou postižení ledvin a jater u dětí a adolescentů [Zhou et al., 2013]. Nicméně závislost mezi pohlavím a výskytem PKD nebyla popsána [Grantham et al., 2000].

Více pravděpodobné vysvětlení vyplývá z nedávné studie, ve které bylo zjištěno, že chlapci jsou signifikantně vyšší, váží více a mají větší obvod pasu, BMI a systolický krevní tlak než dívky. Diastolický tlak měl tendenci být také vyšší u chlapců než u dívek [Yang et al., 2013]. To může objasnit intersexuální rozdíl v používání ACE inhibitorů vyplývající z naší studie, nicméně je v této oblasti zapotřebí další výzkum.

Většina léků předepsaných off-label způsobem byla antihistaminika a léčiva respiračních onemocnění. Tyto léky jsou obvykle schváleny pro děti starší 6 let, nicméně incidence alergických a respiračních chorob je u dětí předškolního věku velmi vysoká [Rancière et al., 2013], a proto patří antihistaminika mezi nejčastěji předepisované léky. První generace antihistaminik nebyla u dětí nikdy klinicky testována a přesto se velmi často používá [Del Cuvillo et al., 2007]. Proto je potřeba klinických studií i u mladších dětí a rozšíření registrace na tyto pacienty.

Salbutamol ve formě suspenze k inhalaci v tlakovém obalu byl nejčastěji off-label předepsanou účinnou látkou. Tento výsledek je v souladu s výsledkem řady dalších klinických studií [Khdour et al., 2011; Ballard et al., 2013; Ribeiro et al., 2013; Ekins-Daukes et al., 2005]. Salbutamol je schválen pouze pro děti starší 4 let; nicméně dle SPC přípravku studie u pacientů < 4 roky s bronchospasmem souvisejícím s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest ukazují, že přípravek v inhalační formě má bezpečnostní profil srovnatelný s dětmi staršími 4 let. Přesto je jeho podání dětem mladším než 4 roky off-label. Pro mladší děti je k dispozici tekutá léková forma (salbutamol sirup), avšak použití inhalační lékové formy je často vhodnější a rozšíření jeho registrace pro mladší pacienty by bylo namístě.

## ***5. 2. Výskyt a závažnost lékových interakcí u dětí***

Počet PLI zjištěných v naší studii nebyl nijak zvlášť vysoký. Jelikož se jednalo o první studii tohoto typu u dětí, není možno srovnávat naše výsledky s výsledky jiných autorů. PLI byly zjištěny v 3,83 % případů; z toho kombinace léků se středně

závažným až závažným rizikem v 0,47 %. Je však potřeba zdůraznit, že i kombinace léků s nízkým rizikem interakce mohou mít v některých případech klinicky signifikantní dopad. Také zjištění, že se PLI vyskytují u 0,47 % dětí, kterým byly předepsány léky, bychom neměli podceňovat, jelikož to znamená, že se klinicky významná léková interakce vyskytuje u 1 z 200 dětí. Podstatně vyšší je výskyt u chronicky nemocných dětí, jak je uvedeno níže.

Nejvyšší riziko PLI bylo zjištěno u starších dětí a adolescentů, což je nepochybně způsobeno vyšším podílem pacientů s chronickými onemocněními, kteří pravidelně navštěvují odborné pracoviště. Toto tvrzení je v naší studii podporováno především výrazně rostoucím počtem předpisů na pacienta u starších věkových skupin.

Naše výsledky jasně ukazují, že vyšší riziko je u pacientů léčených pro chronická onemocnění, zejména epilepsii a onemocnění léčená imunosupresivy (např. revmatoidní artritida) nebo protinádorovou chemoterapií (akutní lymfoblastická leukémie). Na druhou stranu je riziko PLI výrazně nižší u chronických onemocnění, která byla v naší studii zaznamenána nejčastěji (diabetes mellitus a astma bronchiale). Léčba akutních onemocnění je spojena s minimálním rizikem. Nicméně akutní stavy u pacientů, kteří trpí některým z výše jmenovaných rizikových onemocnění, mohou být výjimkou.

Je zřejmé, že riziko interakce roste s počtem návštěv u lékaře a průměrným počtem předpisů za návštěvu. Více předpisů (více návštěv) umožní více lékových kombinací, což může vést k lékovým interakcím. Nicméně toto nevysvětluje význam věku jako prediktora. Korelace věku a průměrného počtu návštěv byla sice shledána nízkou (0,2), ale signifikantní ( $p < 0,0001$ ). To může vést k domněnce, že za signifikantním vlivem věku je pouze maskovaný vliv počtu předpisů.

Výsledky regresní analýzy by měly být interpretovány s opatrností: předpokládejme, že má pacient 5 diagnóz, z nichž jednou je G402. Tento pacient má riziko PLI (vyhodnocené softwarem); nicméně tato interakce se může vyskytnout mezi dvěma léky z nichž žádný nebyl předepsán na diagnózu G402. Takový pacient stále spadá do skupiny G40 a má riziko PLI. Přítomnost diagnózy ze skupiny G40 zvyšuje riziko lékové interakce bez ohledu na to, jestli se PLI může vyskytnout u léků předepsaných na tuto diagnózu.

Mezi identifikovanými kombinacemi léků s rizikem závažné interakce byla nejčastější kombinace valproátu a lamotriginu používaných k terapii epilepsie.

Lamotrigin je metabolizován cestou CYP3A4, který může být valproátem inhibován. V nedávném review [Johannessen & Landmark, 2010], je uvedeno, že je tato interakce spojena s inhibicí metabolismu lamotriginu a jeho zvýšenými sérovými koncentracemi, které mohou vést ke kožním vyrážkám nebo neurotoxickému efektu. Navíc byl popsán také opačný efekt. Změny v plazmatické koncentraci valproátu po přidání lamotriginu do terapie mohou někdy způsobit valproátovou toxicitu [Martin et al., 2011]. Abychom těmto nežádoucím účinkům předešli, je doporučována úprava dávkování a terapeutické monitorování hladin léků. Za těchto podmínek, pokud nejsou pro pacienta výhodnější jiná antiepileptika, je tato kombinace léků plně akceptovatelná.

Druhou nejvýznamnější skupinou potenciálně nebezpečných kombinací léků byla kombinace methotrexátu s několika dalšími léky, zejména nimesulidem, kotrimoxazolem, omeprazolem a doxycyklinem. Skutečné riziko je pro jednotlivce léčené methotrexátem ještě větší, jelikož se všechny nebezpečné kombinace vyskytly pouze u 9 pacientů, což znamená, že u každého bylo rizikových kombinací více. Z těchto 9 dětí byly 4 léčeny pro akutní lymfoblastickou leukémií a 5 pro autoimunitní onemocnění: revmatoidní artritidu (4 pacienti) a ulcerózní kolitidu (1 pacient). Naprostá většina těchto interakcí může farmakokinetickými mechanismy vést ke zvýšené toxicitě methotrexátu [Levêque et al., 2011]; což může být preventabilní díky terapeutickému monitorování léčiv a úpravě dávkování. To byl také případ našich pacientů, jelikož žádné nežádoucí účinky spojené s těmito mechanismy u nich nebyly popsány.

Jedinou výjimkou bylo souběžné podávání methotrexátu a nimesulidu, které je kontraindikováno, což je v SPC nimesulidu uvedeno poměrně neurčitým tvrzením („Kontraindikace: Současné užívání jiných potenciálně hepatotoxických látek.“) Obdobné tvrzení lze najít v USP DI® (Drug Information for the Health Care Professional). Značnou slabinou takového obecného tvrzení pro klinickou praxi je, že léky indukované jaterní poškození může být způsobeno řadou často předepisovaných léčiv. Navíc se zdá, že hepatotoxicita nimesulidu je idiosynkratickým nežádoucím účinkem [Bessone, 2010], a pro takový existují jen velmi omezené důkazy o tom, že je ovlivněn kombinací s jinými léky nebo základním jaterním onemocněním [Lewis, 2006; Gupta & Lewis, 2008]. Hlavním rizikem se zdá být to, že pokud se idiosynkratický nežádoucí účinek vyskytne, jeho závažnost může být potencována jiným hepatotoxickým lékem. Na druhou stranu však nejsou žádná



experimentální ani klinická data o těchto nežádoucích reakcích. Jediným prokázaným rizikem je farmakokinetická interakce: ve studii z roku 1993 [Bree et al., 1993] neměl methotrexát vliv na volnou frakci nimesulidu, ale volná frakce methotrexátu byla signifikantně vyšší v přítomnosti nimesulidu. Není proto divu, že u obou pacientů v naší studii léčených současně těmito léky nebyly popsány známky jaterního poškození ani změny v plazmatické koncentraci methotrexátu. Toto tvrzení však nic nemění na skutečnosti, že bychom se této kombinaci léků měli vyhnout kdykoliv je to možné.

Kombinace karvedilolu a digoxinu byla předepsána opakovaně u jednoho pacienta předškolního věku s dilatační kardiomyopatií, která byla nejspíše způsobena cytomegalovirovou infekcí v raném dětství. Riziko této lékové kombinace bylo již dříve popsáno [Ratnapalan et al., 2003]. U našeho pacienta byla dávka karvedilolu redukována a plazmatické koncentrace digoxinu byly pravidelně kontrolovány, takže se žádné nežádoucí účinky digoxinu nevyskytly. Interakce warfarinu, spironolaktanu a flukonazolu jsou všeobecně známy, a proto se vyskytují jen v ojedinělých případech - v takových, kdy se jejich podávání nelze z určitého důvodu vyhnout nebo jsou aplikovány jen s odpovídající opatrností.

Následující analýza jednotlivých případů doložila, že klinici si jsou vědomi možných rizik a redukují dávkování léků nebo, pokud je to možné, provádějí terapeutické monitorování léčiv. Příkladem může být nejčastěji zaznamenaná kombinace potenciálně interagujících léčiv: kyseliny valproové a jiných antiepileptik. Také většina rizik vyplývajících z kombinace methotrexátu a ciklosporinu je preventabilní za předpokladu měření plazmatických hladin a úpravy dávkování. Proto žádné nežádoucí účinky způsobené těmito interakcemi nebyly zaznamenány.

### ***5. 3. Nežádoucí účinky léčiv u dětí***

NÚL u dětí přispívají ke značné morbiditě [Khan, 2013]. Naše studie vyhodnotila incidenci přijetí k hospitalizaci z důvodu NÚL - 2,2 %. Výsledek je obdobný souhrnnému odhadu 2,9 % v nedávné přehledové práci [Smyth et al., 2012]. Oproti velké americké studii z roku 1988 je o něco nižší. V ní tvořily tyto příjmy 3,96 % [Mitchell et al., 1988]. Podle dříve publikovaných dat narůstá incidence přijetí z důvodu NÚL od 0,8 % u pacientů mladších 18 let do 3,2 % u pacientů  $\geq 80$  let [Van der Hoof et al., 2006]. I v naší práci byla pozorována závislost na věku.

Tři léky, které ve výše zmíněné studii způsobovaly NÚL nejčastěji, byly fenobarbital, aspirin a fenytoin. Všechny tři se z bezpečnostních důvodů u dětí již téměř nepoužívají [Smyth et al., 2012]. Oproti tomu byla v nedávné studii [Gallagher et al., 2012] naprostá většina NÚL způsobena protinádorovými léky (44,2 %). V jiné práci bylo nejvíce NÚL způsobeno kortikosteroidy (41 %), NSAID (12,4 %) a vakcínami (8,8 %) [Mason et al., 2012]. Naše studie ukazuje poněkud odlišné pořadí: protinádorová chemoterapie zapříčinila 35 % přijetí, antibiotika 18 %, imunosupresiva a vakcíny po 9 %. Glukokortikoidy vedly k přijetí v 5 % případů. NSAID se podílely pouze na 2 případech; další dvě přijetí byla způsobena paracetamolem. Antipyretika se tedy celkem podílela na 6 % přijetí.

Většina NÚL zaznamenaných u našich pacientů se vyskytla u dětí léčených pro onkologická onemocnění, což je podobné zjištění jako v práci z roku 2012 [Gallagher et al., 2012]. Onkologičtí pacienti jsou velmi často vystavováni medikaci, která způsobuje NÚL, jako například febrilní neutropenii, nauzeu, zvracení, trombocytopenii a jiné, kterým se obvykle nelze vyhnout a vyžadují přijetí k hospitalizaci. Ačkoliv již několik studií posuzovalo preventabilitu neutropenie [Sung et al., 2004], neexistuje žádný jasný důkaz o používání faktorů stimulujících granulocyty jako prevence tohoto NÚL [Sasse et al., 2005].

Antibiotika zapříčinila 18 % všech hospitalizací z důvodu NÚL; 55 % z nich bylo způsobeno betalaktamovými antibiotiky. Antibiotika jsou celosvětově nejčastěji dětem předepisovanými léčivými a betalaktamová jsou nejčastěji předepisovanou skupinou [Caubet et al., 2011]. U dětí léčených betalaktamy jsou často pozorovány kožní reakce. Tyto vyrážky jsou obvykle považovány za alergické reakce na dané antibiotikum. Předpokládá se však, že většina z těchto vyrážek není alergického původu. Nicméně v klinické praxi bývají tyto děti označeny jako alergické na penicilin, aniž by bylo provedeno příslušné testování, a to nejčastěji ze strachu z ještě závažnější alergické reakce. Tato diagnóza pak již u velké většiny dětí přetrvává po celý život a v důsledku toho jim může být následně odepřena optimální antimikrobiální léčba [Caubet et al., 2011].

Diagnóza alergie na betalaktamová antibiotika by měla být stanovena na základě kožních testů a v případě jejich negativity provedením reexpozičního testu [Caubet et al., 2011]. V naší studii žádný z pacientů kožní testy ani reexpoziční test k potvrzení betalaktamové alergie nepodstoupil. Žádný z kožních NÚL způsobených

betalaktamy tudíž nebyl hodnocen jako jistý, takže připouštíme možnost, že některé z kožních reakcí, ani nemusely být antibiotikem způsobeny.

Podávání ciklosporinu může být spojeno s řadou potenciálně závažných nežádoucích účinků. V naší studii byli přijati tři pacienti z důvodu možného nežádoucího účinku ciklosporinu. Jeden z nich byl léčen pro myelodysplastický syndrom (MDS), jehož terapie je založena na podávání imunosupresivních léků včetně ciklosporinu [Xiao et al., 2012]. Tento pacient byl přijat z důvodu nauzey a zvracení způsobených nejspíše toxickými plazmatickými hladinami ciklosporinu. Léčba ciklosporinem byla zahájena 11 dnů před tímto přijetím a plazmatické hladiny byly kontrolovány pravidelně. Při přijetí byly ale hladiny vyšší, než jaké jsou doporučovány (396 ug/l). Léčba ciklosporinem byla přerušena a následně byl podáván v nižších dávkách.

Je všeobecně známo, že ciklosporin má úzké terapeutické rozmezí. V klinické praxi je možno využít farmakokinetické křivky ciklosporinu k optimalizaci dávkování a předejití nežádoucím účinkům. U dětí bohužel nemáme k dispozici dostatek údajů k provádění monitorace tak jako u dospělých [Henriques et al., 2012]. Plazmatické hladiny ciklosporinu by měly být měřeny pravidelně a provádění terapeutického monitorování ve spolupráci s klinickým farmakologem se jeví nejlepší možnou strategií [Peřinová et al., 2010].

Mezi nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky kortikosteroidů patří hyperglykémie, inzulínová rezistence, diabetes mellitus, osteoporóza, deprese a další. V pediatrické populaci bývají kortikosteroidy navíc zodpovědné za poruchy růstu [Heuschkel et al., 2008]. Ačkoliv mohou způsobit řadu závažných nežádoucích účinků, jsou i přesto považovány za jedny z nejúčinnějších léků řady různých onemocnění.

Vyhodnocení kauzality jednotlivých NÚL bylo prováděno za pomoci Naranjova algoritmu [Naranjo et al., 1981], Liverpoolského algoritmu [Gallagher et al., 2011] a hodnotící metodou podle Edwardse & Aronsona [Edwards & Aronson, 2000]. Autoři Liverpoolského algoritmu porovnali jeden z nejpoužívanějších algoritmů (Naranjův) s novějším Liverpoolským algoritmem, který je jediným algoritmem určeným k posuzování kauzality NÚL u dětí. Jedním z výsledků bylo, že dle Naranjova algoritmu byly téměř všechny případy hodnoceny jako možné nebo pravděpodobné. Za pomoci Liverpoolského algoritmu bylo spektrum hodnocení širší a některé případy byly hodnoceny jako jisté [Gallagher et al., 2011].

Naše studie je jedinou, která srovnává výsledky získané použitím třech různých algoritmů. V 15 případech se výsledná kategorie kauzality NÚL za použití různých algoritmů lišila. V 8 případech byly NÚL dle Edwardse a Aronsona hodnoceny jako možné a dle Liverpoolského algoritmu jako pravděpodobné. Důvodem je nejspíše to, že při použití Liverpoolského algoritmu může být otázka „Jaká je pravděpodobnost, že okolnost vznikla z důvodu probíhající nemoci?“ zodpovězena „vysoká“ a přesto může být výslednou kategorií NÚL „pravděpodobný“ [Gallagher et al., 2011]. Zatímco při hodnocení dle Edwardse a Aronsona je možnou odpovědí na podobnou otázku (Může být syndrom vysvětlen probíhajícím onemocněním?) jen „ano/ne“ [Edwards & Aronson, 2000]. To je nejspíše i důvodem, proč při použití Edwardsova algoritmu je výsledné skóre ve 13 případech (z výše zmíněných 15) o stupeň nižší než při použití ostatních algoritmů (viz Tab. 14).

Souhrnem lze říci, že hodnocení dle Edwardse a Aronsona se jeví jako nejpřísnější ze všech třech porovnávaných algoritmů. Na druhou stranu je ale nejvíce závislé na osobním pohledu člověka, který hodnocení provádí. Nicméně nejdůležitějším závěrem je, že při použití všech třech algoritmů nebyl rozdíl v celkovém počtu NÚL třech nejvyšších kategorií kauzality NÚL (možný/pravděpodobný/jistý NÚL).

#### ***5. 4. Intoxikace léky u dětí***

Lékové intoxikace tvořily ve vyhodnoceném období 0,9 % všech dětských hospitalizací v naší nemocnici. Většina publikovaných prací hodnotících výskyt otrav u dětí se nezabývá pouze lékovými intoxikacemi, ale i otravami alkoholem, chemikáliemi, houbami, čisticími prostředky, oxidem uhelnatým apod. Nejrozsáhlejší práce na toto téma byla publikována v roce 2001 v USA. Autoři sledovali incidenci hospitalizací pro intoxikace u dětí a adolescentů do věku 19 let ve státě Washington během 11letého období. Zaznamenali 7322 hospitalizací, což představuje 45 na 100000 dětí za rok. Intoxikace léčivy tvořily 80 % všech případů [Gauvin et al., 2001]. V roce 2006 byla publikována studie, která prospektivně hodnotila výskyt intoxikací u dětí, přijímaných na 17 akutních lůžkových zařízení ve Španělsku. Studie zahrnula 2157 dětí a lékové otravy tvořily 55 % všech případů [Mintegi et al., 2006]. I ve většině ostatních publikovaných souborů převládají lékové otravy, nicméně například

ve studii, provedené v severovýchodním Polsku byl nejčastější příčinou otravy dětí alkohol (v 50 % případů) [Pawłowicz et al., 2013].

Je však potřeba zdůraznit, že není zcela jisté, zda všichni naši pacienti přijatí z důvodu intoxikace léky skutečně požili. Účinná látka byla kvalitativně prokázána jen u 31 z nich (56,4 %) a koncentrace látky byla zjištěna pouze u 13 dětí (23,6 %). Není neobvyklé, že jsou batolata nalezena, jak si „hrají“ s léky a rodič není schopen identifikovat, zda k požití skutečně došlo nebo se tablety jen někam zakutálely. V těchto případech bývají děti přijímány obvykle k jednodenní observaci.

V naší studii bylo 55 % dětí starších 6 let, zatímco v mnoha jiných studiích převažují mladší děti. Například ve studii z roku 2011 autoři retrospektivně vyhodnotili veškeré hospitalizace způsobené intoxikacemi dětí mladších 14 let během 3letého období na pediatrickém oddělení nemocnice v Istanbulu. V jejich souboru 330 intoxikovaných dětí bylo 72 % mladších 5 let [Akin et al., 2011]. V podobné práci se otravy vyskytovaly v 64 % u dětí mladších 5 let [Andiran & Sarikayalar, 2004] a také ve studii Ouédraogo a kol. byly intoxikace nejčastější u dětí do 6 let [2012]. Příčinou tohoto rozdílu je to, že do naší studie byli zařazeni pacienti až do 19 let věku a také to, že zahrnovala pouze lékové otravy. U adolescentů je pochopitelně častější výskyt sebevražedných pokusů s použitím léčivých přípravků.

V naší práci se otravy u dětí do 3 let vyskytly ve 47 % a nad 12 let ve 42 %. Ve starší kanadské analýze hospitalizací na dětskou jednotku intenzivní péče byly otravy nejčastější u dětí do 3 let (42 %) a nad 12 let (33 %) [Lacroix et al., 1989]. V citované španělské studii tvořily lékové otravy 55 % všech případů a otravy u dětí mladších 4 let se vyskytly v 67 % [Mintegi et al., 2006]. Shotar se zaměřil pouze na lékové intoxikace a 90 % dětí hospitalizovaných z důvodu otravy bylo v jeho studii mladších 6 let [Shotar, 2005]. Tyto rozdílné výsledky lze vysvětlit odlišnostmi v metodice výzkumů, regionálními rozdíly ve zdravotnické péči a rozsahem poskytovaných zdravotnických služeb. Je však zřejmé, že z hlediska náhodných otrav léčivými přípravky je nejrizikovější batolecí věk a druhý vrchol výskytu otrav léky je mezi adolescenty, kde jde především o sebevražedné pokusy.

V naší studii trvala hospitalizace v 76 % případů méně než 2 dny. I ve většině publikovaných studií byla průměrná délka hospitalizace krátká, např. podle Sahina bylo do 48 hodin od přijetí propuštěno 93 % dětí [Sahin et al., 2011].

Stejně jako v práci z roku 2004 [Andiran & Sarikayalar, 2004] došlo i v naší studii k intoxikaci nejčastěji po perorálním požití. V době přijetí bylo 60 % našich

pacientů symptomatických. V citované práci mělo klinické příznaky pouze 29 % pacientů [Mintegi et al., 2006], v jiné práci 34 % pacientů [Akin et al., 2011], nicméně do těchto studií nebyli zařazeni jen pacienti intoxikovaní léky.

Léky, které nejčastěji způsobily otravu u dětí v naší studii, byla analgetika (zejména paracetamol a ibuprofen). Jedná se o volně prodejné léky, které jsou obvykle k dispozici ve většině domácností. Malým dětem bývají často podávány při horečnatých onemocněních. V případě, že rodič nedodrží doporučené dávkování, může být dítě velmi snadno předávkováno. Na druhou stranu se jedná i o snadno dostupné léky pro adolescenty, kteří je mohou zneužít při pokusu o spáchání sebevraždy.

Analgetika byla nejčastějším původcem otrav i v citované jedenáctileté studii provedené v USA, ve které byly na druhém místě antidepresiva a psychotropní látky [Gauvin et al., 2001]. Paracetamol byl nejčastější příčinou lékových otrav v práci z roku 2006 [Mintegi et al., 2006] a dalších. Naopak v jiné práci bylo nejčastější příčinou lékových otrav požití antidepresiv, především tricyklických a tetracyklických, a teprve na druhém místě analgetik, zejména paracetamolu [Akin et al., 2011]. I v další práci byly z lékových intoxikací nejčastější otravy tricyklickými antidepresivy (11,7 %) a na druhém místě byl methyلفenidát [Sahin et al., 2011]. Také v jiné studii byly lékové intoxikace nejčastěji způsobeny psychotropními látkami (56 %) [Shotar, 2005].

Úmyslné otravy bývají nejčastěji pozorovány u adolescentů. K úmyslné otravě došlo v naší studii ve 42 % případů. Sebevražedný úmysl byl potvrzen u 33 % pacientů, ve všech případech se jednalo o otravu tabletami. V 94 % pokusů o sebevraždu se jednalo o dívky. V našem souboru se v 56 % sebevražedných pokusů jednalo o požití kombinace léků, ve 44 % se jednalo o požití jednoho léku. Nejčastěji se pacienti pokusili spáchat sebevraždu požitím analgetik (zejména paracetamolu a ibuprofenu), což dokazuje teorii o volné dostupnosti a možnosti zneužití těchto léků. Jedná se tedy o podobné výsledky jako ve zcela recentní české práci, která hodnotila sebevražedné pokusy dětí a adolescentů, zaznamenané v databázi TIS. V této práci byly pokusy o sebevraždu také častější u dívek (77 %), o otravu léky se jednalo v 98 % a o požití více než třech léků v 10 %. Nejčastěji se jednalo o NSAID a léky ovlivňující nervový systém [Zakharov et al., 2013].

V nedávné publikované práci se u sebevražedných pokusů nejčastěji jednalo o děti starší 10 let. Nejběžnější byly otravy antidepresivy nebo kombinací léků. V 90

% dítě užilo v sebevražedném úmyslu jeden lék, v 10 % jich užilo více najednou [Akin et al., 2011]. Také v jiném souboru byly otravy u dětí starších 10 let častější u dívek (79 %) [Andiran & Sarikayalar, 2004].

Mortalita na intoxikace léky naštěstí není příliš vysoká. V našem souboru došlo k úmrtí jediného dítěte, což představuje 1,8 % souboru. Jednalo se o téměř dvouletého chlapce, který byl matkou přivezen v bezvědomí do spádové nemocnice. Při transportu byl jeho stav komplikován křečemi a lapavým dýcháním. Následně byl zaintubován a převezen do FN Olomouc. Příčinou bylo náhodné požití jedné tablety verapamilu a jedné tablety propafenonu. Obě látky byly prokázány jak v žaludečním obsahu, tak v moči. V krvi byla naměřena koncentrace verapamilu 0,03 ug/ml. Chlapec zemřel po dvoutýdenní hospitalizaci, aniž by nabyl vědomí. V odborné literatuře není popsán případ podobné otravy se smrtelnými následky. V jednom kazuistickém sdělení byl prezentován případ 3,5 letého dítěte, které bylo intoxikováno 6 tabletami přípravku Tarka® (kombinace verapamilu a trandolaprilu). Při přijetí byla dívka letargická, šoková, s bradykardií, hypotenzí a metabolickou acidózou. Pět hodin po přijetí došlo k dalšímu poklesu krevního tlaku a pulzu, kompletnímu AV bloku a zhoršení stavu, proto byl pacientce implantován pacemaker. Za 13 hodin se srdeční rytmus upravil a pacemaker mohl být vyjmut [Doğan et al., 2011].

Raritním případem byla také otrava u 15leté dívky, která byla přijata pro intoxikaci buprenorfinem ve formě transdermálního terapeutického systému. Přípravek Transtec 35mcg/h údajně dostala od kamarádky a postupně si pro menstruační bolesti nalepila 3 náplasti, první kolem 15. hodiny, druhou za 3 hodiny poté. Od 21.30 hodin pociťovala brnění končetin, hučení v uších, sucho v ústech, bolest hlavy, točení hlavy, pocit na zvracení, slabost, malátnost, bušení srdce a jedenkrát zracela. Třetí náplast si aplikovala sama ve 21:45. Poté byla přítelem přivezena na DK FNOL. Při přijetí tachykardie, tachypnoe, třes, jinak bez patologie. Propuštěna byla bez komplikací po dvoudenní observaci.

Dětské otravy léky patří zejména u batolat mezi velmi časté. Naštěstí jich však většina probíhá příznivě a nezanechává trvalé následky. Jedná se nejspíše o první českou práci zaměřenou na otravy léky u dětí. Ani ve světě není takových prací mnoho, a proto máme v úmyslu se touto problematikou dále zabývat.

## **6. ZÁVĚR**



Tato práce se věnuje čtyřem samostatným tématům z oblasti klinické farmakologie dětského věku - předepisování léků neregistrovaných pro děti, lékovým interakcím, nežádoucím účinkům léků a intoxikacím u dětí. Takto zaměřené studie byly v české medicíně provedeny poprvé a přinášejí poznatky využitelné v klinické praxi. Část výsledků je však přínosná univerzálně, proto jsou postupně publikovány v evropských odborných časopisech zaměřených na problematiku pediatrické farmakoterapie.

Unlicensed a off-label předpis léků je u dětí široce rozšířený a byl popsán v řadě studií [Ekins-Daukes et al., 2005; Conroy et al., 2000; 't Jong et al., 2001]. Cílem naší práce bylo určit rozsah používání léčiv neregistrovaných pro děti u nás a také léčiv, která nejsou pro daný věk pacienta schválena. Incidence unlicensed a off-label předpisu nebyla u našich pacientů shledána tak vysokou, jako v jiných studiích. Off-label předpis se vyskytoval v 9,01 % předpisů a unlicensed v 1,26 % předpisů. Je však také potřeba zdůraznit, že co se off-label předpisu týče, hodnotili jsme pouze věk pacienta, nikoliv lékovou formu, dávku nebo indikaci. Mezi jednotlivými zeměmi sledovanými ve studiích se určité odlišnosti vyskytují, ale nejsou příliš významné. A pravděpodobně jsou důsledkem odlišné metodiky jednotlivých prací.

Výsledky publikovaných studií ukazují závislost výskytu neregistrovaného použití léků na věku dítěte. Nejvyšší výskyt je obvykle zjišťován u novorozenců, což bylo zaznamenáno i v naší práci, ale vzhledem k menšímu počtu subjektů v této věkové kategorii jsme nemohli učinit podrobnější závěry. Pokud jde o jednotlivé skupiny léčiv, nejčastěji bývají mimo schválené indikace u dětí používána léčiva kardiovaskulárního systému, což bylo potvrzeno i v naší práci. Dále se nejčastěji jednalo o antihistaminika a léčiva k terapii onemocnění dýchacího systému. Používání vybraných léků z těchto lékových skupin by mělo být prioritně schváleno i pro mladší věkové kategorie. Pokud však lékař nemá k dispozici léčivo pro dítě registrované, nezbývá mu, než se řídit zkušenostmi a dostupnými odbornými doporučeními.

Naše práce zabývající se incidencí PLI u dětí a adolescentů sice prokázala, že jejich výskyt není příliš vysoký, nicméně signifikantně roste u určitých skupin pacientů. Jedná se zejména o pacienty s chronickými onemocněními a léčených specifickými skupinami léků, hlavně antiepileptiky a imunosupresivy.

Pokud je v pediatrii použití interagujících léků nevyhnutelné, měli by si být lékaři vědomi určitých rizik a předcházet nežádoucím účinkům, ke kterým by mohlo dojít. U pacientů v naší studii byly popsány klinicky významné interakce a jedna kontraindikovaná kombinace léků (methotrexát s nimesulidem), nicméně díky úpravám dávkování a monitoraci pacientů neměly ani tyto kombinace léčiv pro pacienty klinický dopad. Optimálním by bylo ve vybraných případech pravidelné provádění terapeutického monitorování léčiv za spolupráce s klinickým farmakologem. Ve většině případů lze tímto postupem nežádoucím účinkům předejít.

Prokázali jsme, že NÚL tvoří malou, ale podstatnou část dětských přijetí k hospitalizaci. Některé mohou být klinicky závažné, jiným lze v praxi předejít. Většina námi pozorovaných nežádoucích účinků, které vedly k hospitalizaci, postihovala hematopoetický nebo zažívací systém. Léky, které hospitalizaci nejčastěji zapříčinily, byla protinádorová chemoterapeutika a antibiotika. Nejdůležitějšími rizikovými faktory, které jsme identifikovali, bylo ženské pohlaví a onkologická diagnóza.

Použití různých algoritmů ke stanovení kauzality NÚL nevede k rozdílným v počtu diagnostikovaných nežádoucích účinků, ale vede k rozdílným hodnocením kauzality NÚL.

Lékové otravy byly v našem souboru příčinou 0,9 % všech přijetí dětí a adolescentů do 19 let věku. Byly výrazně častější u dívek než u chlapců (73 %). Nejrizikovějším obdobím pro vznik akutních otrav je batolecí věk, který se na počtu hospitalizací podílel ve 36 %. Naopak sebevražedné pokusy se nejčastěji vyskytovaly u adolescentů, zejména dívek. Důležitá je zejména prevence a edukace rodičů, aby nenechávali léky v dosahu malých dětí, a také aby dodržovali doporučení lékaře nebo lékárníka stran dávkování předepsaných léčiv. Je zřejmě také třeba zaměřit úsilí směrem k prevenci sebevražedných pokusů, a to zejména u dospívajících dívek.

Téma volby léků, dávkování a odlišností ve farmakokinetice léčiv u dětí je poměrně obsáhlé. Výběr správného léčiva pro dítě nebo adolescenta je podmíněn znalostmi odlišností ve farmakokinetice. Důležité je především zhodnocení renálních funkcí a s tím související schopnost eliminace léčiv. Také řada faktorů ovlivňujících absorpci a metabolismus léčiv je závislá na věku. Volba vhodné lékové formy je u dětí velmi často problematická. Ne každé léčivo je vyráběno ve formě vhodné pro danou věkovou skupinu. S tím souvisí i problematika dávkování. Výpočet, ale i aplikace doporučené dávky je často mnohem komplikovanější, než u dospělých

pacientů. Pochopení této problematiky by nám mělo pomoci používat účelnou farmakoterapii, ale také předcházet závažným nežádoucím účinkům.

Abychom omezili vystavování nemocných dětí zbytečným rizikům, ale zároveň je neochudili o potenciálně efektivní farmakoterapii, bude nezbytné častěji provádět klinické studie i na pediatrické populaci. Je to důležité zejména pokud předpokládáme, že by z nového léku mohly děti profitovat. Zřejmě bude také nutné upravit legislativu a stanovit si další cíle v provádění klinických studií na dětské populaci a to od těch nejrizikovějších, nezralých novorozenců, až po adolescenty. Mimo jiné by také výrobci léčiv měli být více motivováni vyvíjet u registrovaných léčiv lékové formy určené pro děti [EMA, 2007]. Také provádění observačních studií v populaci dětských pacientů může v budoucnu přinést významné poznatky, které pomohou k lepší efektivitě farmakoterapie u dětí.

## **7. SEZNAM SCHÉMAT, OBRÁZKŮ, TABULEK, GRAFŮ A ZKRATEK**

<b>Schéma 1</b>	Doporučený postup výpočtu dávkování léčiv u dětí
<b>Obrázek 1</b>	Perorální suspenze ibuprofenu určená pro děti starší 3 měsíců
<b>Obrázek 2</b>	Dětské rektální čípky s paracetamolem
<b>Obrázek 3</b>	Periferní žilní vstup u nezralého novorozence
<b>Tabulka 1</b>	Doporučené dávkování gentamicinu u novorozenců (1)
<b>Tabulka 2</b>	Doporučené dávkování gentamicinu u novorozenců (2)
<b>Tabulka 3</b>	Doporučené dávkování gentamicinu u dětí
<b>Tabulka 4</b>	Doporučené dávkování vankomycinu u nezralých novorozenců
<b>Tabulka 5</b>	Doporučené dávkování vankomycinu u donošených novorozenců
<b>Tabulka 6</b>	Doporučené dávkování vankomycinu u dětí
<b>Tabulka 7</b>	Vybrané pomocné látky se zvýšeným rizikem toxicity u dětí
<b>Tabulka 8</b>	Celkové hodnocení významu PLI dle INFOPHARM
<b>Tabulka 9</b>	Demografická data vyhodnoceného souboru pacientů
<b>Tabulka 10</b>	Počty unlicensed a off-label předpisů v jednotlivých věkových skupinách
<b>Tabulka 11</b>	Počty unlicensed a off-label předpisů podle pohlaví
<b>Tabulka 12</b>	Léčiva nejčastěji předepsaná unlicensed (registrovaná pouze pro dospělé)
<b>Tabulka 13</b>	Léčiva nejčastěji předepsaná off-label
<b>Tabulka 14</b>	Demografická data souboru a výskyt klinicky významných interakcí
<b>Tabulka 15</b>	Nejčastější diagnózy, nejčastěji předepisované lékové skupiny a účinné látky
<b>Tabulka 16</b>	Výskyt lékových interakcí klasifikovaných podle závažnosti
<b>Tabulka 17</b>	Klinicky významné lékové interakce (stupeň 4-6) zaznamenané ve sledovaném období
<b>Tabulka 18</b>	Odhady vlivu rizikových faktorů na základě modelů logistické regrese (regresní koeficient, odhadovaná standardní chyba a p-hodnota)
<b>Tabulka 19</b>	Demografická data souboru

<b>Tabulka 20</b>	Pravděpodobnost NÚL hodnocená pomocí Naranjova algoritmu, Liverpoolského algoritmu a hodnotící metodou podle Edwardse & Aronsona
<b>Tabulka 21</b>	Rizikové faktory pro výskyt NÚL (multivariační logistická regrese)
<b>Tabulka 22</b>	Demografické charakteristiky souboru dětí hospitalizovaných pro intoxikace léky
<b>Tabulka 23</b>	Délka hospitalizace u dětí intoxikovaných léky
<b>Tabulka 24</b>	Zastoupení jednotlivých lékových forem jako příčin intoxikací
<b>Tabulka 25</b>	Nejčastější příčiny otrav léky ve sledovaném souboru dětí
<b>Tabulka 26</b>	Koncentrace léků naměřené v krvi nebo žaludečním obsahu
<b>Tabulka 27</b>	Průkaz látek při toxikologickém vyšetření
<b>Graf 1:</b>	Skupiny léků způsobující NÚL vedoucí k přijetí
<b>Graf 2:</b>	Orgánové systémy ovlivněné NÚL

### ***Seznam použitých zkratek:***

<b>CTV</b>	Celková tělesná voda
<b>CYP</b>	Cytochrom P450
<b>DDD</b>	Definovaná denní dávka
<b>DK FNOL</b>	Dětská klinika Fakultní nemocnice Olomouc
<b>Dosp.</b>	Dospělý
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FPIA</b>	Fluorescence Polarization Immunoassay
<b>GC-ECD</b>	Gas Chromatography with Electron Capture Detector
<b>GF</b>	Glomerulární filtrace
<b>GST</b>	Glutathion-S-transferázy
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography
<b>HVLP</b>	Hromadně vyráběné léčivé přípravky
<b>ICS</b>	Inhalační kortikosteroidy
<b>IPLP</b>	Individuálně připravované léčivé přípravky
<b>MKN-10</b>	Mezinárodní klasifikace nemocí
<b>NAT</b>	N-acetyltransferázy
<b>NSAID</b>	Nesteroidní antiflogistika
<b>NÚL</b>	Nežádoucí účinek léčiva
<b>PKD</b>	Polycystické onemocnění ledvin
<b>PLI</b>	Potenciální lékové interakce
<b>PT</b>	Povrch těla
<b>SPC</b>	Souhrn údajů o přípravku
<b>ST</b>	Sulfotransferázy
<b>SÚKL</b>	Státní ústav pro kontrolu léčiv
<b>TDM</b>	Terapeutické monitorování léčiv
<b>TIS</b>	Toxikologické informační středisko
<b>TLC</b>	Thin Layer Chromatography
<b>UGT</b>	UDP-glukuronosyltransferázy
<b>Vd</b>	Distribuční objem

## **8. LITERATURA**



## Použité citace

1. 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):1064-9.
2. Akin Y, Ağzikuru T, Cömert S, Atilkan P, Erdağ GC, Telatar B. Hospitalizations for pediatric intoxication: a study from Istanbul. *Turk J Pediatr.* 2011;53(4):369-74.
3. Alcorn J, McNamara PJ. Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 55(5):667-86.
4. Amato M, Huppi P, Isenschmid M, Schneider H. Developmental aspects of percutaneous caffeine absorption in premature infants. *Am J Perinatol.* 1992; 9:431-4.
5. Anderson GD. Developmental pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol.* 2010; 17(4):208-13.
6. Andiran N, Sarikayalar F. Pattern of acute poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? *Turk J Pediatr.* 2004;46(2):147-52.
7. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* 2001; 58:737-747.
8. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part II. *Psychosomatics.* 2003; 44(6):515-20.
9. Bacic-Vrca V, Marusic S, Erdeljic V, Falamic S, Gojo-Tomic N, Rahelic D. The incidence of potential drug-drug interactions in elderly patients with arterial hypertension. *Pharm World Sci.* 2010; 32(6):815-21.
10. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J, Divac N, Simeunovic S, Samardzic R, Gorodischer R. Off label and unlicensed drug use in paediatric kardiology. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61, 775-779.
11. Bajwa SA, Costi D, Cyna AM. A comparison of emergence delirium scales following general anesthesia in children. *Paediatr Anaesth.* 2010;20(8):704-11.
12. Ballard CD, Peterson GM, Thompson AJ, Beggs SA. Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital. *J Paediatr Child Health.* 2013; 49(1):38-42.
13. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(11):1077-97.
14. Bates N, Edwards N, Roper J, et al. *Paediatric Toxicology.* Macmillan Reference Ltd, 1997; 2: 23.
15. Bavdekar SB, Sadawarte PA, Gogtay NJ, Jain SS, Jadhav S. Off-label drug use in a Pediatric Intensive Care Unit. *Indian J Pediatr.* 2009;76(11):1113-8.

16. Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttrop MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Pediatr.* 2009;9(2):81-8.
17. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BH. Hospitalisations and emergency department visits due to drug-drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16(6):641-51.
18. 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.
19. Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 2010; 16(45):5651-61.
20. Best EJ, Gazarian M, Cohn R, Wilkinson M, Palasanthiran P. Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(10):827-32.
21. 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.
22. Blake MJ, Abdel-Rahman SM, Pearce RE, Leeder JS, Kearns GL. Effect of diet on the development of drug metabolism by cytochrome P-450 enzymes in healthy infants. *Pediatr Res.* 2006; 60, 717–723.
23. Bolt HM, Roos PH, Thier R. The cytochrome P-450 isoenzyme CYP2E1 in the biological processing of industrial chemicals: consequences for occupational and environmental medicine. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003;76: 174-85.
24. Bray RJ. Propofol infusion syndrome in children. *Paediatric Anaesthesia* 1998; 8: 491-499.
25. Bree F, Nguyen P, Urien S, Albengres E, Macciocchi A, Tillement JP. Nimesulide binding to components within blood. *Drugs.* 1993; 46 Suppl 1:83-90.
26. Breikreutz J, Boos J. Drug Delivery and Formulation in Seyberth HW, Rane A, Schwab M (Eds). *Pediatric Clinical Pharmacology.* Heidelberg: Springer, 2011. 91-107.
27. Brion LP, Fleischman AR, Schwartz GJ. Gentamicin interval in newborn infants as determined by renal function and postconceptional age. *Pediatr Nephrol.* 1991; 5(6):675-9.
28. Brunton LL, Lazo J S, Parker K L. Godman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. New York; McGraw-Hill Companies, 2006.
29. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis.* 1997;25(5):1196-1204.

30. Buzková H, Pechandová K, Slanar O, Perlík F. Frequency of single nucleotide polymorphisms of CYP2D6 in the Czech population. *Cell Biochem Funct.* 2008; 26(1):76-81.
31. Carey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension.* 2000; 35(1 Pt 2):155-63.
32. Carlson BX, Elster L, Schousboe A. Pharmacological and functional implications of developmentally-regulated changes in GABA(A) receptor subunit expression in the cerebellum. *Eur J Pharmacol.* 1998 3;352(1):1-14.
33. Cashman JR, Zhang J. Human flavin-containing monooxygenases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006; 46:65-100.
34. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(1):218-22.
35. Clarke DJ, Moghrabi N, Monaghan G, Cassidy A, Boxer M, Hume R, Burchell B. Genetic defects of the UDP-glucuronosyltransferase-1 (UGT1) gene that cause familial non-haemolytic unconjugated hyperbilirubinaemias. *Clin Chim Acta.* 1997; 266:63-74.
36. Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child.* 2009;94(9):724-8.
37. Clement B, Lustig KL, Zeigler DM. Oxidation of desmethylpromethazine catalyzed by pig liver flavin-containing monooxygenase: number and nature of metabolites. *Drug Metab Dispos.* 1993; 21:24-9.
38. Conroy S, Newman C, Gudka S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. *Ann Oncol.* 2003;14(1):42-7.
39. Dean AJ, Hendy A, McGuire T. Antidepressants in children and adolescents--changes in utilisation after safety warnings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(9):1048-53.
40. Del Cuvillo A, Sastre J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, Dávila I et al. Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007; 17 Suppl 2:28-40.
41. De Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *ClinPharmacokinet.* 1999; 37:485-505.
42. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, Frey P, Gehri M, Beck-Popovic M, Tolsa JF, Fanconi S, Pannatier A. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(13-14):218-22.
43. Doğan M, Basaranoglu M, Peker E, Akbayram S, Sahin M, Uner A, Caksen H. Tarka® overdose in a young child. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30(9):1392-8.

44. Doherty DR, Pascuet E, Ni A, Stewart P, Splinter W, Vaillancourt R. Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anaesth.* 2010;57(12):1078-88.
45. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987; 37: 379-385.
46. Dukes MNG, Aronson JK (Eds). *Meyler's Side Effects of Drugs*. 14th ed. New York; Elsevier, 2000.
47. Eberini I. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the newborn. *Vet Res Commun.* 2008; 32 Suppl 1:S77-80.
48. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000; 356(9237):1255-9.
49. Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 58(11):773-8.
50. Ehrnebo M, Agurell S, Jalling B, Boréus LO. Age differences in drug binding by plasma proteins: studies on human foetuses, neonates and adults. *Eur J Clin Pharmacol.* 1971; 3(4):189-93.
51. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children: attitudes and experience of general practitioners. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(2):145-9.
52. European Medicines Agency. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation. Doc. Ref: EMEA/17967/04 Rev 1, London 2007.
53. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). "<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/>" 26.11.2013.
54. Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, Bird KA, Williamson PR, Nunn AJ, Turner MA, Smyth RL, Pirmohamed M. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One.* 2011;6(12):e28096.
55. Gallagher RM, Mason JR, Bird KA, Kirkham JJ, Peak M, Williamson PR, Nunn AJ, Turner MA, Pirmohamed M, Smyth RL. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital. *PLoS One.* 2012; 7(12):e50127.
56. Gauvin F, Bailey B, Bratton SL. Hospitalizations for pediatric intoxication in Washington State, 1987-1997. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(10):1105-10.
57. Gerónimo-Pardo M, Cuartero-del-Pozo AB, Jiménez-Vizueté JM, Cortiñas-Sáez M, Peyró-García R. Clarithromycin-nifedipine interaction as possible cause of vasodilatory shock. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(3):538-42.
58. Gilbert A, Lereboullet P. La cholemie simple familiale. *Sem Med.* 1901;21:241-3.

59. Gilman JT. Therapeutic drug monitoring in the neonate and paediatric age group. Problems and clinical pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet.* 1990; 19(1):1-10.
60. Goldman RD, Rogovik AL, Lai D, Vohra S. Potential interactions of drug-natural health products and natural health products-natural health products among children. *J Pediatr.* 2008; 152(4):521-6.
61. Goldman RD, Vohra S, Rogovik AL. Potential vitamin-drug interactions in children: at a pediatric emergency department. *Paediatr Drugs.* 2009; 11(4):251-7.
62. Gosalakkal JA, Kamoji V. Reye syndrome and reye-like syndrome. *Pediatr Neurol.* 2008;39(3):198-200.
63. Grant LD. Research Strategies for Behavioral Teratology Studies. *Environmental Health Perspectives* 1976; 18: 85-94.
64. Grantham JJ, Nair V, Winklhoffer F. Cystic diseases of the kidney. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's The Kidney.* Vol. 2. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000: 1699–1730.
65. Gröne HJ, Simon M, Fuchs E. Autoradiographic characterization of angiotensinreceptor subtypes in fetal and adult human kidney. *Am J Physiol* 1992; 262:F326–F331.
66. Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. *Mol Interv.* 2003; 3(4):194-204.
67. Gupta NK, Lewis JH. Review article: The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28(9):1021-41.
68. Hakkola J, Pasanen M, Purkunen R, Saarikoski S, Pelkonen O, Mäenpää J, Rane A, Raunio H. Expression of xenobiotics metabolizing cytochrome P450 forms in human adult and fetal liver. *Biochem Pharmacol.* 1994; 48:59-64.
69. Hamilton RA, Briceland LL, Andritz MH. Frequency of hospitalization after exposure to known drug-drug interactions in a Medicaid population. *Pharmacotherapy.* 1998; 18(5):1112-20.
70. 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):127-9.
71. Henriques Ldos S, Matos Fde M, Vaisbich MH. Pharmacokinetics of cyclosporin--a microemulsion in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2012; 67(10):1197-202.
72. 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):839-49.

73. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, Boumpas D, Buttgerit F. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(12):1560-7.
74. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Laer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci.* 2008;30(5):497-502.
75. Hsu B, Brazelton T. Off-label medication use in an academic hospital pediatric critical care unit. *WMJ.* 2009 Oct;108(7):343-8.
76. <http://www.R-project.org>
77. Chessels JM. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: present issues and future prospects. *Blood Rev* 1992; 6: 193-203.
78. Choonara I, Rieder MJ. Drug Toxicity and Adverse Drug Reactions in Children. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, 2002; 5(1): 12–18.
79. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(1):77-83.
80. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5(1):6-13.
81. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* 2007; 116(3):496-526.
82. Ingram IM, Timbury GD. Side effects of Librium. *Lancet.* 1960;2:766-775.
83. Jacqz-Aigrain E, Funck-Brentano C, Cresteil T. CYP2D6 and CYP3A-dependent metabolism of dextromethorphan in humans. *Pharmacogenetics.* 2003;3(4):197-204.
84. Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*2010; 154(2):103-16.
85. Janchawee B, Wongpoowarak W, Owatranporn T, Chongsuivatwong V. Pharmacoepidemiologic study of potential drug interactions in outpatients of a university hospital in Thailand. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(1):13-20.
86. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf.* 1993; 9(1):51-9.
87. Jetter A, Kinzig-Schippers M, Walchner-Bonjean M, Hering U, Bulitta J, Schreiner P, Sorgel F, Fuhr U. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of sildenafil. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(1):21-9.

88. Jiang L, Teng GM, Chan EY, Au SW, Wise H, Lee SS, Cheung WT. Impact of cell type and epitope tagging on heterologous expression of G protein-coupled receptor: a systematic study on angiotensin type II receptor. *PLoS One*. 2012;7(10):e47016.
89. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010; 8(3):254-67.
90. 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.
91. Johnsrud EK, Koukouritaki SB, Divakaran K, Brunengraber LL, Hines RN, McCarver DG. Human hepatic CYP2E1 expression during development. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307(1):402-7.
92. Kearns GL. Impact of developmental pharmacology on pediatric study design: overcoming the challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:Suppl:S128-S138.
93. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003; 18;349(12):1157-67.
94. 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 Mar;21(3):183-9.
95. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay - a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(12):1985-96.
96. 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):650-5.
97. Kiang TKL, Ensom MHH, Chang TKH. UDP-glucuronosyl transferases and clinical drug drug interactions. *Pharmacol Ther*. 2005;106(1):97-132.
98. 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):493-9.
99. Klingenberg M. Pigments of rat liver microsomes. *Arch Biochem Biophys*. 1958; 75(2):376-386.
100. Koblížek V, Sedlák V. Použití inhalačních kortikosteroidů u různých typů bronchiálních obstrukcí. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(2): 80-84.
101. 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.
102. Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem*. 1997;43(1):222-7.

103. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*. 2006; 368(9536):704.
104. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, Stevens JC, Rettie AE, McCarver DG, Hines RN. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 308(3):965-74.
105. Koukouritaki SB, Simpson P, Yeung CK, Rettie AE, Hines RN. Human hepatic flavin-containing monooxygenases 1 (FMO1) and 3 (FMO3) developmental expression. *Pediatr Res*. 2002; 51(2):236-43.
106. Kraus DM, Fischer JH, Reitz SJ, Kecskes SA, Yeh TF, McCulloch KM, Tung EC, Cwik MJ. Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. *Clin Pharmacol Ther*. 1993; 54(4):351-9.
107. Kriška M a kol. Riziko liekov v medicinskej praxi. Prvé vydanie. Bratislava; Slovak Academic Press, spol. s.r.o., 2000 .
108. Krueger SK, Williams DE. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Pharmacol Ther*. 2005; 106, 357–387.
109. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T. Expression of CYP3A in the human liver--evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem*. 1997; 247(2):625-34.
110. Lacroix J, Gaudreault P, Gauthier M. Admission to a pediatric intensive care unit for poisoning: a review of 105 cases. *Crit Care Med*. 1989;17(8):748-50.
111. Le Guennec JC, Billon B. Delay in caffeine elimination in breast-fed infants. *Pediatrics*. 1987;79:264-8.
112. Le J, Nguyen T, Law AV, Hodding J. Adverse drug reactions among children over a 10-year period. *Pediatrics*. 2006; 118(2): 555-62.
113. Levêque D, Santucci R, Gourieux B, Herbrecht R. Pharmacokinetic drug-drug interactions with methotrexate in oncology. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4(6):743-50.
114. Lewis JH. 'Hy's law,' the 'Rezulin Rule,' and other predictors of severe drug-induced hepatotoxicity: putting risk-benefit into perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15(4):221-9.
115. Lin JH, Yamazaki M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:59-98.
116. 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):277-87.



117. 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):183-93.
118. Marshall JD, Kearns GL. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. *Clin Pharmacol Ther*. 1999; 66: 66–75.
119. Martin AC, Besag FM, Berry DJ, Besag FP. The effect of lamotrigine on valproic acid concentrations. *Curr Drug Saf*. 2011; 6(1):23-9.
120. Martínková J, Pokorná P, Záhora J, Chládek J, Cihládková J, Vobruba V. Terapeutické monitorování gentamicinu u novorozenců v kritickém stavu během prvního týdne postnatálního života. *Klin Farmakol Farm* 2009: 23(1):
121. Mason J, Pirmohamed M, Nunn T. Off-label and unlicensed medicine use and adverse drug reactions in children: a narrative review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* . 2012; 68(1):21-8.
122. McCarver DG, Hines RN. The ontogeny of human drugmetabolizing enzymes: Phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 300:361-6.
123. Meier E, Drejer J, Schousboe A. Trophic actions of GABA on the development of physiologically active GABA receptors. In: Mandel P, DeFeudis FV (Eds). *CNS-Receptors from Molecular Pharmacology to Behavior*. Raven Press, New York, 1983; pp. 47–58.
124. Miles MV, Li L, Lakkis H, Youngblood J, McGinnis P. Special considerations for monitoring vancomycin concentrations in pediatric patients. *Ther Drug Monit*. 1997; 19(3):265-70.
125. Mintegi S, Fernández A, Alustiza J, Canduela V, Mongil I, Caubet I, Clerigué N, Herranz M, Crespo E, Fanjul JL, Fernández P, Humayor J, Landa J, Muñoz JA, Lasarte JR, Núñez FJ, López J, Molina JC, Pérez A, Pou J, Sánchez CA, Vázquez P. Emergency visits for childhood poisoning: a 2-year prospective multicenter survey in Spain. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22(5):334-8.
126. Mitchell AA, Lacouture PG, Sheehan JE, Kauffman RE, Shapiro S. Adverse drug reactions in children leading to hospital admission. *Pediatrics*. 1988; 82(1):24-9.
127. Mitchell P. Paediatric lamotrigine use hit by rash reports. *Lancet* 1997; 349: 1080.
128. Momper JD, Wagner JA. Therapeutic drug monitoring as a component of personalized medicine: applications in pediatric drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(2):138-40.
129. Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci*. 2009; 12(3):266-72.

130. 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):803-11.
131. Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics*. Fourth edition. American Society of Health-System Pharmacists, 2008. ISBN 978-1-58528-254-8.
132. Murry DJ, Crom WR, Reddick WE, Bhargava R, Evans WE. Liver volume as a determinant of drug clearance in children and adolescents. *Drug Metab Dispos*. 1995. 23, 1110–1116.
133. Napoleone E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). *Ital J Pediatr*. 2010;36:4.
134. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 30(2):239-45.
135. Nassif EG, Weinberger MM, Shannon D, Guiang SF, Hendeles L, Jimenez D, Ekwo E. Theophylline disposition in infancy. *J Pediatr*. 1981; 98(1):158-61.
136. Noda T, Todani T, Watanabe Y, Yamamoto S. Liver volume in children measured by computed tomography. *Pediatr Radiol*. 1997; 27, 250–252.
137. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 59(6):674-6.
138. Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem*. 1964; 239:2370-2378.
139. Ouédraogo M, Ouédraogo M, Yéré S, Traoré S, Guissou IP. Acute intoxications in two university hospitals in Burkina Faso. *Afr Health Sci*. 2012;12(4):483-6.
140. Pacifici GM, Säwe J, Kager L, Rane A. Morphine glucuronidation in human fetal and adult liver. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982; 22(6):553-8.
141. Palmer LJ, Silverman ES, Weiss ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 861–6.
142. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr*. 2005; 164(9): 552-8.
143. Pawłowicz U, Wasilewska A, Olański W, Stefanowicz M. Epidemiological study of acute poisoning in children: a 5-year retrospective study in the Paediatric University Hospital in Białystok, Poland. *Emerg Med J*. 2013;30(9):712-6.
144. Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, Honkakoski P, Hukkanen J, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status. *Arch Toxicol*. 2008; 82(10):667-715.
145. Peřinová I, Brozmanová H, Halvová P, Grundmann M. [Possibilities of cyclosporine A determination in therapeutic drug monitoring.] *Klin Farmakol Farm*. 2010;24 (2): 93 – 97.

146. Phan H, Leder M, Fishley M, Moeller M, Nahata M. Off-label and unlicensed medication use and associated adverse drug events in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26(6):424-30.
147. Porta A, Esposito S, Menson E, Spyridis N, Tsolia M, Sharland M, Principi N. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(9):919-27.
148. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct*. 2008;26(7):741-6.
149. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics*. 2009;123(1):353-66.
150. Rakovcová H. Otravy dětí. *Pediatr. praxi* 2013; 14(1): 55-57.
151. Rakovcová H. Dětské otravy léky. *Pediatr. praxi* 2013; 14(2): 126-129.
152. Rancièrè F, Nikasinovic L, Momas I. Dry night cough as a marker of allergy in preschool children: the PARIS birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):131-7.
153. Ratnapalan S, Griffiths K, Costei AM, Benson L, Koren G. Digoxin-carvedilol interactions in children. *J Pediatr*. 2003; 142(5):572-4.
154. Rashed AN, Wong IC, Cranswick N, Tomlin S, Rascher W, Neubert A. Risk factors associated with adverse drug reactions in hospitalised children: international multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011.
155. Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51(7):1043-50.
156. Ribeiro M, Jorge A, Macedo AF. Off-label drug prescribing in a Portuguese Paediatric Emergency Unit. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35(1):30-6.
157. Ring JA, Ghabrial H, Ching MS, Smallwood RA, Morgan DJ. Fetal hepatic drug elimination. *Pharmacol Ther*. 1999; 84:429-45
158. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA*. 2003; 290(7):905-11.
159. Robin C, Trieiger N. Paradoxical reactions to benzodiazepines in intravenous sedation: a report of 2 cases and review of the literature. *Anesth Prog*. 2002; 49(4):128-32.
160. Rodbro P, Krasilnikoff PA, Christiansen PM. Parietal cell secretory function in early childhood. *Scand J Gastroenterol*. 1967; 2:209-13.
161. Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Concepts and Applications*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business; 2011.
162. Sahin S, Carman KB, Dinleyici EC. Acute poisoning in children; data of a pediatric emergency unit. *Iran J Pediatr*. 2011;21(4):479-84.

163. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64(11):1111-8.
164. Sasse EC, Sasse AD, Brandalise S, Clark OA, Richards S. Colony stimulating factors for prevention of myelosuppressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3):CD004139.
165. Secoli SR, Figueras A, Lebrão ML, de Lima FD, Santos JL. Risk of potential drug-drug interactions among Brazilian elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging.* 2010; 27(9):759-70.
166. 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.
167. Seyberth HW, Rane A, Schwab M (Eds). *Pediatric Clinical Pharmacology.* Heidelberg: Springer, 2011.
168. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2000;106(1):E8.
169. Shaw KP, Manzi S. Drug Interactions in Newborn and Children. In: Yaffe SJ and Aranda JV (Eds) *Neonatal and Pediatric Pharmacology.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business; 2011.
170. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 1988; 82: 1826-32.
171. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994; 270(1):414-23.
172. Shotar AM. Drug poisoning in childhood. *Saudi Med J.* 2005;26(12):1948-50.
173. Shou M, Korzekwa KR, Crespi CL, Gonzalez FJ, Gelboin HV. The role of 12 cDNA-expressed human, rodent, and rabbit cytochromes P450 in the metabolism of benzo[a]pyrene and benzo[a]pyrene trans-7,8-dihydrodiol. *Mol Carcinog.* 1994; 10, 159-168.
174. 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):876-88.
175. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology.* 2004;100(5):1138-45.
176. Silvers J, Poole JW. Serum concentrations of ampicillin in newborn infants after oral administration. *Pediatrics* 1973; 51:578-80.
177. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. Adverse drug reactions in children--a systematic review. *PLoS One.* 2012;7(3):e24061.

178. Sneitz N, Court MH, Zhang X, Laajanen K, Yee KK, Dalton P, Ding X, Finel M. Human UDP-glucuronosyltransferase UGT2A2: cDNA construction, expression, and functional characterization in comparison with UGT2A1 and UGT2A3. *Pharmacogenet Genomics*. 2009; 19(12):923-34.
179. Sonnier M, Cresteil T. Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem*. 1998; 251(3):893-8.
180. Stamer UM, Stüber F. Codeine and tramadol analgesic efficacy and respiratory effects are influenced by CYP2D6 genotype. *Anaesthesia*. 2007;62(12):1294-5.
181. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations--getting to the heart of the problem. *Int J Pharm*. 2005; 300(1-2):56-66.
182. 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):415-28.
183. Stevens JC, Hines RN, Gu C, Koukouritaki SB, Manro JR, Tandler PJ, Zaya MJ. Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 307(2):573-82.
184. Strickley RG, Iwata Q, Wu S, Dahl TC. Pediatric drugs--a review of commercially available oral formulations. *J Pharm Sci*. 2008;97(5):1731-74.
185. Sunderland JM. Fatal cardiovascular collapse of infants receiving large amounts of chloramphenicol. *Am. J. Dis. Child*. 1959; 97, 761-/767.
186. Sung L, Nathan PC, Lange B, Beyene J, Buchanan GR. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2004; 22(16):3350-6.
187. Sweetman SC (Eds). *Martindale: The Complete Drug Reference*. 35th ed. London; Pharmaceutical Press, 2007.
188. Šašinka M, Šagát T a spol. *Pediatrics*. Košice: Satus, 1998. Svazek 1,2.
189. Takahashi H, Ishikawa S, Nomoto S, Nishigaki Y, Ando F, Kashima T, Kimura S, Kanamori M, Echizen H. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther*. 2000; 68(5):541-55.
190. Tassaneeyakul W, Mohamed Z, Birkett DJ, McManus ME, Veronese ME, Tukey RH, Quattrochi LC, Gonzalez FJ, Miners JO. Caffeine as a probe for human cytochromes P450: validation using cDNA-expression, immunoinhibition and microsomal kinetic and inhibitor techniques. *Pharmacogenetics*. 1992; 2(4):173-83.
191. Thomas L. *Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*. TH-Books-Verl.-Ges., Frankfurt/Main, 1998.

192. 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, Eland IA, Stricker BH, van der Anker JN. Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58, 293-297.
193. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. *Pediatrics*. 2001; 108, 1089-1093.
194. Treluyer JM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F, Cresteil T. Expression of CYP2D6 in developing human liver. *Eur J Biochem*. 1991. 202, 583-588.
195. Tsai C, Ahdab-Barmada M, Daood MJ, Watchko JF. P-glycoprotein expression in the developing human central nervous system: cellular and tissue localization. *Pediatr Res* 2001; 47:Suppl:436A.
196. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ*. 1998; 316(7128):343-5.
197. Van den Anker JN, Schoemaker RC, Hop WC, van der Heijden BJ, Weber A, Sauer PJ, Neijens HJ, de Groot R. Ceftazidime pharmacokinetics in preterm infants: effects of renal function and gestational age. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 58(6):650-9.
198. Van der Hoof CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a nationwide study in The Netherlands. *Drug Saf*. 2006; 29(2):161-8.
199. 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, 476-483.
200. Von Mühlendahl KE, Oberdise U, Bunjes R, et al. Vergiftungen im Kindesalter. Georg Thieme Verlag D – 70469 Stuttgart 2003; 28: 29.
201. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(9):858-64.
202. Weiss CF, Glasko, AJ, Weston JK. Chloramphenicol in the newborn infant. *New Engl. J. Med*. 1960; 262, 787-794.
203. West DP, Worobec S, Solomon LM. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J Invest Dermatol*. 1981;76:147-50.
204. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2011. Oslo, 2010.
205. Wieland H, Lüddens H, Seeburg PH. A single histidine in GABAA receptors is essential for benzodiazepine agonist binding. *J. Biol. Chem*. 1992; 267, 1426-1429.
206. Wisden W, Herb A, Wieland H, Keinänen K, Lüddens H, Seeburg PH. Cloning, pharmacological characteristics and expression pattern of the rat GABAA receptor  $\alpha 4$  subunit. 1991; *FEBS Lett*. 289, 227-230.

207. Xiao L, Qi Z, Qiusheng C, Li X, Luxi S, Lingyun W. The use of selective immunosuppressive therapy on myelodysplastic syndromes in targeted populations results in good response rates and avoids treatment-related disease progression. *Am J Hematol.* 2012; 87(1):26-31.
208. Yaffe SJ, Aranda JV (Eds). *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 4<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2011.
209. Yang H-YL, Namkung MJ, Juchau MR. Expression of functional cytochrome P4501A1 in human embryonic hepatic tissues during organogenesis. *Biochemical Pharmacol.* 1995; 49:717-26.
210. Yang SJ, Kim S, Park H, Kim SM, Choi KM, Lim Y et al. Sex-dependent association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and obesity in relation to sodium intake in children. *Nutrition.* 2013; 29(3):525-30.
211. Yeung CK, Lang DH, Thummel KE, Rettie AE. Immunoquantitation of FMO1 in human liver, kidney, and intestine. *Drug Metab Dispos.* 2000; 28, 1107–1111.
212. Zakharov S, Navratil T, Pelclova D. Non-fatal suicidal self-poisonings in children and adolescents over a 5-year period (2007-2011). *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013;112(6):425-30.
213. Zhao W, Lopez E, Biran V, Durrmeyer X, Fakhoury M, Jacqz-Aigrain E. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. *Arch Dis Child.* 2013; 98(6):449-53.
214. Zhou XH, Hui ZY, Li Y. Clinical and pathological features of a neonate with autosomal recessive polycystic kidney disease caused by a nonsense PKHD1 mutation. *World J Pediatr.* 2013; 9(1):76-9.

## **9. SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ**



### ***9. 1. Původní vědecké publikace uveřejněné v časopisech s IF***

1. Langerová P, Prokeš M, Konvalinka M, Fürstová J, Urbánek K. Incidence of potential drug interactions in medication prescriptions for children and adolescents in the University Hospital Olomouc, Czech Republic. *Eur J Pediatr.* 2013 May;172(5):631-8.
2. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Incidence of unlicensed and off-label prescription in children. *Italian Journal of Pediatrics* 2014 40:12. doi:10.1186/1824-7288-40-12.
3. Langerová P, Vrtal J, Urbánek K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective observational single-center study. Odesláno do *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* dne 27. 1. 2014.

### ***9. 2. Původní vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF***

1. Langerová P, Vrtal J, Fürstová J. Výskyt off-label a unlicensed preskripce u dětí. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(4): 161 - 165.

### ***9. 3. Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v recenzovaných časopisech bez IF***

1. Langerová P, Zapletalová J, Urbánek K. Nežádoucí účinky léků specifické pro dětský věk. *Klin Farmakol Farm* 2011; 25(3): 137–141.
2. Langerová P, Urbánek K. Používání léků mimo schválené indikace v pediatrii. *Čes-slov Pediat* 2011; 66(5): 380-386.
3. Langerová P. Everolimus v léčbě subependymálního obrovskobuněčného astrocytomu. *Prakt. lékařn.* 2013; 9(1): 6-8.

## **9. 4. Publikovaná abstrakta**

### **9. 4. 1. Abstrakta publikovaná v časopisech**

1. Langerová P. Výskyt a závažnost lékových interakcí u dětí. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2011 Dec; Supplementum 155(4): S5.
2. Langerová P, Matal J, Urbánek K. Nové léky v pediatrii. Prakt. Lékáren. Suppl. A 2012, s. A17 - A18.
3. Langerová P, Zapletalová J. Off-label medikace v pediatrii. Pediatr. praxi. Suppl. A 2012, s. A13.
4. Langerová P, Urbanek K. Occurrence of off-label and unlicensed drug use in pediatrics. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Dec; 156 (Supplement 3): S123.
5. Vojtova V, Urbánek K, Hajdu D, Langerova P. Utilization and expenditures trends of potentiated penicillins J01 in the Czech Republic in 1997 – 2008. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2010:19: S160.
6. Urbánek K, Strojil J, Vojtová V, Langerová P. Long-Term Trends in Immunosuppressants Utilization in the Czech Republic. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2010:19: S163.
7. Urbanek K, Langerova P, Suchankova H, Strbova P. Antibacterial effect of silver nanoparticles in experimental skin infection. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2013 Sep; 157 (Suplement 1): S44.

### **9. 4. 2. Abstrakta publikovaná ve sborníkech abstrakt**

8. Langerová P, Vojtová V, Kolář M, Urbánek K. Use of antibiotics and pathogen resistance development at the pediatric department. Sborník abstrakt z 5. česko-slovenské konference klinické farmakologie, Ostrava, květen 4 -7, 2011, s. A31.
9. Langerová P, Vojtová V, Kolář M, Urbánek K. Utilisation of Antibiotics at the Department of Pediatrics. Abstract of the 13th Biennial Congress, ESDPPP. Oslo, June 15-17, 2011, s. 45.
10. Langerová P, Urbánek K. Off-label antibiotická léčba v dětském věku. Sborník abstrakt ze 16. pracovního setkání Antibiotická politika, Soláň, květen 31 - červen 2, 2012, s. 53.
11. Langerová P, Suchánková H. Farmakokinetika karbapenemů u dětí. Sborník abstrakt ze 16. pracovního setkání Antibiotická politika, Soláň, květen 31 - červen 2, 2012, s. 54.

12. Langerová P, Prokeš M, Konvalinka M, Urbánek K. Incidence of drug interactions in children. Sborník z 15. české konference klinické farmakologie. Štířín, červen 28 - 30, 2012, s.13.
13. Langerova P, Urbanek K, Prokes M, Konvalinka M. Potential drug interactions in children and adolescents. Abstract of the 41st ESCP symposium on clinical pharmacy, Barcelona, October 29 - 31, 2012, s. 196.
14. Langerová P, Vrtal J, Fürstová J, Urbánek K. Incidence of unlicensed and off-label medication prescriptions for children in the University Hospital Olomouc, Czech Republic. Abstract of the 14th ESDPPP Congress. Salzburg, June 4 - 7, 2013, s. 36.
15. Langerova P, Vrtal J, Urbánek K. Averse Drug Reactions as cause of Hospital Admissions in Childhood. Abstract of the 42nd ESCP Symposium on Clinical Pharmacy. Prague, October 16 – 18, 2013, s. 72.
16. Urbánek K, Strojil J, Langerová P. Terapeutické monitorování hladin antibiotik a zásady jejich dávkování. Sborník abstrakt ze 14. pracovního setkání Antibiotická politika, Soláň, květen 27 – 29, 2010, s. 26 - 28.
17. Strojil J, Langerová P, Urbánek K. Antimicrobial consumption and polypharmacy in patients on immunosuppressive therapy. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 107 (Suppl. 1). Copenhagen, July 17-23, 2010, s. 294.
18. Strojil J, Šiller M, Langerová P, Urbánek K, Lipš M, Anzenbacher P. Monitoring of imipenem levels. Abstract of the 8th EACPT Summer School. Dresden, September 30 - October 2, 2010, s. 47.

## ***9. 5. Přednášky přednesené na veřejném odborném fóru***

1. Langerová P, Suchá M, Urbánek K. Zvýšená renální clearance jako příčina poddávkování antibiotik v intenzivní péči: kasuistika. 12.česká konference klinické farmakologie. 14. česká konference DURG. 17.česká konference TDM. České Budějovice, 13. - 16. 10. 2010.
2. Langerová P. Výskyt a závažnost lékových interakcí u dětí. Setkání řešitelského týmu grantu GAČR 303/09/H048. Drnovice, 25. - 26.11. 2011.
3. Langerová P. Off-label používání léčiv v pediatrii. Fórum etických komisí. Praha, 8. 12. 2012.
4. Langerová P, Matal J., Urbánek K. Nové léky v pediatrii. VI. kongres Praktického lékařství. Olomouc, 11. - 12. 5. 2012.

5. Langerová P, Zapletalová J. Off-label medikace v pediatrii. Kongres pediatriů a dětských sester, XXX. dny praktické a nemocniční pediatrie. Olomouc, 25. - 26. 5. 2012.
6. Langerová P, Urbánek K. Off-label antibiotická léčba v dětském věku. 16. pracovní setkání Antibiotická politika. Soláň, 31. 5. - 2. 6. 2012.
7. Langerová P, Suchánková H. Farmakokinetika karbapenemů u dětí. 16. pracovní setkání Antibiotická politika. Soláň 31. 5. - 2. 6. 2012.
8. Langerová P, Prokeš M, Konvalinka M, Urbánek K. Incidence of drug interactions in children. 15. česká konference klinické farmakologie. Štířín, 28. - 30. 6. 2012.
9. Langerová P, Urbanek K. Occurrence of off-label and unlicensed drug use in pediatrics. Setkání řešitelského týmu grantu GAČR 303/09/H048. Drnovice, 30. 11. - 1.12. 2012.
10. Langerova P, Vrtal J, Urbánek K. Averse Drug Reactions as cause of Hospital Admissions in Childhood. 42nd ESCP Symposium on Clinical Pharmacy Prague, Czech Republic. Praha, 16. 10. – 18. 10. 2013.

## **9. 6. Kapitoly v elektronických učebnicích**

1. Langerová P, Urbánek K. Zvláštnosti podávání léčiv v dětském věku [online]. I-Med Slovenská lekárska komora, 2012. Dostupný z www: <http://www.i-med.sk/moodle/course/view.php?id=760>.
2. Urbánek K, Langerová P. Specifika farmakoterapie u dětí v Mihál V. et al. Vybrané kapitoly z pediatrie - aktualizované a rozšířené vydání. Výukový portál LF UP Olomouc [online] 10.11.2012, poslední aktualizace 10.11.2012 [cit. 2013-02-05] Dostupný z WWW: <<http://mefanet.upol.cz/clanky.php?aid=76>>. ISSN 1804-5936.

## SUMMARY

This thesis covers four different topics in the field of pharmacology in children - unlicensed and off-label prescription, drug interactions, adverse drug reactions (ADRs) and drug intoxications. Thus, such studies were carried out in the Czech Republic for the first time and provide insights useful in clinical practice. Part of the results is universally beneficial; therefore, these results were published in European scientific journals.

Off-label and unlicensed prescriptions were found in 9.01% and 1.26% of all prescriptions, respectively. Unlicensed prescriptions were significantly more common in boys. The prescription of unlicensed drugs was significantly more frequent in school age children. The most commonly prescribed unlicensed drugs were ACE inhibitors; among off-label drugs, antihistamines and bronchodilators. This study shows that the incidence of unlicensed and off-label drug prescriptions in our patients is not as high as in other studies.

Our study dealing with the incidence of potential drug interactions showed that the risk is low in absolute numbers, but increases significantly in patients treated for chronic diseases and with specific drug types, mainly antiepileptics and immunosuppressants. Pediatricians should be aware of several relevant interactions and should prevent ADRs by using TDM. It can be concluded that, if combinations of drugs with an interaction risk in children are sometimes inevitable, the majority of unwanted results are preventable.

We have demonstrated that ADRs cause a small but substantial proportion of children's hospital admissions, with some of them being serious and potentially avoidable. The majority of the ADRs diagnosed affected the hematopoietic and gastrointestinal systems; the drugs most frequently involved were cytotoxic agents and antibiotics. The most important risk factors identified were female sex and oncological disease. The use of different scoring systems does not lead to differences in the numbers of ADRs diagnosed but may result in differences in determination of the level of certainty.

Drug intoxications were the cause of 0.9% of all admission of children. They were significantly more common in girls. Toddler age was the period of greatest risk for developing acute intoxications. On the contrary suicide attempts were most common in adolescents, especially girls. Very important is the prevention and education of parents not to leave drugs within reach of small children, and also to respect the dosage recommendations. It is probably also necessary to focus efforts toward the prevention of suicide attempts.

Understanding these issues should help us to use effective pharmacotherapy, but also to prevent serious side effects.