Farmakoterapie v pediatrii

pro VI.ročník

j.hoza

Šk.r. 2016/17

2.4. Léky

Drugs

2.4.1 Vývoj objemu distribuovaných léčivých přípravků

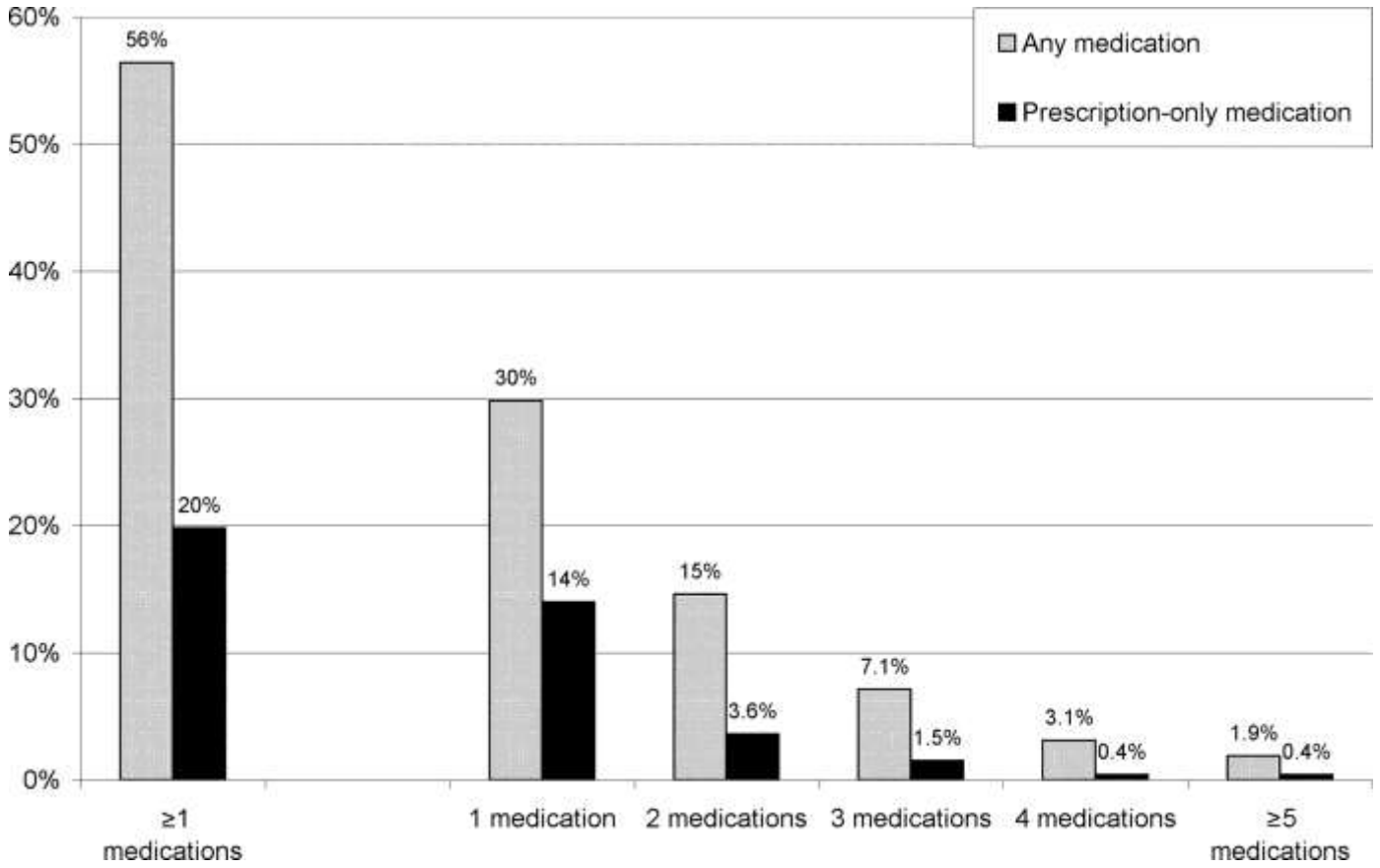
Trend of the volume of distributed medicaments

Rok *Year*	Celkem v mld. Kč *Total in thous. mill. CZK*	Počet balení v mil. ks *No. of packings in mill.pieces*	DDD/1000/d	Na 1 obyvatele v Kč *Per 1 inhabitant in CZK*
2001	31,92	342,86	1 276	3 122
2002	34,65	338,29	1 317	3 397
2003	37,67	346,03	1 211	3 693
2004	41,10	338,77	1 221	4 027
2005	46,82	368,96	1 363	4 575
2006	43,66	320,01	1 252	4 252
2007	50,11	343,15	1 424	4 855
2008	52,80	317,73	1 327	5 062
2009	58,31	312,30	1 452	5 558
2010	59,04	304,59	1 517	5 613
2011	58,74	296,70	1 527	5 614
2012	58,72	280,19	1 543	5 587

JIRP KDDL – multioborová, přijímá děti všech věkových skupin, vyjádřeno váhou:

od 480 g do 136 kg. Farmakoterapie na JIRP- v průměru denně 9 léků najednou (od 1 do 19 a to je bez infuzních roztoků a krevních derivátů)

Počet dětí užívajících léky v posledním týdnu před anketou



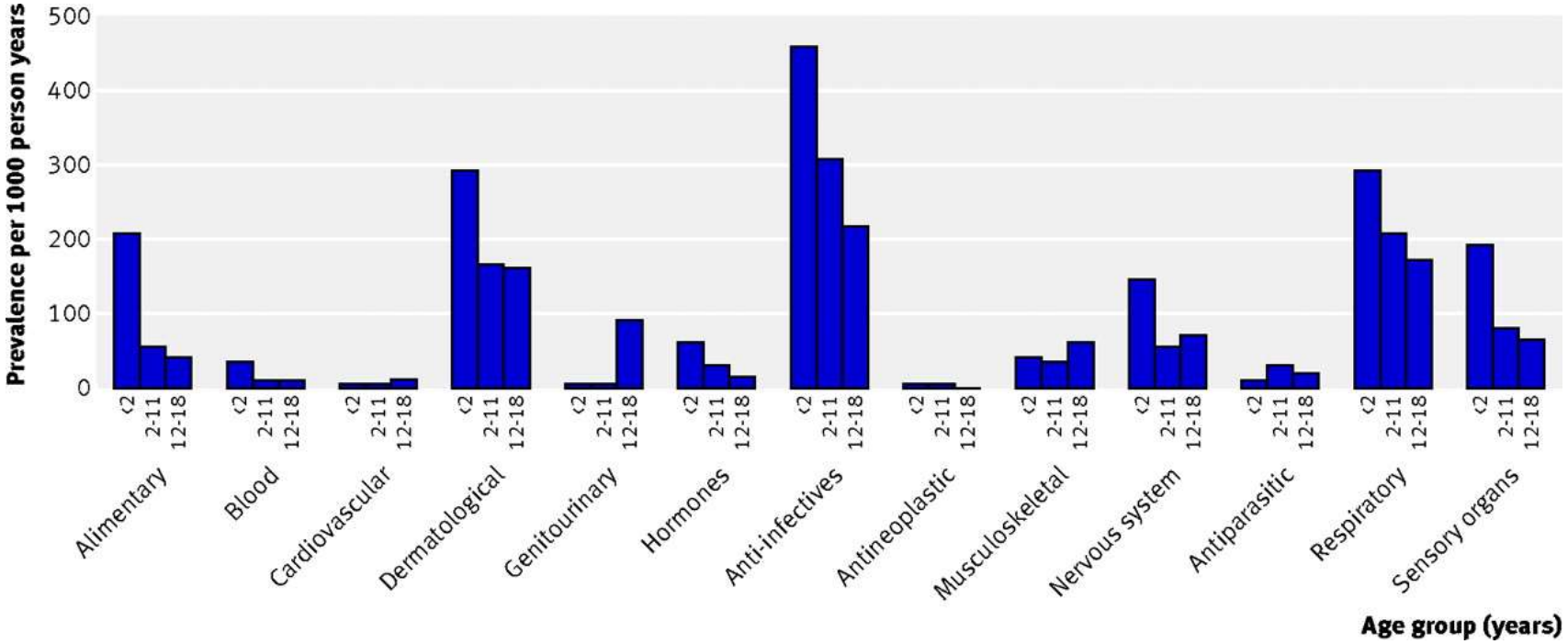
Vernacchio, L. et al. Pediatrics 2009;124:446-454

Copyright ©2009 American Academy of Pediatrics

PEDIATRICS®

Data z Italie, Holandska, Anglie:

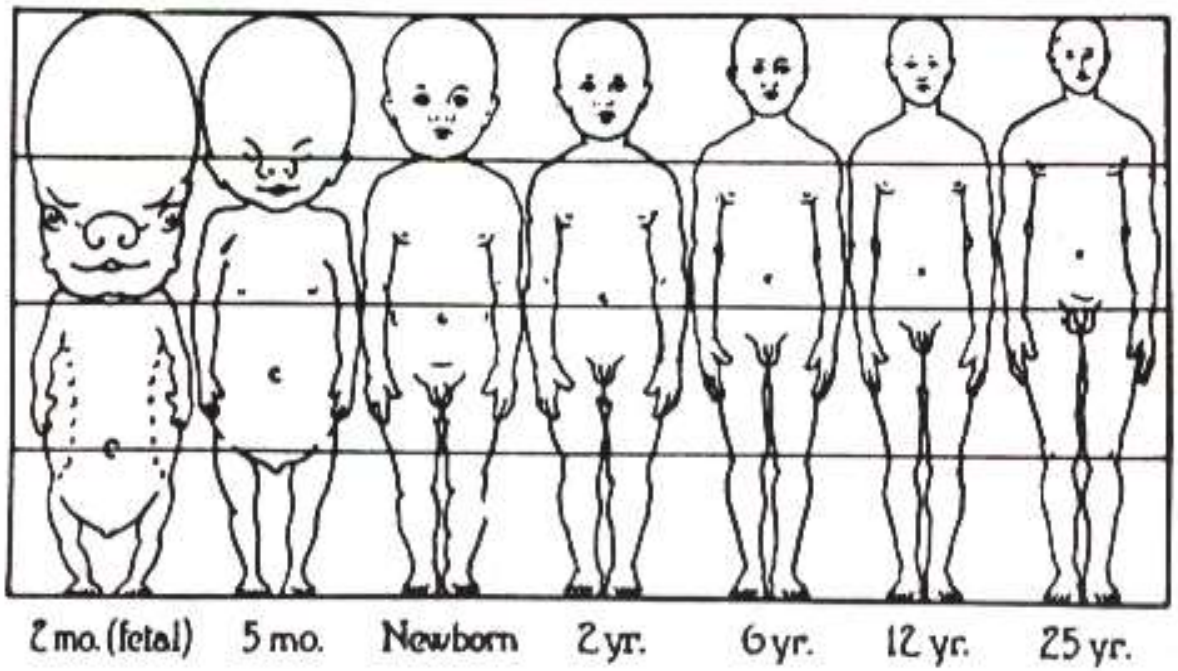
Fig 1 One year prevalence of drug prescriptions by age (<2, 2-11, 12-18 years), and anatomical class



Sturkenboom, M. C J M et al. BMJ 2008;337:a2245

Copyright ©2008 BMJ Publishing Group Ltd.

Proporcionalita růstu

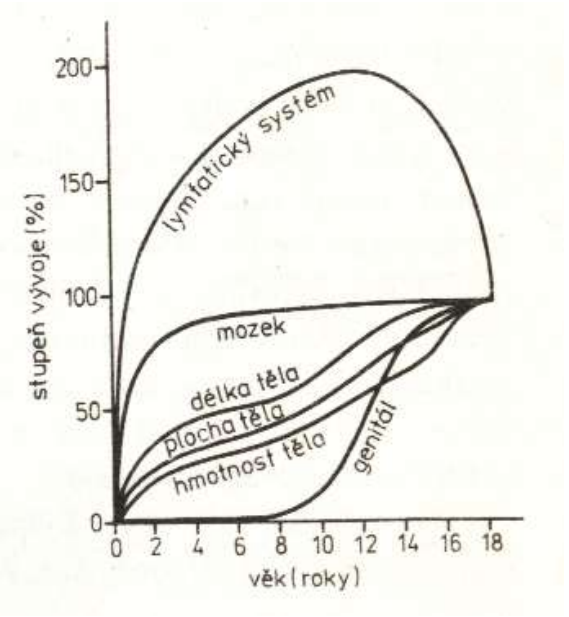


Poměr hlava/trup

Novorozenec 1/4

Dospělí 1/8

Růst orgánů a systémů



Podíl svalové hmoty: 22% 3M,35% 3L, 40% muž
Vnitřní orgány: 17% kojenec, 5% dospělí

1.ABSORPCE:

-po orálním podání:

pH (novo 6-8, za 12 h 3,za 12h jako dosp.)

obsah žaludku

rychlost vyprazdňování

snižuje	*zvyšuje*	*bez vlivu*
nezralost	MM	osmolalita
GER	hypokal.strava	poloha
RDS		
VVV srdce		
MK s dl.řet.		

Pankreatické enzýmy:

Amyláza od 22.fet.t.
NOVO 10% dosp.
plná ve 3 měs

Lipáza od 34. T
plná v 9 m.

Trypsin od NOVo pomalý vzestup
plná od 12 m.

-parenterální:

i.m. u dětí výjimečně (objem,bolest)

fyziol.pH

isotonie

rozp.ve vodě a liposolubilní roztoky

nerovnoměrná absorpce

CAVE PERFUZE!!

-perkutánní:

NEDO jiná bariera než NOVO

kojenec a batole povrch / váha

3x vyšší než dosp.

-rektální:

výhodná v akutních stavech

nerovnoměrná absorbce

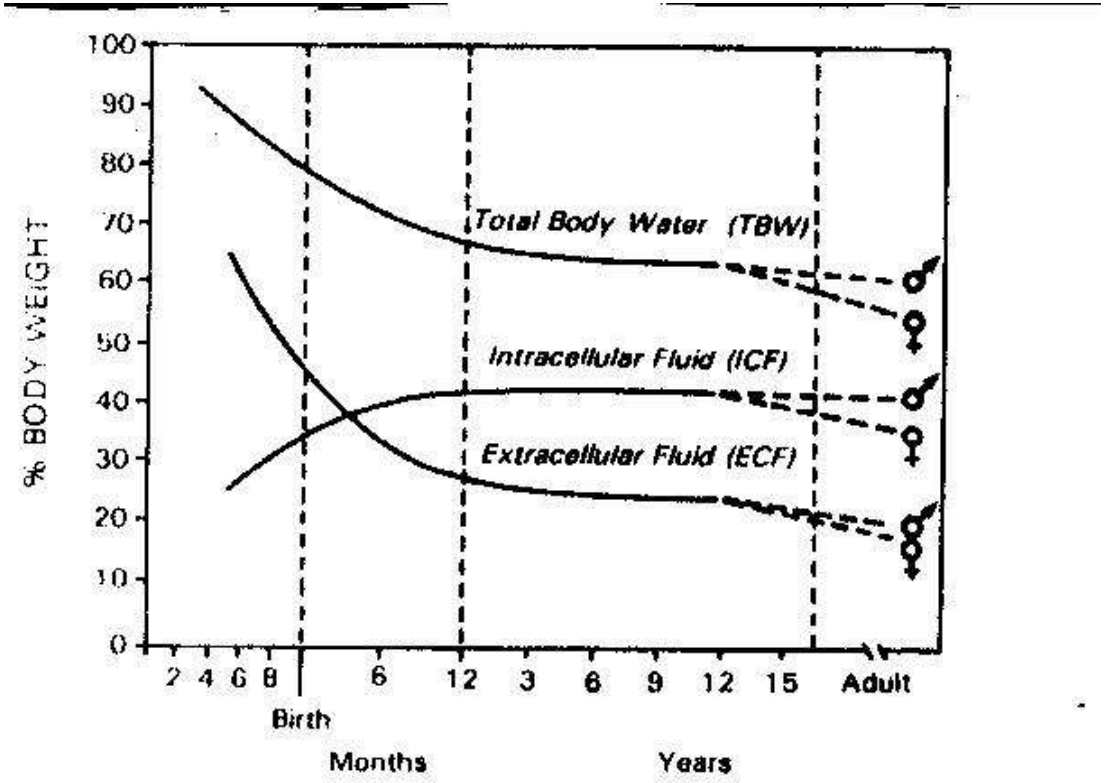
-inhalační:

problém nácviku

2.DISTRIBUCE:

-složení těla

podíl ECT a ICT



-vazba na plasmat.bílkoviny:

albumin

α1-kys.glykoprotein

lipoproteiny

-hematoencefalická bariera

3:METABOLIZMUS

játra - I.nesyntetické (oxidace,hydroxylace..)

II. konjugace

glukuronizace

sulfatace

zajišťuje: hladké plasmat.retikulum

⇓

CYP P 450

(supergenová familie)

pro léky- 12,2D6,2C19,3A3/4

různě dozrávají

pro ibuprofen,diklofenak 2C9

4.VYLUČOVÁNÍ

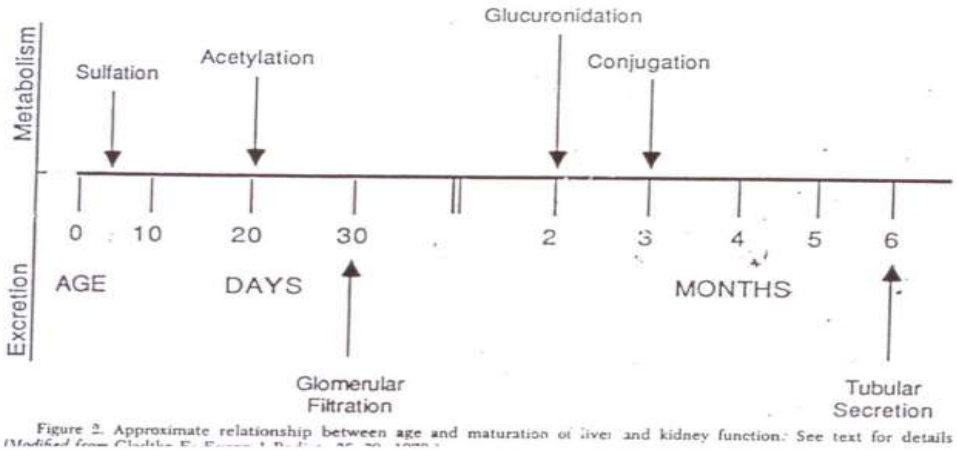


Figure 2. Approximate relationship between age and maturation of liver and kidney function. See text for details

Změny T ½ podle věku- **diazepam**

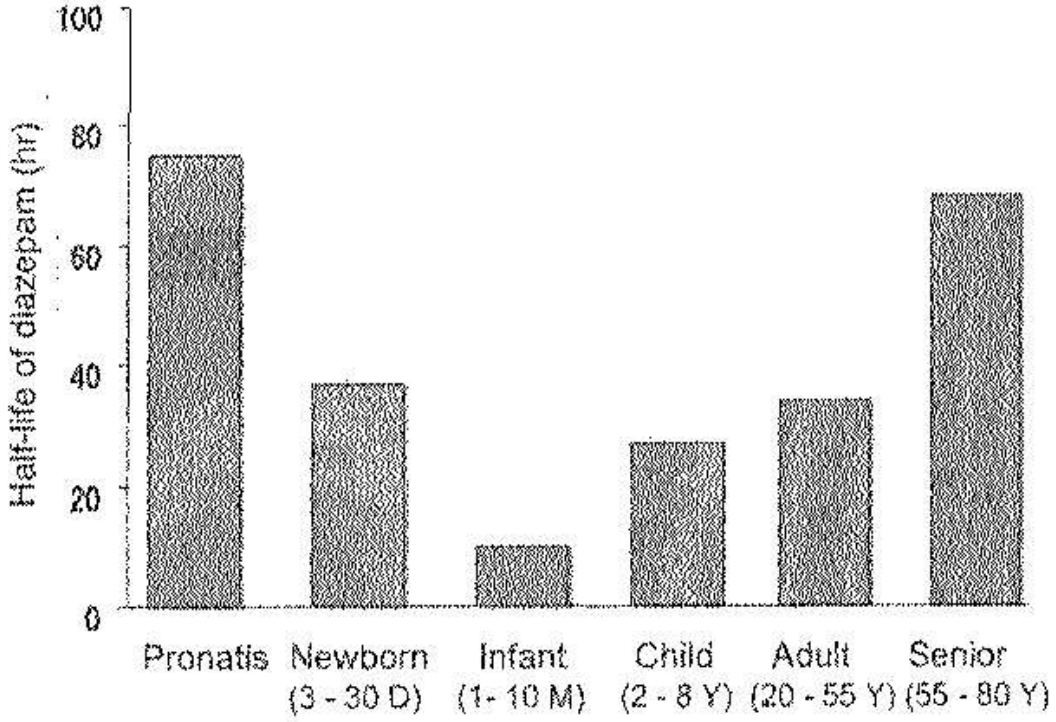


Fig. 2. Developmental change of half-life of diazepam (Klotz *et al.*, 1975).

4.VYLUČOVÁNÍ

4.VYLUČOVÁNÍ

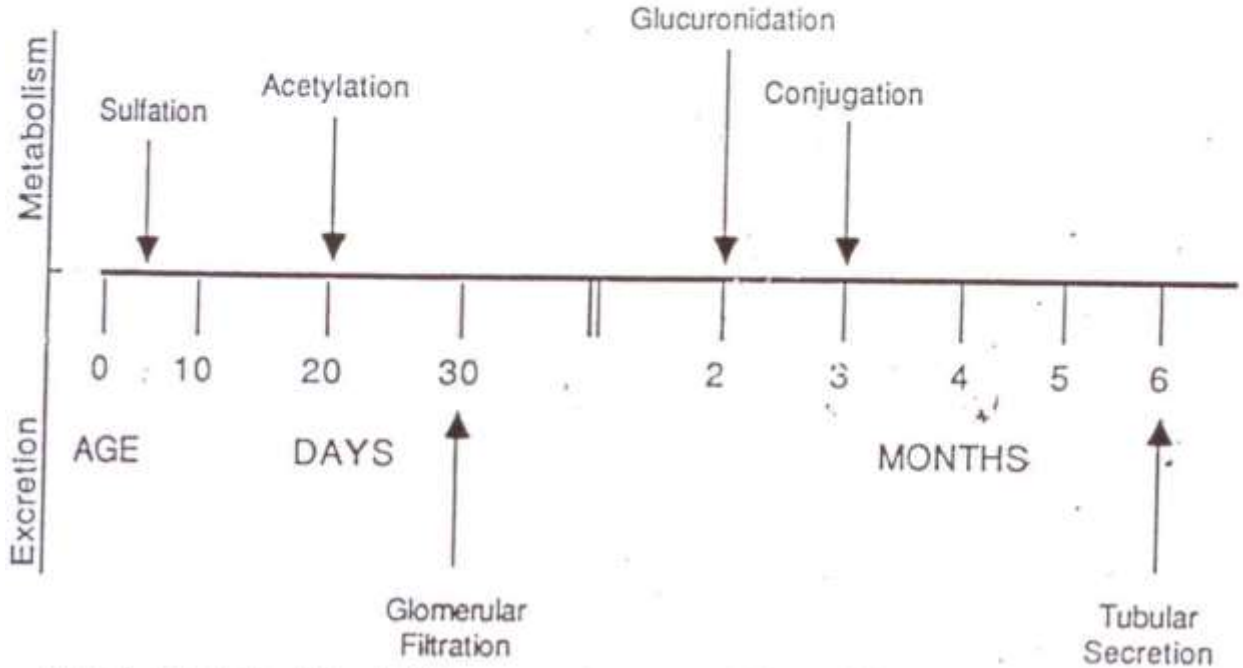
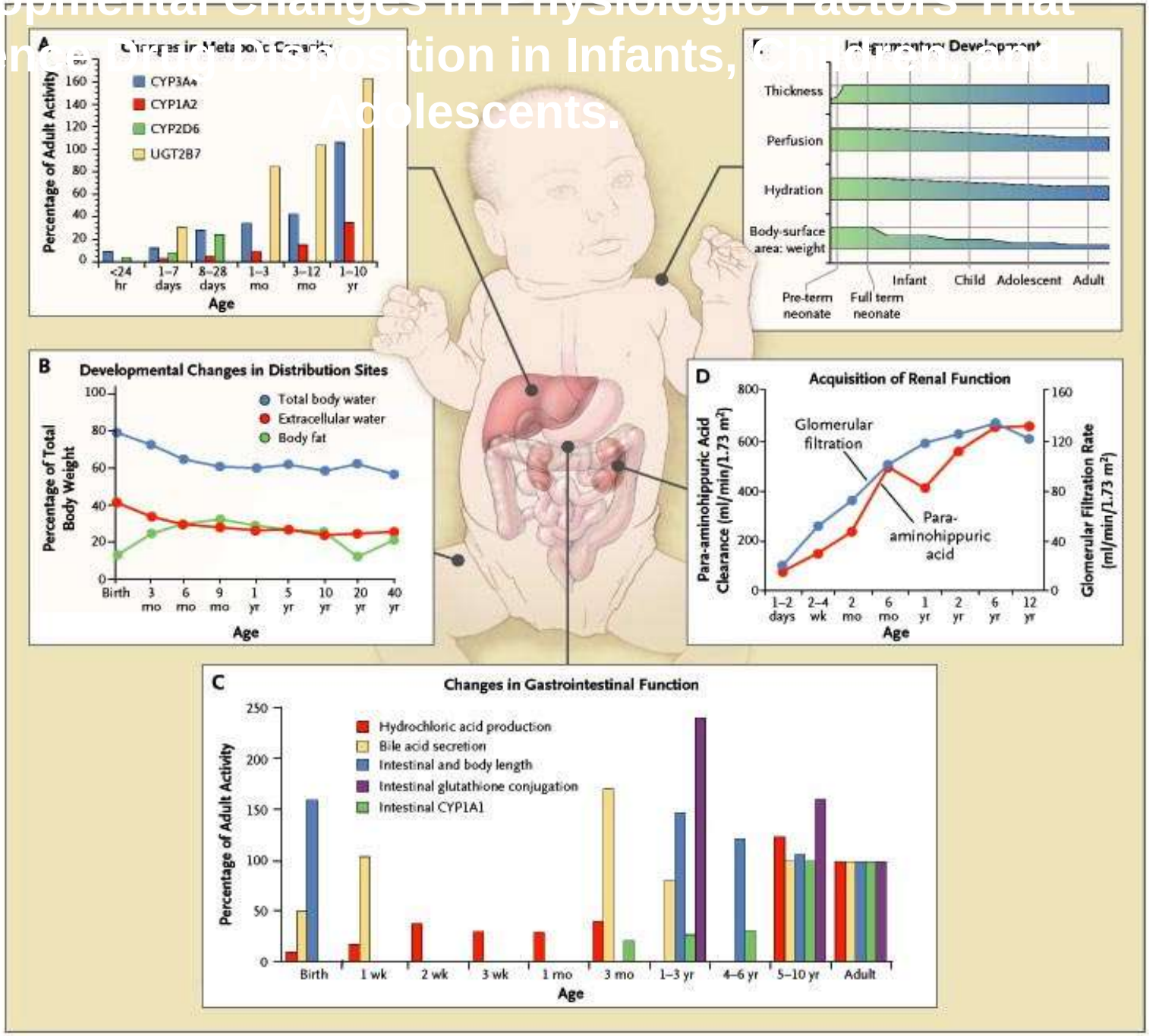


Figure 2. Approximate relationship between age and maturation of liver and kidney function. See text for details

...pmental Changes in Physiologic Factors That ...tion in Infants, ... olescents.

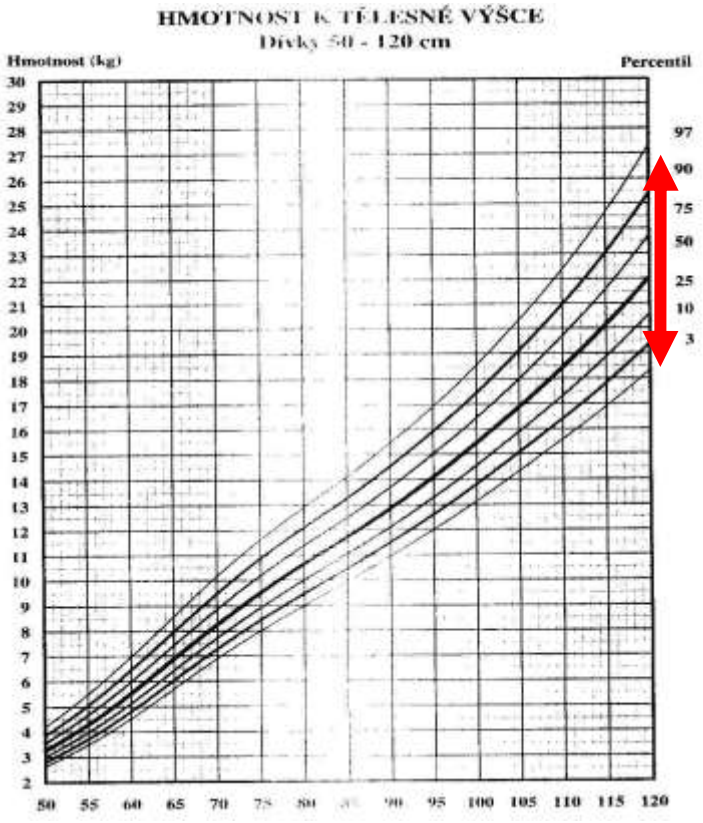


Kearns GL et al. N E

Máme již určité poznatky, které umožňují správnou farmakoterapii v různých věkových obdobích, čím více toho víme, tím více otázek se vynořuje !

Otázka: Odpovídá současné dávkování léků poznatkům?

Řada léků má v SPC dávkování podle věku, ale….



Děvče 5 let , výška 120 cm:

váha 18,5- 28 kg

Závěr

Dávkování léků u dětí v zásadě

podle váhy (hmotnosti) ale!! do 2 měs úprava podle funkcí jater,ledvin,zralosti…

nebo tělesného povrchu (? / m²) hlavně ve věku 6 – 24 měs a nad 5 let

Clin.Pharmacokinet 2006, 45 : 1077-97

PŘESTUP LÉKU DO MM

Je lék nezbytný?
Lze ho nahradit bezpečnější alternativou?
Jaká je koncentrace v MM?
Jaká dávka pro kojence z MM?
Je eliminace?
Jaké NU lze očekávat

Jak minimalizovat účinky léku z MM-
Načasování kojení v.s. T max
Hladiny léku u kojence
Přerušení kojení na krátkou dobu

FETÁLNÍ TERAPIE

PREVENTIVNÍ:

IRDS: dexametason

IVH: fenobarbital, vit K, kortikoidy

INFEKCE: GBHS,Lues,Toxoplasmosa,HIV

ARYTMIE

FETÁLNÍ TRANSFUZE

Budoucnost: TBM

genová terapie

Věk a léky:

KOJENEC: egocentrismus

svět vnímá smysly

úzká vazba na matku (matka musí být poučena)

něžné zacházení (pochovat)

minimalizace bolestivých invazí

BATOLE: egocentrismus

nesnáší odloučení od matky

není pojem času

lze použít model- hračka

nemoc a léčba = trest !!!

jen tekuté formy orálně do 2-3 let !!!!

Věk a léky 2

PŘEDŠKOLNÍ VĚK: bojí se samoty a neznámeho prostředí

je egocentrické ale má představivost

komunikuje, lze pozitivně naladit

pamatuje si výrazy: „..nemá žíly..“

fantazíruje

pamatuje na bolest- bojí se

lze odměnit

ŠKOLNÍ VĚK: strach z mutilací,bolesti,bojí se smrti

nechce stonat,disimuluje

orientuje se v čase

vnímá model léčby,ptá se, abstrahuje

lze odměnit

Věk a léky 3

ADOLESCENT: **strach z tělesné vady,ztráty integrity**

chce být samostatný ale v krizi se vrací k rodině

má důvěru v kamarády nebo partu

vnímá i následky nemoci

pochopí i složitější výklad

má názor- často rozpor s našim výkladem

horší reakce na bolest

léčebný plán si přizpůsobuje sobě

ZÁSADA- NELHAT !

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉKU (NUL)
U DĚTÍ

NUL-nežádoucí (nepříznivý) účinek při podání správného léku ve správné dávce

Vedlejší (side) účinek-předvidatelná,nevyhnutelná farmakologická reakce-závislá na dávce

Intolerance-nadměrná reakce na normální dávku léčiva

Alergická reakce-imunologická odpověď na podané léčivo nebo jeho metabolit

Idiosynkrazie-nepředvidatelná reakce-vzácné ale někdy vážné reakce bez vztahu ke známým farmakologickým vlastnostem léků (v.s.genetická závislost)

NENÍ NUL:

Terapeutické selhání,předávkování,zneužívání

NUL epidemiologie

Výskyt NUL 5-15% léčených

NUL u 5-10% hospitalizovaných s medikací

NUL příčinou 2-6% hospitalizací

Distribuce NUL podle věku a pohlaví

Věk	pohlaví	% NUL
0-19	děvčata	8,0
	chlapci	7,1
20-39	ženy	9,6
	muži	18,6
40-59	ženy	10,8
	muži	14,3
nad 60 let	ženy	14,3
	muži	17,3

Mechanizmus vzniku NUL

A-zvýraznění známých farmakologických účinků
-předvidatelné (odhalení v 1-3 fázi klin.zkoušení)

B-imunologické nebo neznámé
-nepředvidatelné
I.akutní anafylaktická reakce- prostředníctvím IgE
II.komplementem zprostředkovaná alergická reakce- IgG a IgM
III.serová nemoc-IgG-multisystemová vaskulitída-aktivace C
IV-oddálený typ-kontaktní dermatitídy

Zvláštnosti kliniky NÚL

Růst a vývoj

-neurologické

-vývoj ovlivňující NÚL:

paradoxní reakce CNS

fenobarbital:poruchy spánku

neklid

iritabilita

poruchy paměti

chování

antihistaminika I.gen:

sedace u dospělých,excitace u dětí

pozdní projevy -za několik let

-somatické NÚL

tetracyklíny: zuby,kosti (do 8 let)

!

desferoxamin: kostní dysplazie,malý růst po 6 letech

fenytoin:gingivální hyperplasie více dětí než dosp.

Chinolony- chrupavka,kosti,artralgie

PG E-do cirkulace při perzistujícím DAP:kortikální hyperostoza, Rozšíření švů,obstrukce GIT

Anatomicky podmíněná vnímavost

Kůže- alkohol.obklady,kys.boritá,
Kortikoidy
Oční kapky-atropin:poruchy chování
Injekce i.m.- poškození nervů
Fibrozy
Tuková tkáň:nedo 1%,novo15%,dosp 20%

Starší děti:

Nemoc a indikace
infekční mononukleoza-ampi

CAVE: vyrážka a virová infekce
Neoprávněné "nálepkování"alergikem!
Děti s NÚL mají více léků najednou:
Běžný pacient- 4,2-7,1 léků/den
Dítě s CF,onkologii 10,1-15,5 léků/den
Dítě s JCA 7,4-11,3 léků/den

DÁLE-farmakokinetika (enzýmy,GF,TR)

LÉKOVÉ FORMY

Sirupy-sladidla

glykoly

dietylen-acidoza

propylen-renální selhání

koma

deprese dechu,P

hypotenze

křeče

ředění roztoků pro i.v.-hyperhydratace

ALERGIE NA ANTIBIOTIKA-1

Epidemiologie –

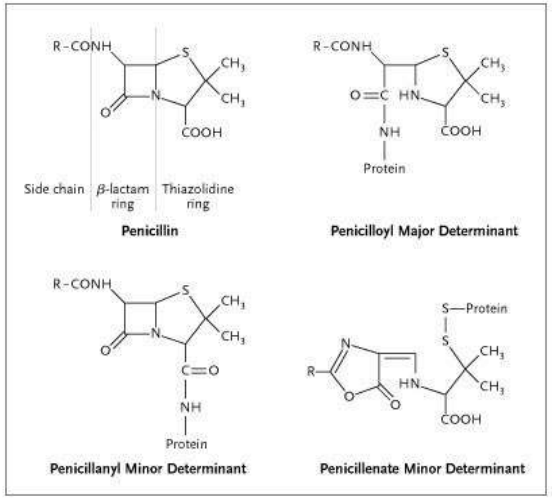
(Boston) 2,2% kožních alergických lékových reakcí je způsobeno atb,

(Francie) 3,6/1000 hospitalizovaných s kožní lékové vyrážky,55% po atb

Patogeneza-

-T-ly hypersenzitivní oddálená reakce (makulopapulární)

-IgE specifické Ab urtikariální



Ampicilin (NEJm,2006)

Chinolohy (NEJM,2006)

ALERGIE NA ATB- 2

Anafylaxe- 1/5.000-10.000 léčebných kůr PNC

Specifická rizika-

HIV pacienti: vyšší incidence NÚL na antimikrobní látky (sulfametoxazol,amoxi,clinda..) , TMP-SMX 20-80% ! (1-3% nonHIV) proč? (alterace metabolizmu léku,nízká hladina glutathionu)

Cystická fibroza: 30% pacientů s CF – alergie na atb (piperacilin,ceftazidim,tikarcilin)

Infekční mononukleoza: infekce EBV alteruje imunitní systém (ampicilin)

POZOR: ne každá vyrážka po atb je alergická !!!!!

Aktuální problém:

Riziko užívání přípravků proti nemocem z nachlazení - kombinovaných připravků

(antitusika, antihistaminika, dekongestiva)

„1/10 dětí v USA mělo minulý týden tento lék !!!“

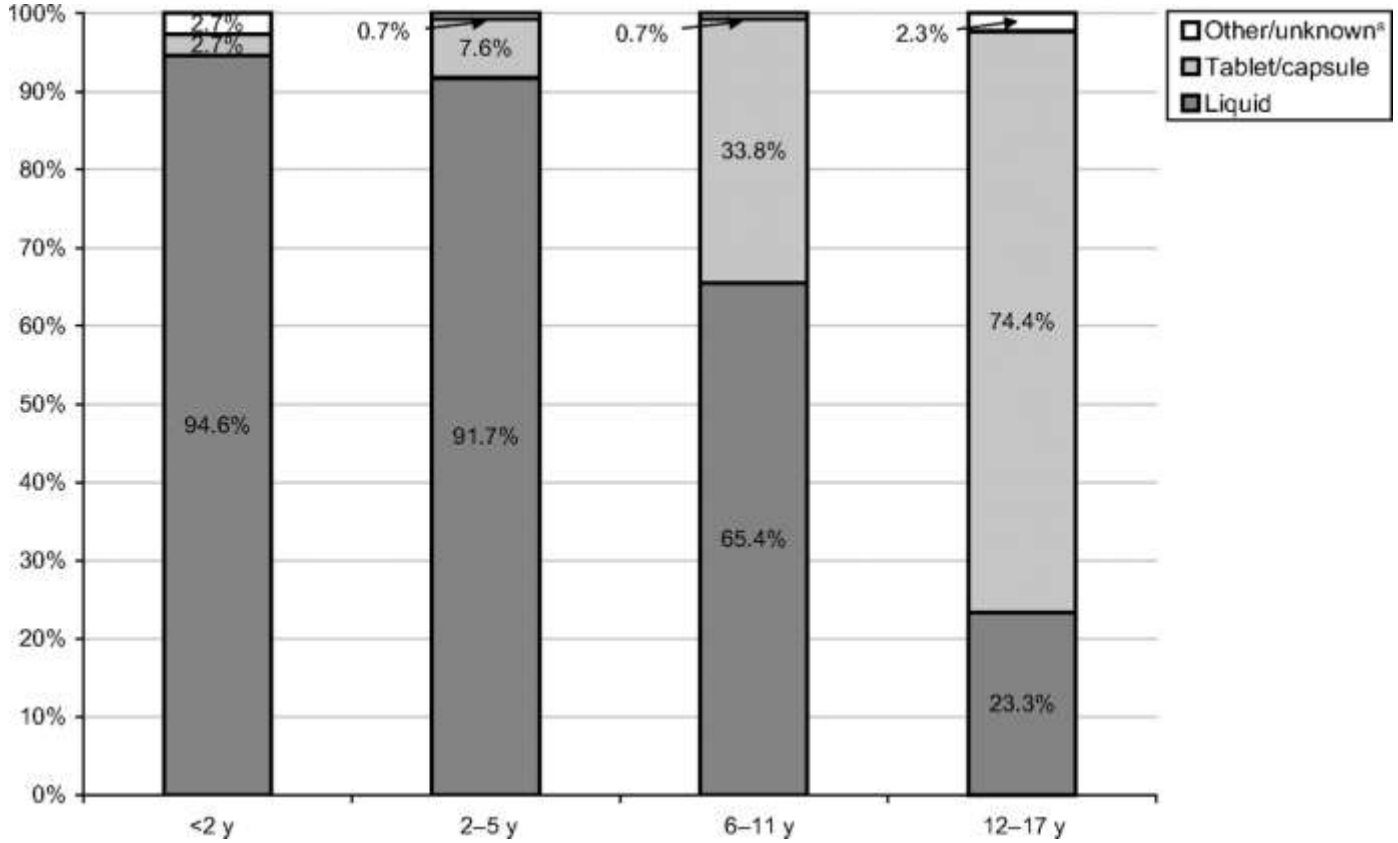
Vernacchio, L. et al. Pediatrics 2008;122:e323-e329

Ingredients and Marketing of Some of the Available Pediatric Cough and Cold Products.*

Ingredients	Brand Name	Marketed Use
Antihistamine	Pediacare	Nighttime cough
	Triaminic	Cough and runny nose
Antitussive	Robitussin	Long-acting cough
Decongestant	Dimetapp	Decongestant
Antihistamine and antitussive	Robitussin	Long-acting cough and cold
	Tylenol Plus	Cough and runny nose
Antihistamine and decongestant	Dimetapp	Cold and allergy
	Pediacare	Nighttime multisymptom cold
	Triaminic	Nighttime cough and cold
Antitussive and decongestant	Dimetapp	Decongestant plus cough
	Pediacare	Multisymptom cold
	Triaminic	Daytime cough and cold
Decongestant and expectorant	Dimetapp	Cold and chest congestion
	Triaminic	Chest and nasal congestion
Antihistamine, antitussive, and decongestant	Dimetapp	Cold and chest congestion
	Tylenol Plus	Flu
	Tylenol Plus	Multisymptom cold
Antitussive, decongestant, and expectorant	Robitussin	Cough and cold

* The antihistamines include brompheniramine, chlorpheniramine, and diphenhydramine; the antitussive is dextromethorphan, the decongestant is phenylephrine, and the expectorant is guaifensin. All formulas of Tylenol Plus also contain acetaminophen.

FIGURE 1 Form of cough and cold products used by children, stratified according to age group



Vernacchio, L. et al. Pediatrics 2008;122:e323-e329

Copyright ©2008 American Academy of Pediatrics

PEDIATRICS®

CDC

MMWR

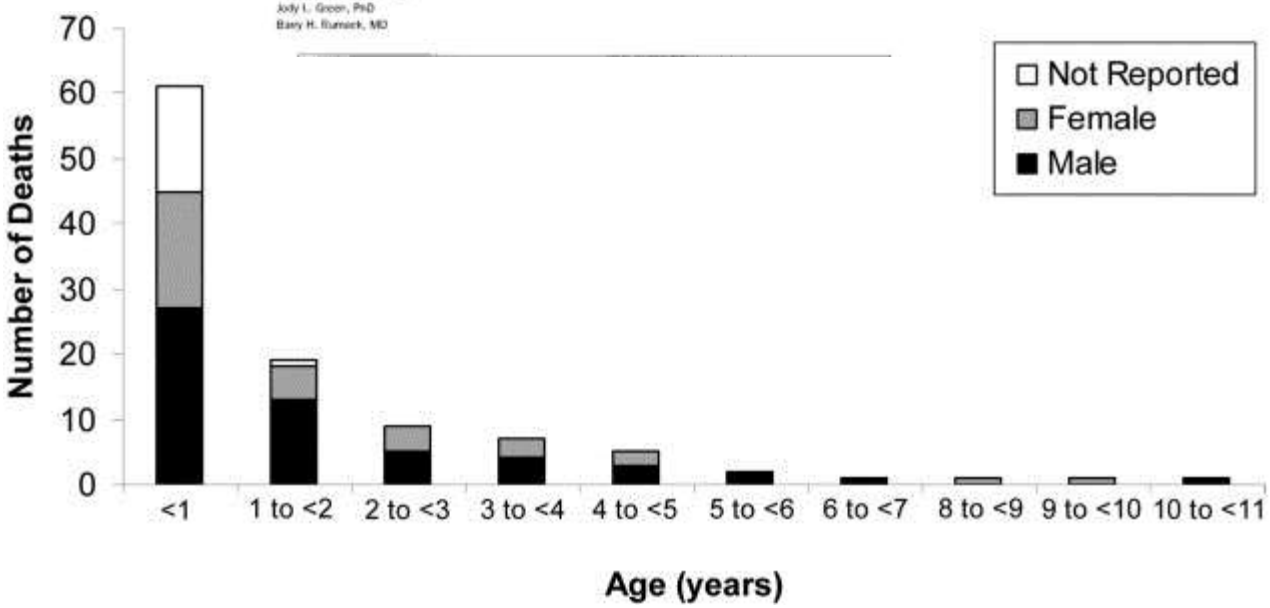
Weekly

January 12, 2007 / 56(01);1-4

Infant Deaths Associated with Cough and Cold Medications --- Two States, 2005

PEDIATRICS/ORIGINAL RESEARCH

Pediatric Fatalities Associated With Over the Counter (Nonprescription) Cough and Cold Medications



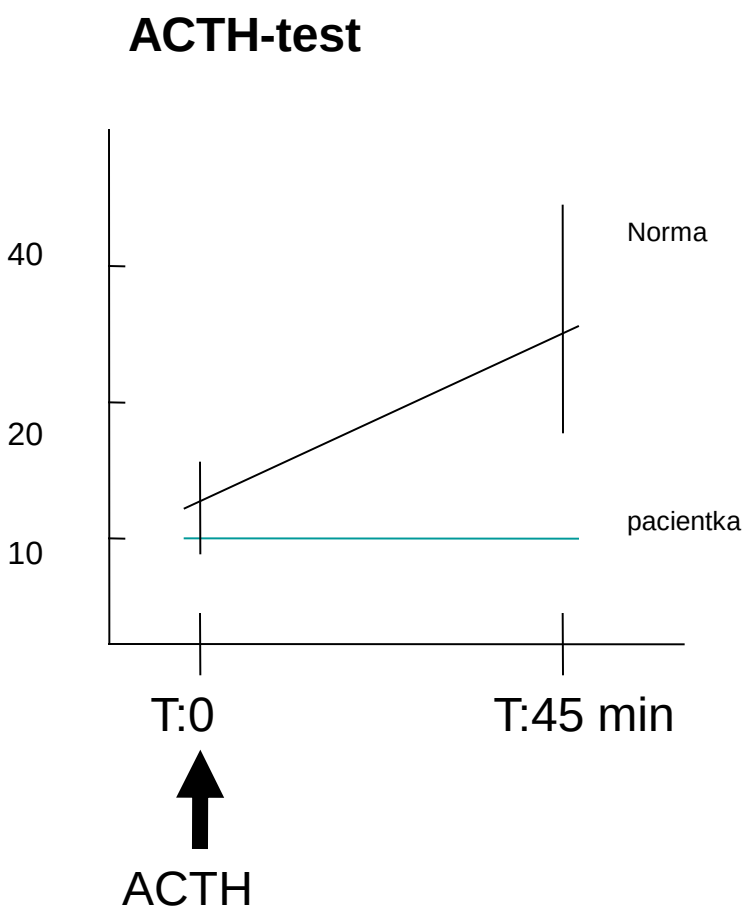
Věk a pohlaví dětí zemřelých v souvislosti s užíváním léků proti nachlazení v USA 1970-2005 – celkem 103 dětí. Léky byly koupeny bez předpisu lékařem.

Závěr č.5. Dětem do 2 let není vhodné tyto kombinace předepisovat, není prokázán účinek a jsou rizikové!

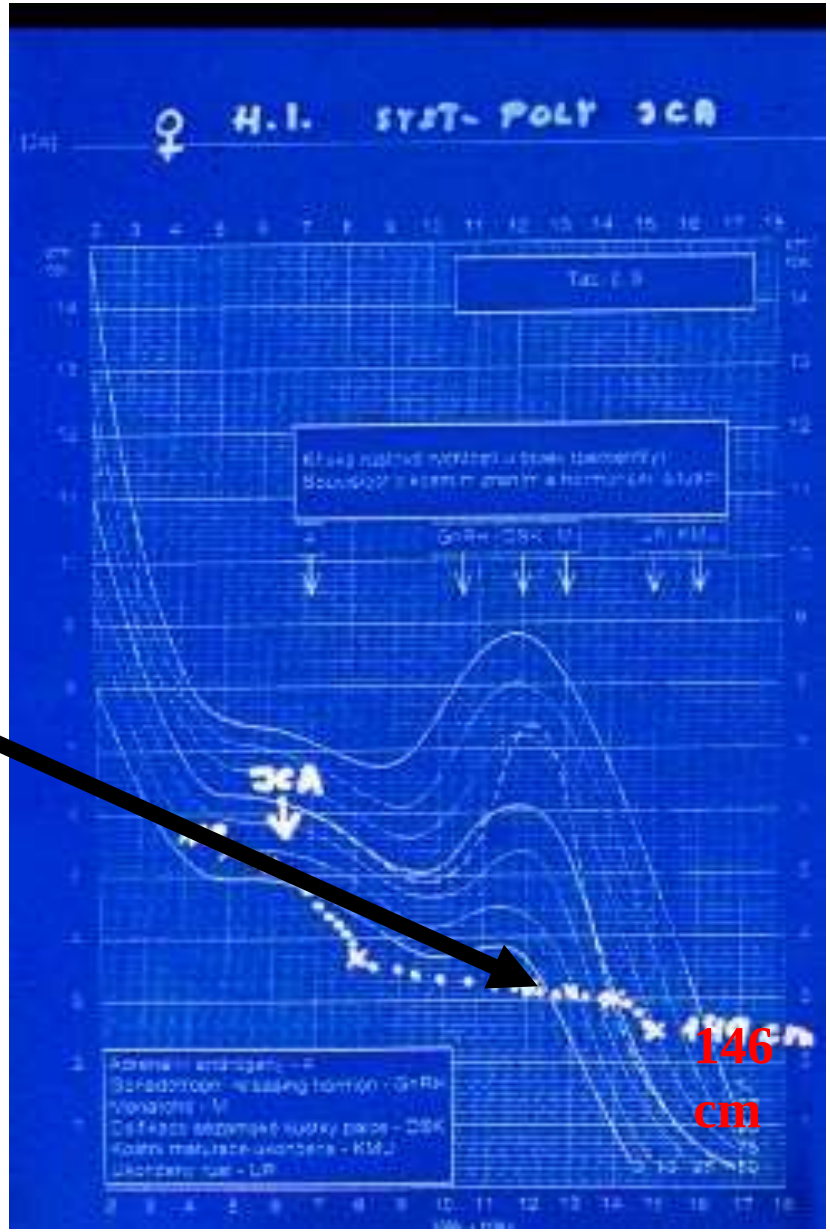
Infekční mononukleosa léčena AMPICILINEM

Od 2 let má juvenilní idiopatickou artritídu, léčena kortikoidy, v 7 letech, u babičky daleko od domova, během prázdnin - „náhla příhoda břišní- appendicitída“. Při zahájení operace šokový stav, nikdo si nevšiml, že je cushingoidní a že má polyartritídu. Babička v rozrušení nic nesdělila.

Šok způsobila adrenální insuficience z dlouhodobé léčby prednisonem, podání megadávek hydrocortisonu to vyřešilo.



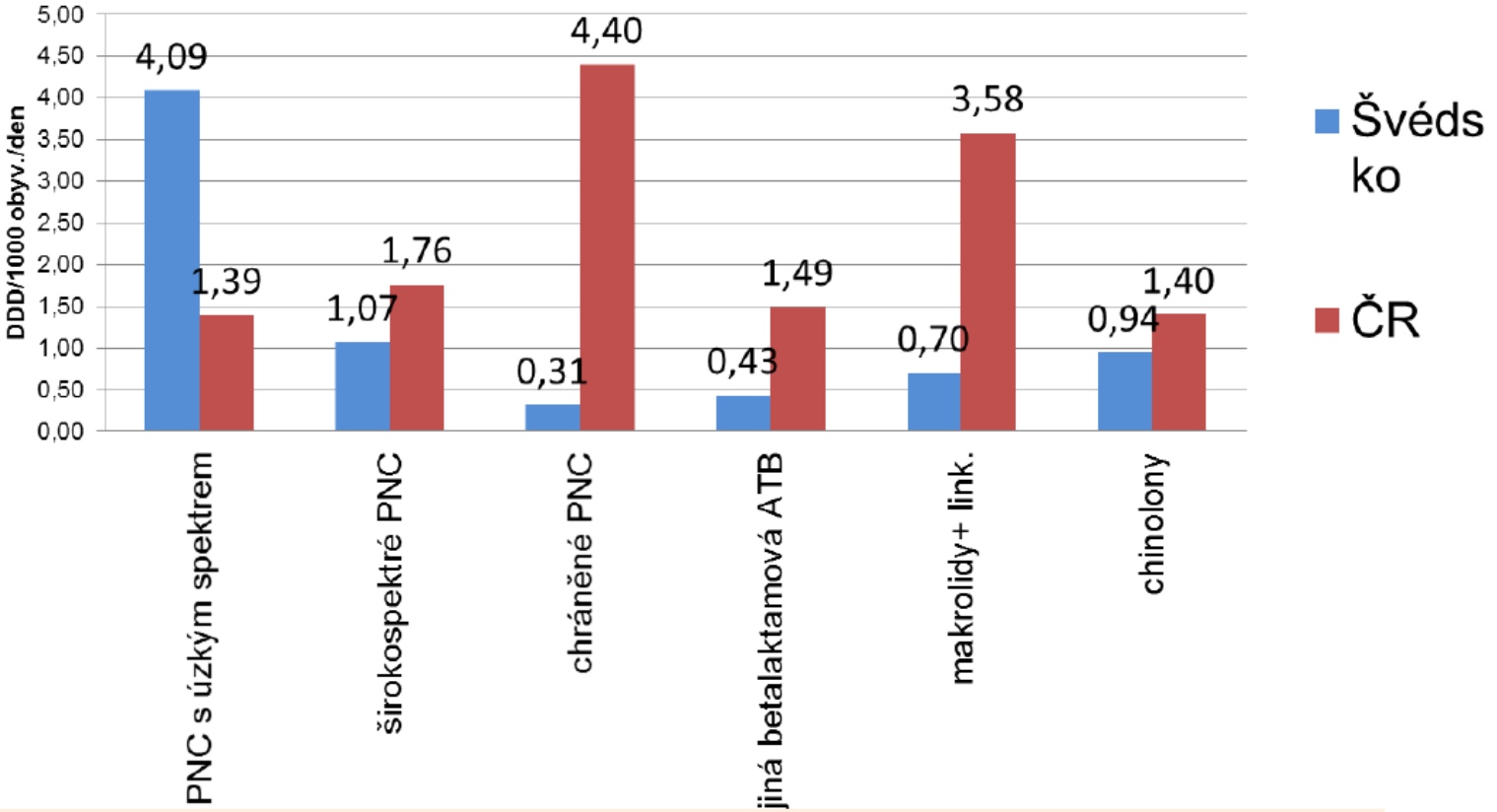
H.I. -JIA systém zač. od 1 ½ roku,poly od 5 let,obr.ve věku 12 a ½ roku,vedle stejně stará dívka s bolestmi břicha na vyš.



Stupně správné léčby atb

http://www.szu.cz/uploads/EAAD/2015/tiskovka/EAAD_Prokes_15.pdf
Respirační studie ATB rezis...
Databáze výsledků RESPIR...
szu.cz

Porovnání spotřeb hlavních skupin ATB v ČR a ve Švédsku



Stále předepisujeme příliš často ATB a volba ATB není optimální

http://www.szu.cz/uploads/EAAD/2015/tiskovka/EAAD_VIcek_15.pdf
Respirační studie ATB rezis...
Databáze výsledků RESPIR...
szu.cz

Samoléčení antibiotiky – riziko nesprávného použití a znehodnocení léčiv

Zahraničí

Obvyklá nelegální praxe v mnoha zemích

- Saudská Arábie 33% užilo ATB bez předpisu
- Arabské Emiráty 44% užilo ATB bez předpisu
- Uzbekistán 44% užilo ATB bez předpisu
- Jemen 50% užilo ATB bez předpis
- Rusko 85% rodin má doma ATB

- lékárenství je závislé jen na prodeji a není součástí zdravotnictví
- Pacienti platí zdravotní péči a nechtějí platit lékařské vyšetření
- Způsob jakým lékaři rozhodují o použití antibiotik

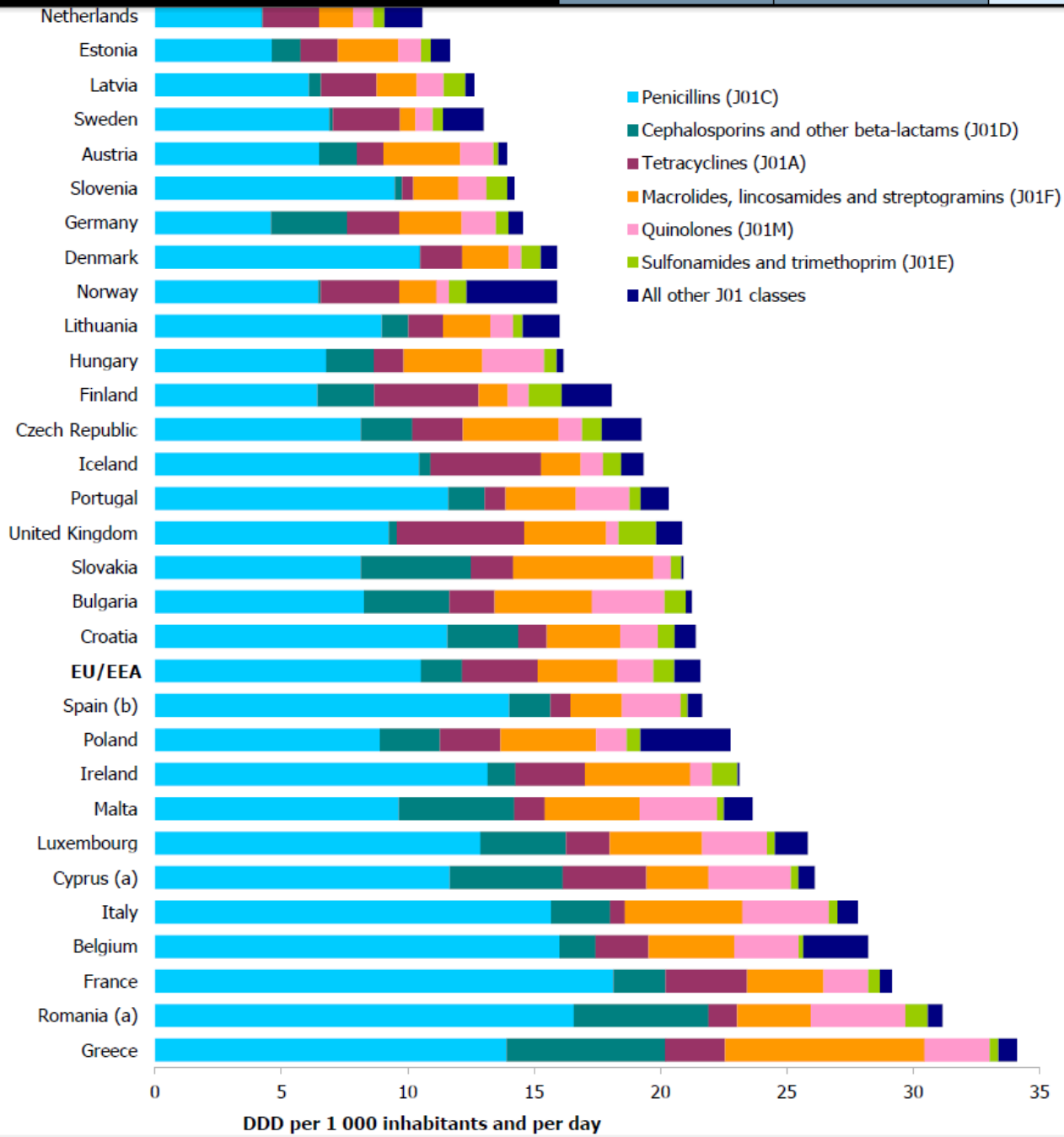
Česko

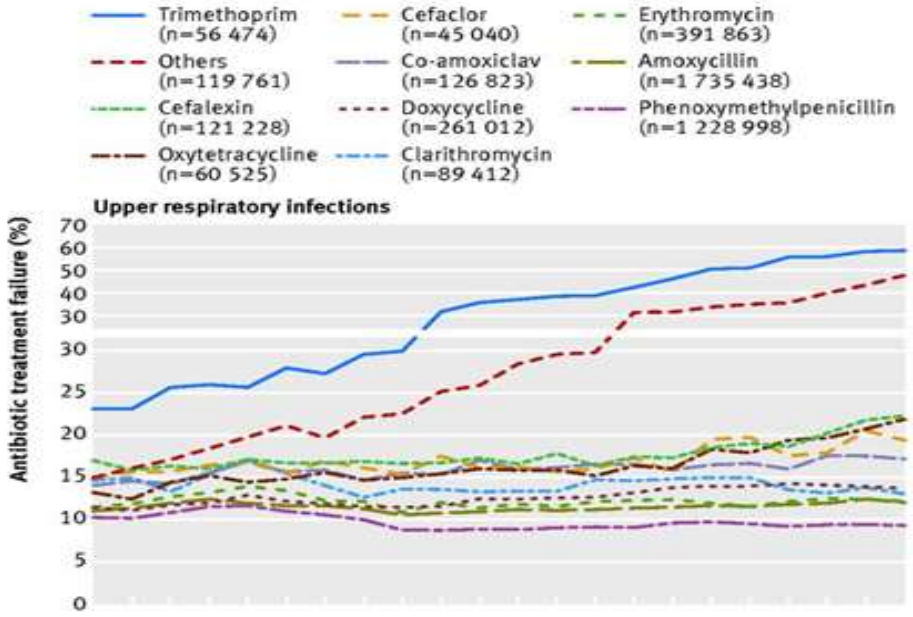
Máme tradici respektu k ATB ale

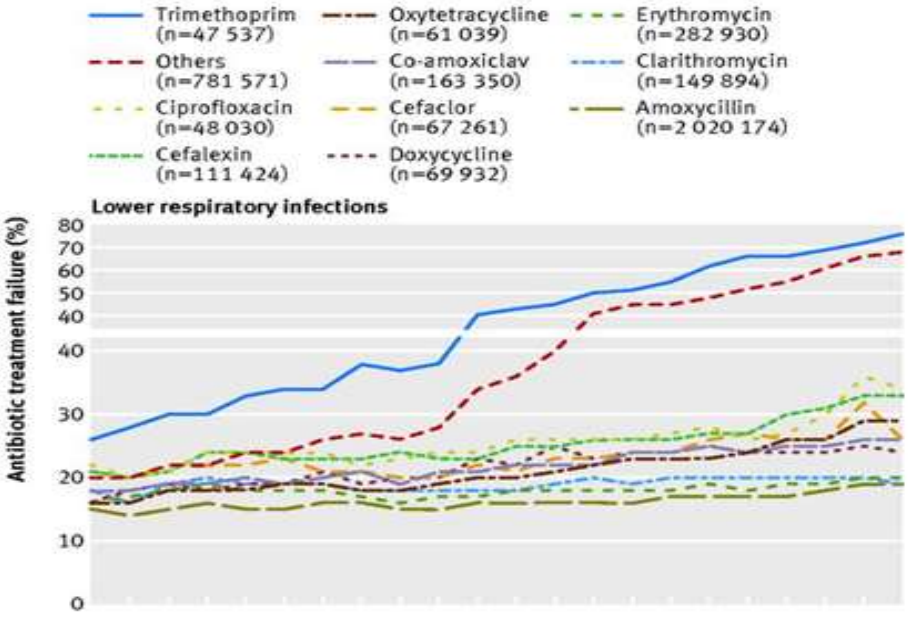
- Samoléčba 1,7%
- ATB má doma 7,5%
- Mají chuť se samoléčit.... 16,9%
- Mají chuť samoléčit děti.... 2,0%

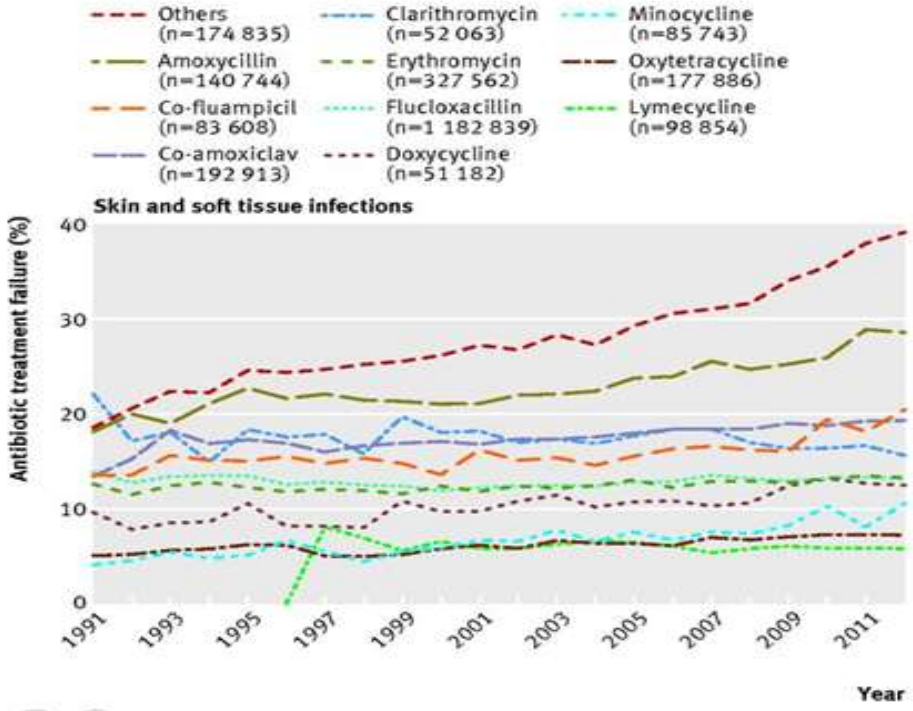
- Lékárenství je součást zdravotnictví ale stává se stále častěji závislé na obchodu
- Pacienti neplatí velkou část zdravotní péče
- Způsob jakým ošetřující lékař rozhoduje o předpisu ATB

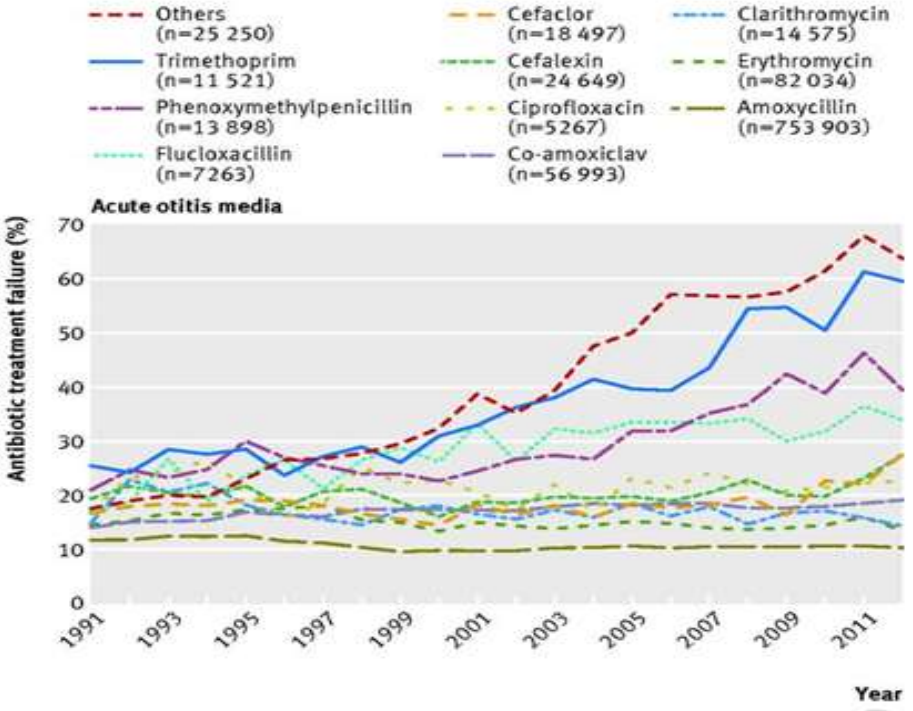
http://www.szu.cz/uploads/EAAD/2015/Consumption_ESAC_Net_Summary.pdf
Respirační studie ATB rezis...
Databáze výsledků RESPIR...
szu.cz




Trimethoprim (n=56 474)
Cefaclor (n=45 040)
Erythromycin (n=391 863)
Others (n=119 761)
Co-amoxiclav (n=126 823)
Amoxycillin (n=1 735 438)
Cefalexin (n=121 228)
Doxycycline (n=261 012)
Phenoxymethylpenicillin (n=1 228 998)
Oxytetracycline (n=60 525)
Clarithromycin (n=89 412)
Upper respiratory infections
Antibiotic treatment failure (%)
70
60
50
40
30
25
20
15
10
5
0


Trimethoprim (n=47 537)
Oxytetracycline (n=61 039)
Erythromycin (n=282 930)
Others (n=781 571)
Co-amoxiclav (n=163 350)
Clarithromycin (n=149 894)
Ciprofloxacin (n=48 030)
Cefaclor (n=67 261)
Amoxycillin (n=2 020 174)
Cefalexin (n=111 424)
Doxycycline (n=69 932)
Lower respiratory infections
Antibiotic treatment failure (%)
80
70
60
50
40
40
30
20
10
0


Others (n=174 835)
Clarithromycin (n=52 063)
Minocycline (n=85 743)
Amoxycillin (n=140 744)
Erythromycin (n=327 562)
Oxytetracycline (n=177 886)
Co-fluampicil (n=83 608)
Flucloxacillin (n=1 182 839)
Lymecycline (n=98 854)
Co-amoxiclav (n=192 913)
Doxycycline (n=51 182)
Skin and soft tissue infections
Antibiotic treatment failure (%)
40
30
20
10
0
1991
1993
1995
1997
1999
2001
2003
2005
2007
2009
2011
Year


Others (n=25 250)
Cefaclor (n=18 497)
Clarithromycin (n=14 575)
Trimethoprim (n=11 521)
Cefalexin (n=24 649)
Erythromycin (n=82 034)
Phenoxymethylpenicillin (n=13 898)
Ciprofloxacin (n=5267)
Amoxycillin (n=753 903)
Flucloxacillin (n=7263)
Co-amoxiclav (n=56 993)
Acute otitis media
Antibiotic treatment failure (%)
70
60
50
40
30
20
10
0
1991
1993
1995
1997
1999
2001
2003
2005
2007
2009
2011
Year