

Ewa Kamińska

Received: 26.07.2016

Accepted: 19.10.2016

Published: 30.12.2016

Bezpieczeństwo farmakoterapii u dzieci w aspekcie różnic rozwojowych

Safety of pharmacotherapy in children in the context of developmental differences

Zakład Farmakologii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska. Kierownik Zakładu: Ewa Kamińska

Adres do korespondencji: Mgr farm. Ewa Kamińska, Zakład Farmakologii, Instytut Matki i Dziecka, ul. Kasprzaka 17 A, 01-211 Warszawa, tel.: +48 22 327 73 64, e-mail: ewa.kaminska@imid.med.pl

Department of Pharmacology, Institute of Mother and Child, Warsaw, Poland. Head of the Department: Ewa Kamińska

Correspondence: Ewa Kamińska, Master of Pharmacy, Department of Pharmacology, Institute of Mother and Child, Kasprzaka 17 A, 01-211 Warsaw, Poland, tel.: +48 22 327 73 64,

e-mail: ewa.kaminska@imid.med.pl

Streszczenie

Zmiany fizjologiczne zachodzące w przebiegu rozwoju noworodków, niemowląt i dzieci wpływają na farmakokinetyczne i farmakodynamiczne właściwości wielu leków. Niedojrzałość organizmu i jego duża zmienność w czasie mają istotny wpływ na przemiany zachodzące na etapie wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania leków, a tym samym na skuteczność i bezpieczeństwo ich stosowania. Dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 4 lat, są podatne na szereg działań niepożądanych występujących u dorosłych, ale mogą u nich też występować dodatkowe działania niepożądane, związane z bezpośrednim oddziaływaniem toksycznym na rozwijające się narządy. Znane są jednak tylko nieliczne dane dotyczące działania leków u dzieci, ponieważ większość badań farmakokinetycznych i farmakodynamicznych prowadzono z udziałem dorosłych. W Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej, w tym także w Polsce – przede wszystkim u dzieci hospitalizowanych – dopuszczane jest i szeroko praktykowane pozarejestrowane stosowanie leków (*off-label use* i *unlicensed use*). Oznacza ono możliwość podania leku poza wskazaniami określonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego – są to np. inne dawki albo zmieniony odstęp między nimi, inne wskazania, droga podania, przedział wiekowy itp. Podstawą takiego działania jest konieczność ratowania życia lub zdrowia bądź nieskuteczność dotychczasowego leczenia. Szacuje się, że na świecie 25–89% hospitalizowanych dzieci i 69–100% noworodków leczonych na oddziałach intensywnej terapii otrzymało co najmniej jeden lek stosowany pozarejestrowanie. Badania i raporty z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wykazały, że działania niepożądane u dzieci wynikające ze stosowania leków *off-label* są poważnym problemem. Odpowiedzią Europejskiej Agencji ds. Leków na wysyłane sygnały były zmiany legislacyjne z 2007 roku, ułatwiające prowadzenie badań klinicznych z udziałem dzieci i opracowanie postaci pediatrycznych leków, zwłaszcza dla noworodków. W artykule omówiono związane z wiekiem różnice dotyczące wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania leków w zależności od drogi podania, a także problemy wiążące się z pozarejestrowanym stosowaniem leków i działaniami niepożądanymi leków u dzieci.

Słowa kluczowe: niemowlę, różnice rozwojowe, farmakokinetyka, pozarejestrowane stosowanie leków, działania niepożądane

Abstract

Physiological changes during development of neonates, infants and children affect pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of many drugs. The immaturity of the organism and its considerable changes over time strongly affect absorption, distribution, biotransformation and excretion of drugs, and thus their efficacy and safety. Children, particularly under 4 years of age, are susceptible to a range of adverse effects observed in adults, but they can also develop additional reactions due to direct drug toxicity on the developing organs. However, only scarce evidence exists on the action of drugs in children since most pharmacokinetic and pharmacodynamic studies have been conducted in adults. In the United States and European Union, also in Poland, off-label and unlicensed use of drugs are allowed and commonly practised, mainly in hospitalised children. This means that a drug can be used in a different way than described in the Summary of Product Characteristics, e.g. doses or intervals between them can be changed, the drug can be used for different indications, the route of administration or age range can be different, etc. The rationale underlying such actions is the necessity of saving life or health or inefficacy of previous treatment. It is estimated that 25–89% of hospitalised children and 69–100% of newborns treated in neonatal intensive care units worldwide have received at least one drug in the off-label manner or as an unlicensed product. Studies and reports on pharmacovigilance have shown that adverse drug reactions in children after off-label use are an important problem. As a response to such signals, the European Medicines Agency issued certain legislative changes in 2007 to enable clinical trials in children and to develop paediatric formulations of drugs, particularly for neonates.

The article discusses age-related differences in absorption, distribution, biotransformation and excretion of drugs depending on the route of administration as well as problems associated with off-label and unlicensed use of drugs and adverse effects of drugs in children.

Key words: infant, developmental differences, pharmacokinetics, off-label and unlicensed drug use, adverse effects

WPROWADZENIE

Odrębności organizmu małego dziecka – anatomiczna i metaboliczna – są przyczyną różnic w farmakokinetyce leków, co prowadzi do innej niż u dorosłych reaktywności na leki. Związane z wiekiem różnice, dotyczące m.in. aktywności enzymów metabolizujących leki, mają bardzo duży wpływ na dawkowanie, i to zarówno na wielkość dawek, jak i na odstęp między nimi, a tym samym decydują o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania leków. Ze względu na trudności wiążące się z prowadzeniem badań klinicznych z udziałem dzieci dawkowanie, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania większości leków nie zostały w przypadku dzieci należycie udokumentowane. Leki te są jednak stosowane w pediatrii, a ich dawkowanie jest zazwyczaj przeliczane na masę ciała albo (rzadziej) na powierzchnię ciała na podstawie dawek stosowanych u dorosłych. Dawkowanie takie może jednak w niektórych przypadkach skutkować przedawkowaniem lub odwrotnie – podaniem zbyt małej dawki. Noworodki, zwłaszcza przedwcześnie urodzone, z reguły wymagają mniejszych dawek, niż to wynika z przeliczenia na masę ciała, gdyż eliminacja leku jest u nich przedłużona ze względu na niedojrzałość metaboliczną wątroby i nerek. Z kolei u dzieci w wieku poniemowlęcym i przedszkolnym metabolizm leków jest przyspieszony, co wymaga podawania dawek większych niż wynikające z przeliczenia na masę ciała⁽¹⁾.

W kontekście dawkowania leku najistotniejszymi czynnikami, manifestującymi się najsilniej u noworodka i niemowlęcia, są niedojrzałość organizmu i jego duża zmienność w czasie. Mają one decydujący wpływ na przemiany zachodzące w organizmie na etapie wchłaniania, dystrybucji, biotransformacji i wydalania leków, a tym samym rzutują na skuteczność i bezpieczeństwo ich stosowania u dzieci.

WCHŁANIANIE LEKÓW

Istotny wpływ na biodostępność leków mają zachodzące do około 3. roku życia dziecka zmiany rozwojowe w przewodzie pokarmowym, skórce i tkance mięśniowej, które mogą znacząco wpływać na szybkość i stopień wchłaniania leków. Także proces chorobowy może zaburzać wchłanianie leków⁽²⁾. Jednym z najważniejszych czynników oddziałujących na wchłanianie leku podanego **doustnie** jest pH treści żołądka, które u noworodków przedwcześnie urodzonych wynosi od 6 do 8, a u noworodków urodzonych o czasie – od 2,3 do 3,6; dopiero u dzieci w wieku 1–2 lat pH osiąga wartości jak u dorosłych, tj. od 1,4 do 2,0⁽³⁾. Biodostępność podanych doustnie leków o charakterze słabych kwasów

INTRODUCTION

The anatomical and metabolic differences of the immature organism affect the pharmacokinetics of medicines, leading to a different reactivity to drugs compared with adults. These age-related differences, concerning e.g. the activity of drug-metabolising enzymes, have a considerable influence on dosage, including both the doses and dosing intervals, thus deciding about the efficacy and safety of drugs. Due to difficulties in conducting clinical trials in the paediatric population, dosage, efficacy and safety of most drugs have not been adequately documented. Despite this, these drugs are still used in paediatric patients, and their doses are usually calculated per body weight based on adult doses or, although more rarely, body surface. In certain individuals, such dosage can, however, result in either overdose or administering a too low dose. Neonates, particularly preterms, usually require lower doses than those calculated per body weight since drug elimination is prolonged due to hepatic and renal metabolic immaturity. On the other hand, higher metabolic rates in toddlers and pre-school children require administration of higher doses than those resulting from the body weight⁽¹⁾. As far as drug dosage is concerned, the most significant factors that most strongly manifest in neonates and infants are immaturity of the organism and its changeability. These factors have a significant influence on absorption, distribution, biotransformation and excretion of drugs, and thus on their efficacy and safety.

DRUG ABSORPTION

Developmental changes in the gastrointestinal tract, skin and muscles that take place up to about 3 years of age and can considerably affect the rate and extent of drug absorption have a significant influence on drug bioavailability. Moreover, pathological processes themselves can disrupt drug absorption⁽²⁾.

One of the most important factors affecting absorption of **oral** drugs is pH in the stomach, which in preterms ranges from 6 to 8, in term neonates from 2.3 to 3.6, and in children aged 1–2 years, it reaches adult values, i.e. from 1.4 to 2.0⁽³⁾. Bioavailability of oral drugs being weak acids (e.g. phenytoin or phenobarbital) is lower in neonates and younger infants than in adults due to higher gastric pH⁽⁴⁾. Other factors affecting drug absorption after oral administration are: variable gastric emptying time, lower intestinal surface and reduced motility, immaturity of biliary function, reduced bacterial colonisation

(np. fenytoina, fenobarbital) jest u noworodków i młodszych niemowląt mniejsza niż u dorosłych ze względu na wyższe pH treści żołądka⁽⁴⁾. Inne czynniki wpływające na wchłanianie leku po podaniu doustnym to: nieregularna szybkość opróżniania żołądka, mniejsza powierzchnia jelit i zmniejszona motoryka, niedojrzałość czynności wydzielniczej kwasów żółciowych, zmniejszona kolonizacja przewodu pokarmowego mikroflorą bakteryjną oraz duża aktywność β -glukuronidazy w jelicie. Zaburzają one wchłanianie leku u noworodków – zazwyczaj je opóźniają, przy czym zwiększona aktywność β -glukuronidazy może pośrednio przedłużać działanie leku wskutek jego ponownej absorpcji do krwiobiegu. U niemowląt różnice te są już zdecydowanie słabiej zaznaczone, u dzieci zaś czynność przewodu pokarmowego jest zbliżona do czynności przewodu pokarmowego osób dorosłych^(2,5,6).

Nie prowadzono wprawdzie badań transportu jelitowego leków w zależności od wieku, jednak u najmłodszych dzieci za najbardziej wskazane do podawania drogą doustną uważa się płynne postaci leku⁽⁷⁾, a najlepszą z nich jest roztwór do stosowania doustnego, gdyż zawiera on dawkę leku podaną w małej objętości⁽⁸⁾.

Ze względu na występującą u dzieci do około 3. roku życia niedojrzałość anatomiczną i czynnościową skóry należy także zachować ostrożność, gdy stosuje się u nich miejscowo działające leki i inne preparaty наносzone **na skórę** (np. kosmetyki, środki dezynfekujące). Trzeba pamiętać, że leki stosowane miejscowo, z uwagi na łatwość przenikania przez barierę skórną, mogą być u małych dzieci równie groźne jak te stosowane układowo. Przyczyną jest zwiększona przepuszczalność skóry i większy niż u dorosłego stosunek powierzchni skóry do masy ciała, a konsekwencją – nasilone wchłanianie przezskórne. Najwyższe ryzyko związane z toksycznym działaniem składników leków i kosmetyków występuje u noworodków i niemowląt. Dotyczy ono kwasu borowego i salicylowego, związków jodu, kortykosteroidów, klioquinolu, etanolu, fenolu i jego pochodnych, lidokainy, mocznika^(5,9–11).

U dzieci do ukończenia 3. roku życia nie powinno się stosować miejscowo preparatów z dodatkiem kwasu borowego, ponieważ w latach 50. i 60. ubiegłego wieku był on przyczyną śmierci co najmniej 37 dzieci (w tym 23 noworodków i niemowląt)⁽¹⁰⁾. Niestety, nadal zdarzają się przypadki stosowania u niemowląt Tormentiolu czy maści bornej. Z kolei Aphtin bywa niekiedy zalecany do zwalczania pleśniawek u niemowląt, choć jest przeciwwskazany u dzieci do 11. roku życia ze względu na zawartość aż 20% kwasu borowego⁽¹¹⁾. Zdecydowanie przeciwwskazane u dzieci w wieku do 2 lat są dwa leki stosowane miejscowo w atopowym zapaleniu skóry – pimekrolimus (Elidel) i takrolimus (Protopic), jednak nie jest to przestrzegane; nadal częste są przypadki ich stosowania nawet u niemowląt. Odnotowano występowanie chłoniaków i nowotworów skóry (m.in. czerniaka) u dzieci i młodzieży leczonych tymi lekami, co stało się przyczyną ostrzeżeń ogłoszonych przez europejski i amerykański nadzór ds. leków⁽¹²⁾. Bardzo ostrożnie należy także stosować

of the gastrointestinal tract and high levels of intestinal β -glucuronidase activity. All these factors disrupt drug absorption in neonates, usually by delaying it. Moreover, increased β -glucuronidase activity can indirectly prolong action of drugs by its reabsorption into blood. In infants, these differences are considerably less pronounced. In children, however, gastrointestinal function is similar to that in adults^(2,5,6).

Despite the fact there have been no trials to investigate intestinal drug transport depending on age, liquid formulations are believed to be the most appropriate for oral administration to the youngest children⁽⁷⁾. Oral solutions seem to be the best choice since they contain drug doses administered in small volumes⁽⁸⁾.

Due to anatomical and functional skin immaturity observed in children up to the age of 3 years, topical medicines and other products applied **to the skin** (e.g. cosmetics, disinfecting agents) must be used cautiously. It must be remembered that, due to their transdermal permeability, topical drugs can be as dangerous for young children as systemic drugs. This is caused by increased dermal permeability and a greater skin surface area to body weight ratio than in adults, which results in increased percutaneous absorption. The highest risk associated with toxicity of drugs and cosmetics is observed in neonates and infants. This concerns boric and salicylic acid, iodine compounds, corticosteroids, clioquinol, ethanol, phenol and its derivatives, lidocaine and urea^(5,9–11).

Children younger than 3 years of age should not be administered topical preparations with boric acid since it caused death of at least 37 children (including 23 neonates and infants) in the 1950s and 1960s⁽¹⁰⁾. Unfortunately, Tormentiol and boric acid ointment are still sometimes used in infants. Aphtin, in turn, is sometimes recommended to treat oral thrush in infants even though it is contraindicated in children younger than 11 years of age due to the content of 20% of boric acid⁽¹¹⁾.

Two topical medications for atopic dermatitis, i.e. pimecrolimus (Elidel) and tacrolimus (Protopic), are absolutely contraindicated in children younger than 2 years of age, but this restriction is not observed; cases of their use in infants are still frequent. It has been observed that children and adolescents treated with these medications developed lymphomas and skin neoplasms (including melanoma), which was the cause of warnings issued by the European and American pharmacovigilance authorities⁽¹²⁾. Moreover, creams and ointments with corticosteroids must also be used cautiously in young children. In this case, attention must be paid both to the potency of individual products and adverse reactions as well as to the necessity of their gradual withdrawal.

In neonates, by contrast with infants and children, absorption of an **intramuscular** medications is delayed, poorly predictable and largely dependent upon the type of the drug and degree of neonatal maturity. This results from decreased blood flow in muscles and thermoregulation

u małych dzieci kremy i maści z kortykosteroidami – w tym przypadku trzeba zwracać uwagę zarówno na siłę działania poszczególnych preparatów czy reakcje niepożądane, jak i na konieczność stopniowego odstawiania leku.

U noworodków, w przeciwieństwie do niemowląt i dzieci, wchłanianie leku podanego **domięśniowo** jest opóźnione, niezbyt przewidywalne oraz w dużym stopniu zależne od rodzaju leku i stopnia dojrzałości noworodka. Wynika to ze zmniejszonego przepływu krwi w mięśniach i z zaburzeń termoregulacji, które mogą prowadzić do skurczu naczyń pod wpływem np. zimna, a tym samym opóźnić wchłanianie leków podawanych domięśniowo lub podskórnie^(3,4).

Podanie **doodbytnicze** stosuje się głównie wtedy, gdy nie jest możliwe podanie leku inną drogą, np. u dzieci wymiotujących, nieprzytomnych lub niechętnie przyjmujących leki doustne. Nie należy podawać doodbytniczo leków o wąskim współczynniku terapeutycznym, gdyż łatwo może dojść do ich przedawkowania⁽¹³⁾. Ze względu na zmienną i trudną do przewidzenia biodostępność nie stosuje się już doodbytniczo niektórych leków, np. aminofiliny⁽¹⁴⁾. Nie bez znaczenia jest też ryzyko wywołania stanu zapalnego odbytnicy, przedawkowania lub przeciwnie – braku skuteczności wskutek przedwczesnego wydalania czopka⁽⁷⁾. Wchłanianie leku podanego *per rectum* jest więc w znacznym stopniu nieprzewidywalne. Może ono zachodzić bardzo szybko, jak w przypadku wlewki diazepamu⁽⁷⁾, albo być opóźnione w porównaniu z podaniem doustnym, jak w przypadku paracetamolu w czopku⁽¹⁵⁾.

Najbardziej zalecaną drogą podawania leków u noworodków i ciężko chorych dzieci jest podanie **dożylnie**. Zapewnia ono szybkie działanie leku i 100-procentową biodostępność, choć niekiedy dostęp do żyły może być utrudniony.

DYSTRYBUCJA LEKÓW

W procesie dystrybucji leku najważniejszą rolę u noworodków i niemowląt odgrywają: większa niż u dorosłych przepuszczalność barier ustrojowych, różnice w zawartości wody pozakomórkowej i lipidów, odmienny stopień wiązania z białkami osocza oraz zwiększone stężenia bilirubiny i wolnych kwasów tłuszczowych^(2,5). Czynniki te są przyczyną dużej objętości dystrybucji (V_d), zwłaszcza u noworodków. W miarę dojrzenia organizmu zawartość wody całkowitej, wynosząca u noworodka donoszonego 75% masy ciała, zmniejsza się w pierwszych 12 miesiącach życia do 60%. Zmienia się także jej rozmieszczenie: u noworodka donoszonego 45% stanowi woda pozakomórkowa, a 35% – woda wewnątrzkomórkowa (u dorosłego odpowiednio 20 i 50%)^(3,16). Lipidy stanowią u noworodka 12% masy ciała (u noworodka przedwcześnie urodzonego – około 3%), u niemowlęcia w wieku 12 miesięcy – 30%, a u dorosłego – około 18%⁽¹³⁾. Większy niż u dorosłego stosunek zawartości wody całkowitej do lipidów sprawia, że u noworodka większa jest objętość dystrybucji leków hydrofilnych (np. fenobarbital, kwas walproinowy, propofol), co wymaga zwiększenia ich dawek wysycających w celu osiągnięcia stężenia terapeutycznego.

disorders, which might lead to vascular stricture induced e.g. by cold, thereby delaying intramuscular or subcutaneous drug absorption^(3,4).

The **rectal** route of administration is used mainly when drugs cannot be delivered in a different way, e.g. in vomiting, unconscious children or those who are unwilling to take oral medications. Drugs of narrow therapeutic index should not be delivered this way since this is conducive to an overdose⁽¹³⁾. Due to changeable and unpredictable bioavailability, certain drugs are no longer used rectally, e.g. aminophylline⁽¹⁴⁾. Moreover, one must also bear in mind the risk of eliciting an inflammatory reaction of the rectum, overdose or, on the contrary, poor efficacy due to premature suppository expulsion⁽⁷⁾. Absorption of rectal medications is largely unpredictable. It can be very rapid, as in the case of diazepam enemas⁽⁷⁾, or delayed relative to oral administration, as in the case of paracetamol suppositories⁽¹⁵⁾.

Intravenous administration is the most recommended route of administration in neonates and severely ill children. It ensures rapid action and 100% bioavailability, although the venous access may sometimes be difficult.

DRUG DISTRIBUTION

As far as drug distribution is concerned, the most significant factors in neonates and infants include: greater barrier permeability compared with adults, differences in extracellular water and lipid content, a different degree of binding with plasma proteins as well as increased bilirubin and free fatty acid concentrations^(2,5). These factors can cause great volume of distribution (V_d), particularly in neonates. As the organism matures, the total body water content, which in term neonates amounts to 75% of the body weight, decreases in the first 12 months of life to 60%. Moreover, its distribution changes as well; in term neonates, extracellular water constitutes 45%, and intracellular water – 35% (the respective values in adults amount to 20 and 50%)^(3,16). Lipids account for 12% of the body weight in neonates (approximately 3% in preterms), 30% in 12-month-old infants and approximately 18% in adults⁽¹³⁾. A higher than in adults total body water to body lipid ratio results in the fact that neonates have a higher volume of distribution for hydrophilic drugs (phenobarbital, valproic acid, propofol), which requires administration of higher loading doses in order to achieve therapeutic concentrations. The volume of distribution of lipophilic drugs (e.g. diazepam) is smaller in neonates; it reaches values similar to those in adults at the age of 3–5 years^(3,4).

Differences also concern the most important drug-binding plasma proteins, i.e. albumins and α_1 -acid glycoproteins, the plasma concentrations of which are insufficient in neonates^(2,4). This, in combination with increased bilirubin and free fatty acid concentrations, results in the fact that unbound and pharmacologically active drug fraction is prevalent in the blood of neonates and infants (by contrast with

Z kolei objętość dystrybucji leków lipofilnych (np. diazepam) jest u noworodka mniejsza; u dzieci w wieku 3–5 lat osiąga ona wartości jak u dorosłych^(3,4).

Różnice dotyczą także najważniejszych białek osocza wiążących leki, tj. albumin i kwaśnej α_1 -glikoproteiny, których stężenia we krwi noworodka są niewystarczające^(2,4). W połączeniu ze zwiększonymi stężeniami bilirubiny i wolnych kwasów tłuszczowych powoduje to, że we krwi noworodków i niemowląt – inaczej niż u dzieci starszych – przeważa niezwiązana, a więc farmakologicznie czynna frakcja leku. Klinicznymi następstwami tych różnic są silniejsze działanie farmakologiczne i wzmożone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych leków, zwłaszcza tych o dużym stopniu wiązania z białkami osocza (kwas walproinowy, fenytoina, salicylany, propofol, midazolam, fentanyl, sufentanyl, lidokaina)^(4,16). Stopień wiązania z albuminami jest u 12-miesięcznego niemowlęcia podobny jak u dorosłego, natomiast zmniejszone o około 25% jest wiązanie z kwaśną α_1 -glikoproteiną⁽²⁾. Dla leków o charakterze kwasowym wartości takie jak u dorosłych wiązanie z białkami osocza osiąga około 12. miesiąca życia, dla leków o charakterze zasadowym – dopiero u dzieci w wieku 3–4 lat⁽³⁾.

BIOTRANSFORMACJA I WYDALANIE LEKÓW

Największe znaczenie w kontekście toksycznego oddziaływania leków u niemowląt i małych dzieci ma mniejsza zdolność do biotransformacji i wydalania. U noworodka występuje metaboliczna niedojrzałość wątroby, spowodowana niedostateczną aktywnością układów enzymatycznych, zwłaszcza enzymów cytochromu P450, które uczestniczą w reakcjach I fazy – utleniania, redukcji, hydrolizy – około 80% wszystkich leków⁽³⁾. Najważniejszą rolę w biotransformacji leków odgrywa CYP3A4, odpowiadający za metabolizm 30% stosowanych leków, m.in. karbamazepiny, klonazepamu, midazolamu, fentanylu, cyklosporyny, takrolimusu, ryfampicyny, ketokonazolu^(4,17). Pozostałe istotne enzymy to: CYP1A2 (metabolizm kofeiny, teofiliny), CYP2C9 (ibuprofen, fenytoina), CYP2C19 (diazepam, omeprazol), CYP2D6 (kodeina, fluoksetyna)⁽¹⁷⁾. Większość tych enzymów wykazuje u noworodka bardzo małą aktywność, która stopniowo rośnie: po 4–6 miesiącach osiąga wartości jak u dorosłych, a następnie czasami nawet je przewyższa, aż do okresu pokwitania⁽⁶⁾. Tłumaczy to szybką eliminację części leków, np. teofiliny, u dzieci w wieku 16–48 miesięcy⁽⁵⁾. Wyjątkiem jest CYP2D6, którego aktywność wzrasta się nieznacznie już w 2. tygodniu życia, a po upływie 12 miesięcy osiąga poziom porównywalny z obserwowanym u dorosłych⁽⁶⁾. Niedostateczna aktywność tych enzymów u niemowląt w pierwszych miesiącach życia jest przyczyną wydłużonej eliminacji m.in. fenobarbitalu, fenytoiny, diazepam, lidokainy, indometacyny⁽⁵⁾.

Małą aktywność u noworodka wykazują także enzymy biorące udział w reakcjach II fazy (acetylacja, sprzęganie z kwasem glukuronowym, glicyną, glutationem itp.), takie jak *N*-acetylotransferazy, UDP-glukuronylotransferazy^(6,17).

Older children). Clinical consequences of these differences include more potent pharmacological activity and increased risk of adverse effects elicited particularly by drugs with a high level of binding to plasma proteins (valproic acid, phenytoin, salicylates, propofol, midazolam, fentanyl, sufentanyl, lidocaine)^(4,16). The albumin binding rate is similar in a 12-month-old child and in an adult, but binding with α_1 -acid glycoprotein is lower by approximately 25%⁽²⁾. For acidic drugs, adult values of plasma protein binding are achieved at approximately 12 months of age, whereas for basic drugs – at the age of 3–4 years⁽³⁾.

DRUG BIOTRANSFORMATION AND EXCRETION

Lower ability of biotransformation and excretion is the most significant issue in the context of drug toxicity in infants and young children. Newborns are characterised by metabolic liver immaturity caused by insufficient activity of enzymatic systems, particularly cytochrome P450, which participate in phase I reactions: oxidation, reduction and hydrolysis (approximately 80% of all drugs)⁽³⁾. The most important role in drug biotransformation belongs to CYP3A4, which is responsible for the metabolism of 30% of administered drugs, such as carbamazepine, clonazepam, midazolam, fentanyl, cyclosporine, tacrolimus, rifampicin and ketoconazole^(4,17). The remaining important enzymes are: CYP1A2 (metabolizing caffeine, theophylline), CYP2C9 (ibuprofen, phenytoin), CYP2C19 (diazepam, omeprazole) and CYP2D6 (codeine, fluoxetine)⁽¹⁷⁾. In neonates, most of these enzymes exhibit very low activity which then gradually increases: it reaches adult values after 4–6 months, and subsequently may even exceed them until puberty⁽⁶⁾. This explains rapid elimination of certain drugs, e.g. theophylline, in children aged 16–48 months⁽⁵⁾. CYP2D6 is an exception. Its activity slightly increases in the second week after birth, and reaches a level comparable to that in adults after 12 months⁽⁶⁾. Insufficient activity of these enzymes in infants in the first months of life causes prolonged elimination of e.g. phenobarbital, phenytoin, diazepam, lidocaine and indometacin⁽⁵⁾.

Moreover, enzymes taking part in phase II reactions (acetylation, conjugation with glucuronic acid, glycine, glutathione etc.), such as *N*-acetyltransferases or UDP-glucuronosyltransferases, also exhibit low activity in neonates^(6,17). This leads to poor conjugation efficiency of drugs and other xenobiotics, particularly with glucuronic acid. This process is present after birth in only slight degree and reaches adult-like efficiency at the age of approximately 3 years⁽²⁾. The activity of sulfotransferases, which take part in conjugation reactions with sulphuric acid, is slightly different. It is higher in neonates and lower in children and adolescents^(3,16). This explains lower incidence of paracetamol overdose in young children since this drug is largely conjugated with sulphuric acid at this age⁽¹⁷⁾.

Prowadzi to do małej wydajności procesów sprzęgania leków i innych ksenobiotyków, zwłaszcza z kwasem glukuronowym. Proces ten zachodzi po urodzeniu w bardzo niewielkim stopniu i dopiero około 3. roku życia osiąga wydajność jak u dorosłych⁽²⁾. Nieco inaczej przedstawia się aktywność sulfotransferaz, uczestniczących w reakcjach sprzęgania z kwasem siarkowym, która jest większa u noworodków, natomiast zmniejszona u dzieci i młodzieży^(3,16). Tłumaczy to rzadsze występowanie przypadków przedawkowania paracetamolu u małych dzieci, gdyż lek ten w znacznym stopniu podlega u nich sprzęganiu z kwasem siarkowym⁽¹⁷⁾.

Główną drogą eliminacji większości leków z organizmu są nerki. Ze względu na niedojrzałość anatomiczną i czynnościową ich funkcjonowanie u noworodka jest bardzo ograniczone; dotyczy to zarówno przesączania kłębuszkowego, jak i wydzielania kanalikowego. Przesączanie kłębuszkowe u noworodków przedwcześnie urodzonych (0,7–2 ml/min) i urodzonych o czasie (2–4 ml/min) osiąga wartości charakterystyczne dla dorosłych (120 ml/min) po około 4–8 miesiącach życia⁽³⁾. Proces dojrzewania poszczególnych mechanizmów wydalniczych zachodzi dynamicznie, lecz nierównomiernie w czasie, co sprawia, że w pierwszych 6 miesiącach życia dziecka eliminacja z organizmu ksenobiotyków przebiega wolniej niż u dorosłych. Największe różnice dotyczą noworodków, czego odzwierciedleniem jest znacznie wydłużony okres półtrwania leków ($t_{0,5}$)^(2,5). Pełną dojrzałość czynnościową nerki osiągają około 8.–12. miesiąca życia⁽¹⁶⁾.

POZAREJSTRACYJNE STOSOWANIE LEKÓW U DZIECI (OFF-LABEL USE I UNLICENSED USE)

Omówione powyżej odrębności w znaczącym stopniu wpływają na działanie leków u dzieci. Tymczasem zarówno w Polsce, jak i w innych krajach większość leków stosowanych w pediatrii nie ma dawkowania ustalonego na podstawie wyników badań klinicznych z udziałem dzieci w odpowiednim wieku, szczególnie zaś dzieci najmłodszych. Badania z udziałem dzieci dotyczą najczęściej leków z dwóch grup: szczepionek i leków przeciwko HIV⁽¹⁸⁾.

Wiele leków jest stosowanych u dzieci pomimo braku postaci pediatrycznej, umożliwiającej dokładne dawkowanie. Około 80% leków wymienionych w amerykańskim *Physicians' Desk Reference* (PDR) nie ma wystarczającej informacji o stosowaniu u dzieci, gdyż nie prowadzono badań z ich udziałem⁽⁵⁾. Dotyczy to nie tylko dawkowania i wskazań (a pośrednio skuteczności), lecz także interakcji, przeciwwskazań i działań niepożądanych.

Konsekwencją braku tych danych jest szeroko rozpowszechnione i dopuszczone w wielu krajach, również w Polsce, pozarejestrowane stosowanie leków (*off-label use* i *unlicensed use*). Oznacza ono możliwość podania leku poza wskazaniami zamieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), na podstawie danych z piśmiennictwa i doświadczenia lekarza. Postępowanie takie jest

The main role in the excretion of most drugs from the human organism is played by the kidneys. Due to anatomic and functional immaturity, their functioning in neonates is considerably limited. This concerns both glomerular filtration and tubular secretion. Glomerular filtration rate in preterm (0.7–2 ml/min) and term neonates (2–4 ml/min) reaches values typical of adults (120 ml/min) approximately 4–8 months after birth⁽³⁾. The maturation process of individual elimination mechanisms is dynamic but irregular in time, which makes xenobiotic elimination slower in the first 6 months of life compared with adults. The greatest differences concern newborns, which is reflected in considerably prolonged half-life of drugs ($t_{0,5}$)^(2,5). The kidneys achieve full functional maturity at approximately 8–12 months of life⁽¹⁶⁾.

OFF-LABEL AND UNLICENSED USE OF DRUGS IN CHILDREN

The differences discussed above considerably affect the action of drugs in children. However, in both Poland and other countries, most drugs used in paediatric patients do not have an established dosage pattern based on evidence from clinical trials involving children at an appropriate age, particularly the youngest. Trials enrolling children usually concern two groups of drugs: vaccines and HIV medications⁽¹⁸⁾. A lot of drugs are used in children despite the lack of a paediatric formulation enabling appropriate dosage. Approximately 80% of drugs in the American *Physicians' Desk Reference* (PDR) do not contain sufficient information about the use in children since there have been no clinical trials in this group of patients⁽⁵⁾. This concerns not only dosage and indications (and indirectly also efficacy), but also interactions, contraindications and adverse effects.

As a consequence of the lack of these data, off-label and unlicensed drug use is widely practised and common in various countries, including Poland. It means that it is possible to administer a drug in a different manner than stated in the Summary of Product Characteristics (SmPC) based on literature data and physician's experience. Such actions are in line with the European Union directive as well as Declaration of Helsinki of 1984, and results from the regulations included in the act on the profession of a physician and Code of Medical Ethics. The off-label use is implemented for life- or health-saving purposes or when treatment used thus far, including drugs registered for a given indication, occurred to be ineffective. This usually concerns the usage of drugs for different indications than those stated in the SmPC, administering different doses (or changing dosing intervals), changing the manner of administration or different patient's age. As for hospitalised children, off-label drugs are usually used for analgesic, sedative and antibiotic purposes as well as in cardiac and cardiovascular diseases, although the latter situations are rarer. As for outpatient treatment, these include mostly topical drugs (dermatological agents and eye drops), antibiotics

zgodne z dyrektywą Unii Europejskiej i zasadami Deklaracji Helsińskiej z 1984 roku oraz wynika z przepisów ustawy o zawodzie lekarza i Kodeksu Etyki Lekarskiej. Leki *off-label* stosuje się, gdy zachodzi konieczność ratowania życia lub zdrowia pacjenta albo gdy dotychczasowe leczenie, w tym prowadzone lekami zarejestrowanymi w danym wskazaniu, okazało się nieskuteczne. *Off-label use* dotyczy przeważnie stosowania leku w innych wskazaniach niż określone w ChPL, innych dawkach (ewentualnie zmienionego odstępu między nimi), innego sposobu podania lub wieku dziecka. W przypadku dzieci hospitalizowanych odnosi się to najczęściej do leków przeciwbólowych, sedacyjnych i antybiotyków, nieco rzadziej do leków stosowanych w chorobach serca i układu krążenia. Z kolei w leczeniu ambulatoryjnym są to głównie leki stosowane miejscowo (dermatologiczne i krople oczne), antybiotyki i leki przeciwastmatyczne^(1,18-20). Przykładami *off-label use* są paracetamol podawany noworodkom przedwcześnie urodzonym (inny wiek pacjenta), epinefryna podawana wziewnie zamiast dożylnie lub dożylna postać węglowodanów i elektrolitów stosowana doustnie u noworodków i niemowląt (inna droga podania) czy morfina i kodeina używane jako leki przeciwbólowe (brak danych pediatrycznych)^(1,18).

Podkreśla się także problemy, jakie stwarza podawanie dzieciom doraźnie sporządzanych leków, tzw. EPDs (*extemporaneously prepared drugs*)⁽¹⁾. Leki te są przygotowywane w aptekach szpitalnych i nie mają odpowiedniej dokumentacji farmaceutycznej. Przykładem może być sporządzenie zawiesiny z tabletek lub dzielenie bądź kruszenie tabletek w celu przygotowania naważek leku w postaci proszku. Nie zawsze jednak wskazane jest dzielenie tabletek przeznaczonych dla dorosłych, np. ze względu na powłoczkę chroniącą substancję czynną przed inaktywacją w kwaśnym środowisku żołądka albo z powodu gorzkiego smaku leku. Nawet w przypadkach dopuszczających dzielenie tabletki na mniejsze dawki podział ten nie zawsze bywa dokładny. Postaciami leków, których zdecydowanie nie należy dzielić, są czopki i kapsułki. Konieczność opisanego wyżej postępowania wynika z braku postaci pediatrycznych wielu leków, które zawierałyby odpowiednio małą ilość substancji czynnej. Właściwości farmakokinetyczne EPDs mogą jednak odbiegać od parametrów leków wytwarzanych na skalę przemysłową; leki sporządzane doraźnie mogą różnić się biodostępnością oraz stabilnością fizykochemiczną i mikrobiologiczną, a tym samym skutecznością^(1,18). Brak opakowań odpowiedniej wielkości, dostosowanych do podawania leku noworodkom, stwarza ponadto ryzyko groźnego przedawkowania wskutek nieprawidłowego, omyłkowego rozcieńczenia zawartości fiołki morfiny, indometacyny, insuliny czy furosemidu⁽¹⁸⁾.

Szacuje się, że na świecie 25–89% hospitalizowanych dzieci i 69–100% noworodków leczonych na oddziałach intensywnej terapii otrzymało co najmniej jeden lek stosowany niezgodnie z rejestracją⁽²⁰⁾. W krajach Unii Europejskiej 50% lub więcej leków stosowanych u dzieci zostało przebadanych jedynie u dorosłych, i to w innych wskazaniach niż obecnie zalecane u dzieci⁽¹⁹⁾. W Stanach Zjednoczonych

and antiasthmatic medications^(1,18-20). Examples of off-label use include paracetamol administered to preterm neonates (a different age group), inhaled instead of intravenous epinephrine and intravenous form of carbohydrates and electrolytes used orally in neonates and infants (different route of administration) as well as morphine and codeine used as analgesics (no paediatric data)^(1,18).

Moreover, problems caused by so-called extemporaneously prepared drugs (EPDs) administered to children are emphasised⁽¹⁾. These drugs are prepared in hospital pharmacies and do not possess appropriate pharmaceutical documentation. Creating suspension from tablets as well as dividing or crushing tablets to prepare powdered weighted amounts are examples. However, such tablets indicated for adults are not always recommended to be divided, e.g. due to a coating that protects its active ingredients from inactivation in the acidic gastric environment or due to bitter taste of the drug. Even if such divisions are envisaged by drug manufacturers, such procedures cannot ensure equal divisions. Suppositories and capsules are drugs that must not be divided.

The necessity of such procedures results from the lack of paediatric formulations of many drugs with an adequately low content of active ingredients. Pharmacokinetic parameters of EPDs may differ from those of manufactured and marketed drugs. Moreover, their bioavailability and physicochemical and microbial stability might differ as well, which consequently affects efficacy^(1,18). The lack of vials adjusted with their size to neonatal usage can pose a risk of dangerous overdose due to incorrect, erroneous dilution of morphine, indometacin, insulin or furosemide⁽¹⁸⁾. It is estimated that 25–89% of hospitalised children and 69–100% of newborns treated in neonatal intensive care units worldwide have received at least one drug in the off-label manner⁽²⁰⁾. In the countries of the European Union, at least 50% of drugs used in children have been tested only in adults and, what is more, for different indications than currently recommended in children⁽¹⁹⁾. In the United States and Great Britain, the percentage of children receiving off-label drugs in outpatient treatment is similar: 42–68%⁽²⁰⁾. In other countries, it amounts to: Canada – 90%, Germany – 56% (neonates 90%), Austria – 50% (neonates 90%), Switzerland – 79%, the Netherlands – approximately 23%, Poland – up to 90% (in neonates and paediatric oncology patients)⁽²¹⁾.

These data indicate that a group that most often receives off-label drugs are neonates and infants, both in inpatient and outpatient settings. Such broad usage of these drugs in neonates results from the fact that only 3% of drugs are authorised for use in newborns⁽¹⁸⁾. A large Swedish study has revealed that approximately 70% of all drugs administered to neonates in hospitals were used in an off-label manner⁽¹⁾. Off-label use of drugs, particularly in critically ill neonates and young children, frequently saves life. Sometimes, it leads to a better therapeutic effect than using drugs in accordance with SmPC. For instance, once-daily dosing

i Wielkiej Brytanii odsetek dzieci, które otrzymały leki *off-label* w leczeniu ambulatoryjnym, jest podobny: 42–68%⁽²⁰⁾. W innych krajach wynosi on: Kanada – 90%, Niemcy – 56% (noworodki 90%), Austria – 50% (noworodki 90%), Szwajcaria – 79%, Holandia – około 23%, Polska – do 90% (neonatologia i onkologia dziecięca)⁽²¹⁾.

Jak wynika z powyższego zestawienia, grupą dzieci najczęściej otrzymującą leki poza wskazaniami są noworodki i niemowlęta, zarówno hospitalizowane, jak i leczone ambulatoryjnie. Tak szerokie stosowanie tych leków u noworodków wynika z faktu, że jedynie około 3% leków jest zarejestrowanych do stosowania w tej grupie wiekowej⁽¹⁸⁾.

Duże liczebne badanie przeprowadzone w Szwecji wykazało, że około 70% wszystkich leków aplikowanych noworodkom w szpitalu było stosowane poza wskazaniami⁽¹⁾.

Off-label use, zwłaszcza u krytycznie chorych noworodków i małych dzieci, często ratuje życie. Niekiedy prowadzi też do lepszego efektu terapeutycznego niż stosowanie leków zgodne z ChPL. Przykładem jest podawanie aminoglikozydów dzieciom w jednej dawce na dobę (podczas gdy wytwórca zaleca dawkowanie co 8 lub 12 godzin) lub noworodkom przedwcześnie urodzonym co 48 godzin, co zwiększa skuteczność leku, a jednocześnie zmniejsza ryzyko wystąpienia działania toksycznego. W większości przypadków pozarejestrowane stosowanie leku nasila jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Nieliczne badania porównawcze częstości występowania działań niepożądanych u dzieci leczonych zgodnie z ChPL oraz tych otrzymujących leki *off-label* wykazały, że była ona większa w drugiej grupie. Podobne wnioski płyną z badań analizujących raporty spontaniczne dotyczące działań niepożądanych^(1,18).

W celu poprawy zaistniałej sytuacji wprowadzono w ostatniej dekadzie zmiany legislacyjne – zarówno w Stanach Zjednoczonych, jak i w Unii Europejskiej. Nadzorująca bezpieczeństwo stosowania leków w krajach unijnych Europejska Agencja ds. Leków (*European Medicines Agency*, EMA) rozpoczęła realizację wieloletniego programu, którego celem jest przeprowadzenie badań klinicznych leków w populacji pediatrycznej. Od 2007 roku obowiązuje w Unii Europejskiej zasada prowadzenia takich badań z zachowaniem szczególnych rygorów bezpieczeństwa, tj. z ograniczeniem inwazyjnych procedur do niezbędnego minimum, i takie badania są obecnie szeroko prowadzone. Istotne jest także objęcie badaniami części „starych” leków, które nie były dotychczas badane u dzieci, szczególnie leków przeciwbólowych oraz stosowanych w chorobach serca i układu krążenia. Kładzie się nacisk na opracowanie postaci pediatrycznych wielu z tych leków, co umożliwi ich odpowiednie dawkowanie u dzieci w różnym wieku. Podkreśla się również znaczenie zapewnienia dokładniejszego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii u dzieci (*pharmacovigilance*)⁽⁷⁾.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE LEKÓW U DZIECI

Znane są liczne działania niepożądane leków u pacjentów dorosłych, natomiast znacznie mniejsza jest wiedza

of aminoglycosides in children (while the manufacturer's dosage is every 8 or 12 hours) or every 48 hours in preterm neonates increases drug efficacy and reduces the risk of toxicity. However, in most cases, off-label use increases the risk of adverse effects. A few available studies comparing the incidence of adverse effects in children treated in accordance with the SmPC and those treated on an off-label basis have revealed that it was higher in the latter group. Similar conclusions are drawn from studies analysing spontaneous reports on adverse effects^(1,18).

In order to improve this situation, legislative changes have been introduced in the past decade in both the United States and European Union. The European Medicines Agency (EMA), which supervises drug safety in the European Union, has initiated a long-term programme with the goal to conduct clinical trials with drugs in the paediatric population. The principles for performing such studies with observance of the highest safety standards, i.e. restricting invasive procedures to the absolute minimum, have been valid in the European Union since 2007. Such studies are indeed being conducted on a broad scale. It is also significant to test certain “old” drugs, particularly analgesic and cardiovascular agents, which have not been investigated in children. The need for the preparation of paediatric formulations of many old drugs to enable their administration to children at various ages is stressed. Also, the need for better pharmacovigilance in children is emphasised⁽⁷⁾.

ADVERSE EFFECTS IN CHILDREN

There are many known adverse effects of drugs in adults. However, we possess considerably less information concerning these reactions in children. This primarily results from insufficient number of appropriate clinical trials as well as little contribution of paediatricians in the process of the monitoring of adverse effects⁽²²⁾. Children can develop the same adverse effects as adults as well as others typical only for the paediatric population and associated with the influence of the drug on developing organs. The second group includes, for instance, hepatotoxicity and life-threatening pancreatitis induced by valproic acid in children younger than 4 years of age, particularly with concomitant metabolic diseases or central nervous system impairment⁽¹⁴⁾. Hepatotoxicity observed only in children are also elicited by propofol administered in infusion as a sedative agent⁽¹⁷⁾. Other examples are severe skin reactions after lamotrigine use⁽¹⁴⁾. Moreover, typical reactions developing mainly in neonates include: grey baby syndrome following administration of chloramphenicol, kernicterus (sulphonamides), ceftriaxone calcium salt precipitations in the gallbladder, lungs and kidneys (following concomitant administration of ceftriaxone and intravenous calcium-containing solution)⁽¹⁷⁾ as well as tooth staining (tetracyclines) or Reye's syndrome (acetylsalicylic acid)⁽⁸⁾.

o występowaniu tych działań u dzieci. Wynika to przede wszystkim z niedostatecznej liczby odpowiednich badań klinicznych, ale też ze zbyt małego udziału lekarzy pediatrów w procesie monitorowania działań niepożądanych⁽²²⁾. U dzieci mogą wystąpić reakcje niepożądane takie same jak raportowane u dorosłych oraz inne, charakterystyczne tylko dla populacji pediatrycznej i związane z wpływem leku na rozwijające się narządy. Do drugiej grupy należą np. działania hepatotoksyczne i zagrażające życiu zapalenie trzustki wywołane przez kwas walproinowy u dzieci do 4. roku życia, szczególnie przy współistnieniu chorób metabolicznych lub uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego⁽¹⁴⁾. Działanie hepatotoksyczne obserwowane wyłącznie u dzieci ma też propofol podawany w infuzji jako lek sedacyjny⁽¹⁷⁾. Innym przykładem mogą być ciężkie reakcje skórne u dzieci po zastosowaniu lamotryginy⁽¹⁴⁾. Klasycznymi już reakcjami tego typu, występującymi głównie u noworodków, są ponadto: zespół szarego dziecka po podaniu chloramfenikolu, żółtaczka jąder podkorowych (sulfonamidy), wytrącanie się w pęcherzyku żółciowym, płucach i nerkach soli wapniowej ceftriaksonu (po podaniu tego antybiotyku w skojarzeniu z dożylnym preparatem wapnia)⁽¹⁷⁾, a także występujące u dzieci w różnym wieku przebarwienia zębów (tetracykliny) czy zespół Reye'a (kwas acetylosalicylowy)⁽⁸⁾.

Wyniki wielu badań wskazują na znacznie częstsze występowanie działań niepożądanych leków u dzieci młodszych. Prowadzona w Stanach Zjednoczonych przez 11 lat analiza⁽²³⁾ działań niepożądanych u pacjentów w wieku poniżej 18 lat wykazała, że średnia roczna liczba wizyt u lekarza spowodowana działaniami niepożądanymi leków wynosiła w latach 1995–2005 około 600 000, przy czym ponad 42% przypadków stanowiły noworodki, niemowlęta i dzieci do 4 lat. Przyczyną ponad połowy takich wizyt były antybiotyki i chemioterapeutyki przeciwbakteryjne. Główne działania niepożądane dotyczyły reakcji ze strony skóry (u 52% dzieci reakcje alergiczne) oraz zaburzeń żołądka i jelit. Także analiza działań niepożądanych występujących w Finlandii w latach 1973–2006 u dzieci w wieku poniżej 15 lat wykazała, że około 50% tych reakcji było spowodowanych układowym działaniem antybiotyków i chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych (u dzieci poniżej 2 lat stanowiły one zdecydowaną większość), 21% wywołały leki działające na układ nerwowy, a 8,5% – leki stosowane w leczeniu chorób układu oddechowego⁽²⁴⁾. Działania niepożądane u dzieci dotyczyły głównie skóry (46%), żołądka i jelit (11%), układu nerwowego (5%) i układu immunologicznego (5%). U dzieci leczonych azytromycyną w pierwszych 14 dniach życia odnotowano też zwiększone ryzyko wystąpienia przerostowego zwężenia odźwiernika (*infantile hypertrophic pyloric stenosis*, IHPS)⁽²⁵⁾. Niektóre leki mogą jednak wywoływać działania niepożądane u dzieci rzadziej niż u dorosłych^(26,27). W kontrolowanym badaniu randomizowanym z udziałem około 1300 dzieci z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym (średnia wieku – 13 lat) wykazano, że stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny było rzadziej niż u dorosłych przyczyną kaszlu (odpowiednio 3,2% i 10%)

The results of numerous studies indicate much higher incidence of adverse effects in younger children. An analysis conducted for 11 years in the United States⁽²³⁾, assessing adverse effects in patients below the age of 18 years, has shown that the mean annual number of medical visits caused by adverse reactions to drugs amounted to approximately 600,000 in 1995–2005, 42% of which were neonates, infants and children younger than 4 years. More than a half of these visits were caused by antibiotics and antibacterial chemotherapeutics. The adverse effects were mainly skin reactions (in 52% of children these were allergic reactions) and gastrointestinal disorders. Also, an analysis of adverse effects in children younger than 15 years of age from Finland, encompassing a period of 1973–2006, showed that approximately 50% of such reactions were caused by systemic action of antibiotics and antibacterial chemotherapeutics (these were predominant in children younger than 2 years of age), 21% were induced by drugs affecting the nervous system and 8.5% by drugs used for respiratory tract diseases⁽²⁴⁾. Adverse effects in children involved mainly the skin (46%), stomach and intestine (11%), nervous system (5%) and immune system (5%). Children treated with azithromycin in the first 14 days of life were shown to be at a greater risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis (IHPS)⁽²⁵⁾.

Certain drugs can induce adverse effects more rarely in children than in adults^(26,27). A controlled randomised trial enrolling 1,300 children with mild to moderate arterial hypertension (mean age 13 years) revealed that using angiotensin-converting enzyme inhibitors more rarely caused cough compared with adults (3.2% and 10%, respectively) and was not different compared with controls (2.8% and 2.5%, respectively)⁽²⁶⁾. Also, a prospective study examining joints of patients with lupus erythematosus ($n = 169$, including children aged 5–15 years and adolescents aged 16–20 years) demonstrated that the incidence of osteonecrosis secondary to corticosteroid therapy was significantly lower among children ($p = 0.0001$) compared with adolescents and adults (6%, 49% and 41%, respectively); osteonecrosis was not observed in any patient who began corticosteroid therapy at the age younger than 14 years⁽²⁷⁾.

However, it must be remembered that regular corticosteroid use, including inhaled formulations in asthma or nasal medications, might inhibit growth. Moreover, these drugs can increase the risk of mental and behavioural disorders (children particularly frequently exhibit aggression)^(17,28).

Sometimes, only results of meta-analyses draw attention to adverse effects other than those already known. A Canadian meta-analysis of 19 studies (13 cross-sectional, 4 cohort and 2 case-control studies), including a total of 425,000 patients, can serve as an example⁽²⁹⁾. It carefully suggests a relationship between paracetamol and the development of bronchial asthma in both adults and children. In children treated with paracetamol in a year preceding asthma onset, its risk was 1.6 times higher (1.74 times higher in adults) and the risk of wheezing in spastic bronchitis was 1.97 times higher than in children who used

i nie różniło się w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 2,8% i 2,5%)⁽²⁶⁾. Również w prospektywnym badaniu stawów u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym ($n = 169$, w tym dzieci w wieku 5–15 lat i młodzież w wieku 16–20 lat) częstość występowania martwicy kości w następstwie leczenia kortykosteroidami była znamienne mniejsza wśród dzieci ($p = 0,0001$) niż wśród młodzieży i dorosłych (odpowiednio: 6%, 49% i 41%); u żadnego pacjenta, u którego w wieku poniżej 14 lat rozpoczęto kortykosteroidoterapię, nie stwierdzono martwicy kości⁽²⁷⁾.

Należy jednak pamiętać, że regularne stosowanie kortykosteroidów – także podawanych wziewnie w astmie lub przyjmowanych donosowo – może wpływać hamująco na wzrost dziecka. Leki te mogą ponadto nasilać ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania (szczególnie często u dzieci występuje agresja)^(17,28).

Niekiedy dopiero wyniki metaanaliz zwracają uwagę na działania niepożądane leków inne niż znane dotychczas. Przykładem jest kanadyjska metaanaliza 19 badań (13 badań skrzyżowanych, 4 badania kohortowe i 2 badania kontrolowane) z udziałem ponad 425 000 pacjentów⁽²⁹⁾. Sugeruje ona bardzo ostrożnie związek między stosowaniem paracetamolu a rozwojem astmy oskrzelowej – zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. U dzieci leczonych paracetamolem w roku poprzedzającym rozpoznanie astmy ryzyko jej wystąpienia było 1,6 razy (u dorosłych 1,74 razy) większe, a ryzyko pojawienia się świszczącego oddechu w spastycznym niezycie oskrzeli – 1,97 razy większe niż u dzieci niestosujących paracetamolu. Przyjmowanie paracetamolu w pierwszych 12 miesiącach życia zwiększało ryzyko wystąpienia astmy 1,47 razy.

W dwóch kontrolowanych badaniach randomizowanych, przeprowadzonych metodą otwartej próby z udziałem 459 dzieci, dzieciom z grupy badanej podano profilaktycznie trzy dawki paracetamolu po szczepieniu pierwotnym 10-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV-10) wraz z DTPa-HBV-IPV/Hib (w wieku 3–5 miesięcy) oraz po szczepieniu przypominającym (te same dzieci w wieku 12 i 15 miesięcy). Wprawdzie w grupie otrzymującej paracetamol znacznie mniejszy był odsetek dzieci gorączkujących (38°C lub więcej), jednak znamienne niższa po obu szczepieniach w porównaniu z dziećmi niestosującymi paracetamolu okazała się też immunogenność niektórych antygenów wchodzących w skład podawanych szczepionek⁽³⁰⁾.

Powyższe doniesienia nie zmieniają faktu, że paracetamol – podobnie jak ibuprofen – jest lekiem zalecanym do stosowania u dzieci z wysoką gorączką lub bólem⁽¹⁵⁾. Nawet jeśli uwzględnić potencjalne działania niepożądane paracetamolu (hepatotoksyczność) oraz ibuprofenu (krwawienia z przewodu pokarmowego), to są to leki z wyboru u gorączkujących niemowląt i dzieci, także dzięki wygodnym postaciom pediatrycznym (krople, zawiesina, roztwór doustny, czopki). To bardzo istotne, ponieważ u dzieci poniżej 16 lat przeciwwskazane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego jako leku przeciwgorączkowego i przeciwbólowego, podobnie jak metamizolu, dopuszczonego do stosowania

no paracetamol. The use of paracetamol within the first 12 months of life raised the risk of asthma by 1.47 times.

In two randomised, controlled, open-label trials including 459 children, the study group was administered three prophylactic paracetamol doses after primary vaccination with a 10-valent pneumococcal vaccine (PCV-10) co-administered with DTPa-HBV-IPV/Hib (at the age of 3–5 months) and after booster vaccination (the same children at the age of 12 and 15 months). Although the percentage of febrile reactions (38°C or more) decreased significantly, antibody responses to several vaccine antigens were lower after both primary and booster vaccination in the group receiving paracetamol⁽³⁰⁾.

The above reports do not change the fact that paracetamol and ibuprofen are recommended to be used in children with high fever or pain⁽¹⁵⁾. Even considering potential adverse effects of paracetamol (hepatotoxicity) and ibuprofen (gastrointestinal bleeding), these are drugs of choice in febrile infants and children also due to their convenient paediatric formulations (drops, suspensions, oral solutions, suppositories). This is significant since children younger than 16 years of age should not use acetylsalicylic acid as an antifebrile and analgesic medication, nor should they use metamizol, which is authorised for adults only. Only in cases of very high fever that does not react to paracetamol or ibuprofen in monotherapy can they be jointly used, after taking all the necessary precautions⁽¹⁵⁾.

Adverse effects induced by paracetamol or ibuprofen are usually a consequence of using various products containing these active ingredients available over-the-counter. This increases the risk of their overdose, since parents are frequently unaware that a given active substance can be contained in several drugs administered to their children during an infection. In 2009, restrictions associated with paracetamol were started to be introduced in the United States. The aim of such procedures is to increase safety of paracetamol with regard to cases of liver damage after intake of both over-the-counter and on-prescription medications. It was decided to withdraw combinations of paracetamol with other analgesics, decrease the maximum daily dose and single dose of paracetamol as well as the number of over-the-counter products containing paracetamol, and to standardise paracetamol content in liquid formulations.

Reporting of adverse reactions that develop in children by physicians and pharmaceutical companies plays a significant role since due to a small number of clinical trials in children, such reactions in this population are usually unknown. Unfortunately, the number of spontaneous reports, i.e. reports made by healthcare professionals, to the Polish Department for Monitoring of Drug Adverse Effects is low (considering the number of sold drugs) compared with other countries, but this value is increasing every year.

Since 2003, the European EudraVigilance base has received 27,759 adverse effect reports from Poland, 6,947 (25%) of which concerned children. Most reports, as many

wyłącznie u dorosłych. Wyjątkowo, w przypadku bardzo wysokiej gorączki niereagującej na paracetamol lub ibuprofen w monoterapii, dopuszcza się ich łączne podanie – z zachowaniem odpowiednich środków ostrożności⁽¹⁵⁾.

Działania niepożądane wywołane przez paracetamol lub ibuprofen są najczęściej konsekwencją używania leków dostępnych bez recepty zawierających te substancje czynne. Nasila to ryzyko ich przedawkowania, tym bardziej że rodzice często są nieświadomi, iż ta sama substancja czynna może wchodzić w skład kilku leków podawanych przez nich dziecku podczas infekcji. W 2009 roku w Stanach Zjednoczonych rozpoczęto wprowadzanie ograniczeń mających na celu zwiększenie bezpieczeństwa stosowania paracetamolu w związku z przypadkami uszkodzenia wątroby po zażyciu preparatów dostępnych na receptę i bez niej. Podjęto decyzję o wycofaniu z obrotu połączeń paracetamolu z innymi lekami przeciwbólowymi, zmniejszeniu maksymalnej dawki dobowej i jednorazowej paracetamolu oraz liczby jego preparatów dostępnych bez recepty, a także o ujednoczeniu zawartości paracetamolu w płynnych postaciach leku.

Raportowanie przez lekarzy i firmy farmaceutyczne działań niepożądanych u dzieci odgrywa niezwykle ważną rolę, gdyż ze względu na małą liczbę badań klinicznych z udziałem dzieci w większości przypadków nie są znane działania niepożądane leków w tej grupie populacyjnej. Niestety, w przypadku działań niepożądanych wywołanych przez leki u dzieci liczba zgłoszeń spontanicznych – czyli doniesień fachowych pracowników służby zdrowia – do polskiego Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych (WMNDPL) jest nieduża (biorąc pod uwagę liczbę sprzedanych opakowań leków) w porównaniu z innymi krajami, choć odsetek ten z roku na rok się zwiększa.

Od 2003 roku do europejskiej bazy EudraVigilance wpłynęło z Polski 27 759 doniesień o działaniach niepożądanych leków, z czego 6947 (25%) dotyczyło dzieci. Najwięcej zgłoszeń, bo aż 90%, odnosiło się do niepożądanych odczynów poszczepiennych u dzieci poniżej 2 lat^(23,31). Tylko w 2013 roku wpłynęły do WMNDPL 1782 doniesienia o niepożądanych odczynach poszczepiennych po podaniu szczepionek mono- i poliwalentnych, z czego 36% stanowiły ciężkie przypadki. Najczęściej występującym niepożądanym odczynem poszczepiennym były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (około 58%), ponadto gorączka (około 27%, w tym drgawki gorączkowe 3%), powiększenie węzłów chłonnych po szczepionce BCG (11,5%), uporczywy płacz (6,5%), zaburzenia żołądka i jelit (5%)⁽³¹⁾. Zgłoszono również 81 epizodów zespołu hipotoniczno-hiporeaktywnego (hypotonic-hyporesponsive episode, HHE); 13% z nich przebiegało z bezdechem, a 12% – z bezdechem i utratą przytomności. Zespół ten, niepozostawiający trwałych następstw, może wystąpić u dzieci w ciągu od 10 minut do 48 godzin po szczepieniu DTP. Charakteryzuje się obniżonym ciśnieniem tętniczym (do zapaści naczyniowej włącznie), zmniejszonym napięciem mięśniowym i brakiem kontaktu z otoczeniem⁽³¹⁾.

as 90%, concerned post-vaccination reactions in children younger than 2 years of age^(23,31). Only in 2013, the Department for Monitoring of Drug Adverse Effects received 1,782 reports concerning reactions after administering mono- and polyvalent vaccines, 36% of which were severe cases. The most common adverse effects of vaccination were injection-site reactions (approximately 58%), fever (approximately 27%, including 3% of febrile seizures), enlarged lymph nodes after BCG vaccine (11.5%), severe crying (6.5%) and gastrointestinal disorders (5%)⁽³¹⁾. Furthermore, there were 81 reports on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE), 13% of which were accompanied by apnoea and 12% by apnoea and loss of consciousness. This syndrome has no permanent consequences and can occur in children from 10 minutes up to 48 hours following DTP vaccination. It is characterised by decreased arterial pressure (also including circulatory collapse), hypotonia and unresponsiveness⁽³¹⁾.

CONCLUSION

Drug adverse reactions in children discussed above constitute merely a part of all issues associated with safety of pharmacotherapy in this population. The knowledge of anatomical and metabolic differences resulting from the immaturity of the organism as well as their association with pharmacodynamic activity of the drug and its changeable pharmacokinetic properties frequently enables one to avoid or reduce the risk carried by administering drugs to children, particularly infants and neonates.

We must hope that legislative changes concerning the performance of clinical trials of new and certain “old” drugs in children as well as increased availability of paediatric formulations of a number of drugs will contribute to safety and efficacy of pharmacotherapy. However, until this is achieved, physicians will be forced to use drugs on the off-label or unlicensed manner, in accordance with their own experience and medical literature reports, particularly for saving life and health of children when previous therapies, including those conducted with drugs registered for given indications, occur to be ineffective.

Conflict of interest

The author does not report any financial or personal affiliations to persons or organisations that could negatively affect the content of this publication or claim to have rights to this publication.

PODSUMOWANIE

Omówione w niniejszym artykule działania niepożądanego leków u dzieci to jedynie część zagadnień związanych z bezpieczeństwem farmakoterapii w tej grupie pacjentów. Znajomość różnic anatomicznych i metabolicznych wynikających z niedojrzałości organizmu oraz ich powiązanie z działaniem farmakodynamicznym leku i jego zmieniającymi się właściwościami farmakokinetycznymi pozwala często na uniknięcie lub zmniejszenie ryzyka, jakie niesie ze sobą stosowanie leków u dzieci, zwłaszcza u noworodków i niemowląt.

Należy wyrazić nadzieję, że zmiany legislacyjne dotyczące prowadzenia z udziałem dzieci badań klinicznych nowych i niektórych „starych” leków oraz wzrost dostępności pediatrycznych postaci wielu leków przyczynią się do poprawy skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii. Dopóki jednak to nie nastąpi, lekarze nadal będą zmuszeni stosować leki *off-label*, opierając się na swoim doświadczeniu i danych z piśmiennictwa medycznego – szczególnie w przypadkach ratowania zdrowia i życia dziecka – gdy dotychczasowe leczenie, w tym prowadzone lekami zarejestrowanymi w danym wskazaniu, okaże się nieskuteczne.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

- Kimland E, Odland V: Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91: 796–801.
- Prokopczyk J: Farmakologia okresu noworodkowego. In: Bożkowska K, Prokopczyk J (eds.): *Podstawy farmakologii i farmakoterapii wieku rozwojowego*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997: 34–38.
- Yokoi T: Essentials for starting a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sci* 2009; 34 (Suppl 2): SP307–SP312.
- Anderson GD: Developmental pharmacokinetics. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17: 208–213.
- Kearns GL, Wilson JT, Neville KA et al.: Drug therapy in pediatric patients. In: van Boxtel CJ, Santoso B, Edwards IR (eds.): *Drug Benefits and Risks. International Textbook of Clinical Pharmacology*. Revised 2nd ed., IOS Press, Amsterdam 2008: 181–201.
- Leeder JS, Kearns GL: Pharmacogenetics in pediatrics. Implications for practice. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 55–77.
- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/PEG/194810/2005): Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population. London, 28 July 2006: 1–45. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf.
- Krause J, Breikreutz J: Improving drug delivery in paediatric medicine. *Pharmaceut Med* 2008; 22: 41–50.
- Sammons HM, Choonara I: Learning lessons from adverse drug reactions in children. *Children (Basel)* 2016; 3. DOI: 10.3390/children3010001.
- Hackenberger F: Antiseptic drug and disinfectants. In: Dukes MNG (ed.): *Meyler's Side Effects of Drugs*. 11th ed., Elsevier, Amsterdam 1988: 474–500.
- Kamińska E: Bezpieczeństwo stosowania kosmetyków dla niemowląt i dzieci. *Med Wieku Rozwoj (Dev Period Med)* 2011; 10: 178–188.
- La Grenade L: Topical pimecrolimus (Elidel) and tacrolimus (Protopic) – update of safety profile. FDA, 2010. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM205398.pdf>.
- Factors influencing paediatric drug therapy. In: Siobhan A, Cranswick N, Hill S et al. (eds): *WHO Model Formulary for Children*. MIMS Australia, 2010: viii–xi.
- Bożkowska K, Kamińska E: *Dawkowanie leków u noworodków, dzieci i młodzieży*. VI ed., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2013: 1–201.
- Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A et al.: *Narodowy Program Ochrony Antybiotyków: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010*. Warszawa 2010. Available from: <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf>.
- Davis PJ: *Pharmacology for infants and children*. IARS, 2005; Review course lectures: 13–15.
- Choonara I, Sammons H: Paediatric clinical pharmacology in the UK. *Arch Dis Child* 2014; 99: 1143–1146.
- Conroy S, McIntyre J: The use of unlicensed and off-label medicines in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 115–122.
- Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al.: Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children*. *BMJ* 2000; 320: 79–82.
- Luedtke KE, Buck ML: Evaluation of off-label prescribing at a children's rehabilitation center. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014; 19: 296–301.
- Matuszewicz W: *Stosowanie leków w onkologii i hematologii w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*. AOTM, Warszawa 2012.
- Maciejczyk A, Gościk D, Bojko K: Monitorowanie niepożądanych działań leków u dzieci. *Almanach* 2015; 10: 30–33.
- Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C et al.: Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pediatrics* 2009; 124: e744–e750.
- Przegląd danych z Finlandii o niepożądanych działaniach leków u dzieci. *Biuletyn Leków* 2008; (1): 13.
- Eberly MD, Eide MB, Thompson JL et al.: Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics* 2015; 135: 483–488.
- Arcab A, Budziak M, Gospodarczyk M et al.: Częstość występowania reakcji niepożądanych u dzieci. *Biuletyn Leków* 2010; (2): 21–22.
- Nakamura J, Saisu T, Yamashita K et al.: Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 609–615.
- Arcab A, Budny M, Gospodarczyk M et al.: Ryzyko zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania u pacjentów stosujących kortykosteroidy. *Biuletyn Leków* 2010; (3–4): 9.
- Etiman M, Sadatsafavi M, Jafari S et al.: Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136: 1316–1323.
- Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R et al.: Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339–1350.
- Maciejczyk A: Niepożądane odczyny poszczepienne. *Almanach* 2014; 9: 49–52.