

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Wydział Farmaceutyczny
Centrum Studiów Podyplomowych i Kształcenia Ustawicznego

Problemy farmakoterapii populacji pediatrycznej

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z Farmacji Klinicznej

mgr farm. Małgorzata Fenger

Kierownik specjalizacji:
dr hab. n. farm. Joanna Sobiak
specjalista farmacji klinicznej

Poznań 2026

Spis treści

1. Wprowadzenie.....	3
2. Różnice fizjologiczne w pediatrii rzutujące na farmakokinetykę	
2.1 Wchłanianie.....	3
2.2 Dystrybucja.....	4
2.3 Metabolizm.....	5
2.4 Wydalanie.....	6
3. Sposoby indywidualizacji terapii w pediatrii	
3.1 Dawkowanie leków u dzieci.....	7
3.2 Farmakogenetyka.....	9
3.3 Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi.....	9
4. Podsumowanie.....	10
5. Bibliografia.....	11

1. Wprowadzenie

Dzieci nie mogą być traktowane jak mali dorośli, różnią się bowiem nie tylko masą i wzrostem. U dzieci inne jest funkcjonowanie narządów oraz szlaków metabolicznych i enzymatycznych. Konsekwencją tego są znaczne różnice w profilach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leków. Dodatkowo organizm małego człowieka podlega dynamicznym zmianom od okresu noworodkowego do nastoletniego. Wpływa to na konieczność odmiennego doboru substancji leczniczej, jej dawki i formy/postaci nie tylko względem populacji dorosłych, ale też w obrębie samej pediatricznej [1].

Prowadzenie badań klinicznych z udziałem pacjentów pediatricznych jest trudne ze względu na heterogeniczność populacji i specyficzne kwestie etyczne [2]. W Charakterystykach Produktów Leczniczych brakuje często danych dotyczące farmakoterapii najmłodszych. Efektem tego jest wysoki odsetek stosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

Ze względu na różnice fizjologiczne rozwoju dziecka przyjęto podział populacji pediatricznej na:

- wcześniaki: od 22 do 37 tygodnia ciąży
- noworodki: od urodzenia do 28 dnia po narodzinach
- niemowlęta: od 29 dnia życia do 1 roku życia
- dzieci: od ukończenia 1 roku życia do 11 roku życia
- młodzież: 12-18 rok życia [3]

2. Różnice fizjologiczne w pediatrii rzutujące na farmakokinetykę leków

Farmakokinetyka opisuje losy leku w organizmie od momentu jego podania aż do chwili wydalenia. Obejmuje procesy wchłaniania (absorpcji), rozmieszczenia leku w organizmie (dystrybucji), metabolizmu (biotransformacji) oraz wydalania, które określane są akronimem ADME (ang. Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion).

Poniżej opisano różnice poszczególnych procesów farmakokinetycznych u dzieci w stosunku do organizmów dorosłych oraz ich wpływ na losy leków.

2.1 Wchłanianie

Istotny wpływ na biodostępność leków mają zachodzące do około 3. roku życia dziecka zmiany rozwojowe w przewodzie pokarmowym, skórze i tkance mięśniowej, które mogą znacząco wpływać na szybkość i stopień wchłaniania leków [1].

Noworodki rodzą się z pH treści żołądkowej w zakresie 6–8, czyli prawie neutralnym. W pierwszych tygodniach życia pH stopniowo się obniża. Dopiero około 2-3 roku życia osiąga wartości zbliżone do dorosłych - pH ok. 2-3. Zmiany te mają wpływ na szybkość i stopień wchłaniania leków. Zaobserwować można zmniejszoną absorpcję leków o charakterze słabych kwasów np. paracetamolu. Leki ulegające degradacji w środowisku kwaśnym wykazują zaś wyższą biodostępność. Dotyczy to m.in. takich leków jak amoksycylina, ampicylina czy erytromycyna.

Szybkość opróżniania żołądka również zmienia się z wiekiem. U noworodków i niemowląt proces ten może trwać 6-8 h. Dopiero około 6-8 miesiąca życia wynosi 1-2 h, czyli tyle co u człowieka dorosłego. To wydłuża czas dotarcia leku do jelita cienkiego – głównego miejsca absorpcji.

Niedojrzałość wydzielania i aktywności żółci oraz płynu trzustkowego prowadzi do zaburzeń trawienia tłuszczów u noworodków i niemowląt w pierwszych miesiącach życia [4]. Prawdopodobnie z powodu niewystarczającej puli soli żółciowych w jelicie krętym u noworodków zmniejszone jest wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (głównie witamina D i E) [5].

Pozostałe czynniki wpływające na wchłanianie leku po podaniu doustnym to zmniejszona powierzchnia jelit i ich motoryka, zmniejszona kolonizacja przewodu pokarmowego mikroflorą bakteryjną oraz duża aktywność β -glukuronidazy w jelicie.

Zmienny przepływ krwi przez mięśnie, niska masa mięśniowa noworodków oraz problemy z termoregulacją powodują, że trudny do przewidzenia jest stopień wchłaniania leków po podaniu domięśniowym.

Podawanie doodbytnicze jest przydatną drogą, jeśli pacjent nie może przyjmować leków doustnie lub jest problem z dostępem naczyniowym. Obszar odbytnicy jest mały, ale dobrze unaczyniony, jednak wchłanianie leku podanego per rectum jest w znacznym stopniu nieprzewidywalne. Może ono zachodzić bardzo szybko, jak w przypadku wlewki diazepam, albo być opóźnione w porównaniu z podaniem doustnym, jak w przypadku paracetamolu w czopku [1].

Należy pamiętać także o odmiennym wchłanianiu leków przez skórę. Do około 3 roku życia bariera ta jest niedojrzała zarówno pod względem budowy jak i funkcji. Cieńsza warstwa rogowa naskórka, większa zawartość wody oraz zwiększony przepływ krwi przez skórę powodują zwiększoną przepuszczalność dla substancji obcych. U dzieci stosunek powierzchni skóry do masy ciała jest większy niż u dorosłych. W konsekwencji obserwuje się nasilone wchłanianie przezskórne leków, kosmetyków oraz środków dezynfekujących. Dotyczy to kwasu borowego i salicylowego, związków jodu, kortykosteroidów, kliokwinolu, etanolu, fenolu i jego pochodnych, lidokainy, jak i mocznika [1]. Z tego też powodu powinno unikać się stosowania tych środków u noworodków, niemowląt i małych dzieci, gdyż wiąże się z ryzykiem występowania u nich działań niepożądanych. Badania wykazały, że miejscowe leczenie wyprysku pieluszkowego już przez około dwa tygodnie może prowadzić do deregulacji osi podwzgórze-przysadka-nadnercza a następnie do rozwoju jatrogennego zespołu Cushing'a [6].

2.2 Dystrybucja

Dystrybucja, czyli rozmieszczenie leku w organizmie opisywana jest parametrem objętości dystrybucji (V_d). Jest to hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w której lek, po równomiernym rozmieszczeniu w organizmie, osiągałby takie samo stężenie jak we krwi.

Odmierna dystrybucja leków w populacji pediatrycznej jest następstwem różnic w składzie ciała i stężenia albumin.

Całkowita zawartość wody w organizmie obejmuje płyn wewnątrzkomórkowy oraz zewnątrzkomórkowy. W organizmie noworodków urodzonych w terminie wynosi ona 75%, u wcześniaków nawet 80-90%, pod koniec 2 roku życia 60%, a u osób dorosłych 50% masy ciała [7]. Objętość płynu zewnątrzkomórkowego, który stanowi główną część całkowitej wody w organizmie, również zmniejsza się równolegle z 40% u noworodków do poziomów dorosłych wynoszących 20–25% po pierwszym roku życia [8].

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% [9].

W rezultacie leki hydrofilne (m.in. aminoglikozydy, leki β -laktamowe, sulfonamidy) u dzieci będą miały znacząco większą V_d . Wymagają zatem zastosowania wyższych dawek w przeliczeniu na kilogram masy ciała, aby osiągnąć stężenie terapeutyczne. Leki lipofilne natomiast (np. diazepam, tiopental) z uwagi na mniejszą zawartość tkanki tłuszczowej w początkowych etapach życia mogą wymagać redukcji dawki.

Stężenie białek – w szczególności albumin i kwaśnej glikoproteiny α -1 (AGP) - jest mniejsze u noworodków i niemowląt w stosunku do dzieci starszych i dorosłych. Co więcej, białka te są jakościowo inne i zazwyczaj mają niższą zdolność wiązania leków, zwłaszcza u noworodków [10].

W efekcie rośnie wolna frakcja leków, które u dorosłych silnie wiążą się z białkami osocza (np. salicylany, sulfonamidy, kwas walproinowy, fenytoina, leki przeciwgrzybicze, propofol, midazolam, fentanyl, sufentanyl, lidokaina). To zwiększa ryzyko działań niepożądanych tych substancji.

U dzieci występuje również większa wrażliwość na leki działające na ośrodkowy układ nerwowy. Dotyczy to także alkoholu. Wynika to z większej przepuszczalności barier tkankowych (w tym bariery krew-mózg).

2.3 Metabolizm

Metabolizm, czyli biotransformacja, to proces mający na celu zamianę związków lipofilnych, które charakteryzują się utrudnioną eliminacją i mogą kumulować się w błonach biologicznych i tkance tłuszczowej, w związki hydrofilne. Powstałe metabolity cechuje większa rozpuszczalność niż związki macierzyste, co to ułatwia ich eliminację. Biotransformację dzieli się na reakcje I fazy (utleniania, redukcji, hydrolizy) – głównie katalizowane przez enzymy z rodziny cytochromu P450 (CYP450), oraz reakcje II fazy – głównie reakcje koniugacji ze związkami endogennymi. Celem pierwszej fazy metabolizmu jest powstanie związków bardziej polarnych. Reakcje drugiej fazy prowadzą do powstania związków zazwyczaj nieaktywnych, przygotowanych do wydalenia z organizmu z moczem lub żółcią i zachodzą głównie przy udziale transferaz [6,11].

Wątroba jest kluczowym narządem, który odpowiada za biotransformację większości leków. Układ enzymatyczny wykształca się stopniowo. Enzymy z rodziny CYP450 oraz układ sprzęgania leków są po urodzeniu znacznie mniej wydajne.

CYP450, dominujący w I fazie metabolizmu, odpowiada za ponad 75% metabolizmu leków. W okresie płodowym i noworodkowym przeważa forma CYP3A7. Jego aktywność stopniowo maleje aż do zaniku w okolicach 2 r. ż. Powoli wzrasta wtedy aktywność formy CYP3A4. Pełna aktywność występuje w okolicach 6 m. ż. Jednak dopiero w okresie dojrzewania ekspresja i aktywność CYP3A4 osiąga swój szczyt, co koreluje z pełnym dojrzewaniem funkcji wątroby. CYP3A4 w tym czasie (1–9 r.ż.) może nawet przekraczać poziom dorosłych [12,13]. CYP3A4 katalizuje procesy utleniania m.in. paracetamolu, erytromycyny oraz diazepam i midazolamu. Głównie przez CYP3A4 przebiega też biotransformacja cisaprydu, stąd niższy klirens i wyższa toksyczność sercowa u noworodków w porównaniu z dziećmi lub dorosłymi [14].

CYP1A2 jest ledwo wykrywalne we wczesnych mikrosomach noworodków. W 1 r.ż. wynosi ok. 50% aktywności u dorosłych. Porównywalna z wartościami u dorosłych aktywność CYP1A2 występuje u dzieci w wieku trzech lat lub starszych. Ten izoenzym uczestniczy w metabolizmie np. teofiliny i kofeiny.

CYP2C9 również dojrzewa stopniowo wraz z wiekiem. Substratem dla tego izoenzymu jest m.in. fenytoina dlatego jej dawka (w przeliczeniu na kg masy ciała) rośnie z wiekiem pacjenta.

Aktywność CYP2C19 zbliżoną do dorosłych dzieci osiągają ok. 6 r. ż. Izoenzym ten odpowiada za metabolizm m.in. benzodiazepin i inhibitorów pompy protonowej. Metabolizuje on m.in. inhibitory pompy protonowej, takie jak omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol. Wydalanie inhibitorów pompy protonowej jest zmniejszone u noworodków, ale u dzieci powyżej 1 r. ż. jest takie samo jak u dorosłych [15].

CYP2D6 dopiero ok 3-5 r.ż. wykazuje aktywność zbliżoną do poziomu u osób dorosłych. Odpowiada on za metabolizm kodeiny, ondansetronu, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, β -blokerów, leków antyarytmicznych oraz kaptoprylu.

Poniżej zamieszczono tabelę obrazującą zróżnicowanie wartości biologicznego okresu półtrwania ($t_{0,5}$) wybranych leków w zależności od aktywności izoenzymów CYP450 w różnych grupach wiekowych pacjentów. Noworodki charakteryzują się dłuższym $t_{0,5}$ ksenobiotyków z uwagi na niedojrzałość enzymatyczną. Wraz z rozwojem organizmu $t_{0,5}$ obniża się/skraca się, zatem leki szybciej są usuwane z organizmu. Ciekawe jest wydalanie teofiliny. U noworodków wynosi około 50% poziomów u dorosłych, ale w wieku pięciu lat wzrasta do 50% powyżej wartości dorosłych. Normalizuje się do około 15 r.ż., kiedy osiąga wartości obserwowane u dorosłych [16].

Isoenzymy	Drug	Neonate	Infant	Children	Adult
CYP1A2	Caffeine	95	7	3	4
	Theophylline	24-36			3-9
CYP 2C9	Phenytoin	30-60	2-7	2-20	20-30
CYP2C19	Phenobarbital	70-500	20-70	20-80	60-160
	Diazepam	22-46	10-12	15-21	24-48
CYP3A	Carbamazepine	8-28	—	14-19	16-36
	Lidocaine	2,9-3,3	—	1-5	1-2,2

Tabela 1. Przykłady zmian biologicznego okresu półtrwania leków ($t_{0,5}$) (w godzinach) zależne od wieku [4]

Jednym z najważniejszych procesów biotransformacji II fazy jest sprzęganie z kwasem glukuronowym, czyli glukuronidacja. Reakcja ta zachodzi przy udziale UDP-glukuronylotransferazy (UGT). Enzym ten przyłącza resztę kwasu glukuronowego do substratu tworząc glukuronid. Aktywność UGT jest mniejsza w chwili urodzenia w stosunku do osób dorosłych, stąd leki wymagające glukuronidacji będą miały dłuższy $t_{0,5}$, a przemiany mogą zachodzić w innych szlakach metabolicznych. Podobnie jak w przypadku CYP, glukuronozylotransferazy zawierają dużą liczbę izoenzymów.

Mniejsza aktywność izoformy UGT1A6 oraz UGT1A9 transferazy glukuronowej u noworodków i dzieci wpływa na mniejszą zdolność do eliminacji paracetamolu. Izoforma UGT2B7 ma związek z glukuronidacją morfiny. Jej niska aktywność wiąże się z opóźnionym metabolizmem morfiny u noworodków. Niedostateczne sprzęganie chloramfenikolu z kwasem glukuronowym, wynikające z niedojrzałości UGT u noworodków, a szczególnie u wcześniaków, może powodować „zespół szarego dziecka”. Zmniejszona aktywność enzymów katalizujących reakcje glukuronidacji może być również przyczyną hiperbilirubinemii u noworodków [6]. Nazwa zespołu pochodzi od jednego z objawów, którym jest zmiana koloru skóry oraz ust. W skrajnych przypadkach może dojść nawet do wstrząsu kardiogennego i zgonu.

W grupie wcześniaków i noworodków proces koniugacji może przebiegać alternatywnymi szlakami. Znaczna część leków ulega sprzęganiu np. z kwasem siarkowym lub reakcjom metylacji [17]. Wiąże się to z rzadszym występowaniem przypadków przedawkowania paracetamolu u małych dzieci, gdyż lek ten w znacznym stopniu podlega sprzęganiu z kwasem siarkowym, co rekompensuje upośledzoną glukuronidację [1].

2.4 Wydalanie

Główną drogą eliminacji leków i ich metabolitów z organizmu są nerki. Funkcja nerek jest związana z dojrzewaniem i rozmiarem nefronów. Wydalanie leków przez nerki obejmuje trzy podstawowe procesy: filtrację kłębuszkową, sekrecję kanalikową i reabsorpcję. Zależą one od przepływu krwi przez nerki, który wzrasta z wiekiem w wyniku zwiększenia pojemności minutowej serca i zmniejszenia oporu naczyń obwodowych.

U dzieci wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR – glomerular filtration rate) jest mniejszy z powodu niskiego ciśnienia filtracji, wysokiego oporu naczyń nerkowych i małej powierzchni filtracji. Przyjmuje się, że $t_{0,5}$ większości leków przeciwbakteryjnych, wydalanych głównie przez nerki w postaci niezmienionej, jest wydłużony w ciągu pierwszych 2 tygodni życia. Następnie szybkość eliminacji tych leków wzrasta i w 4 tygodniu życia nie różni się od wartości stwierdzonych u dorosłych [18]. U dzieci/niemowląt/novorodków niedojrzałe jest zagęszczanie moczu oraz regulacja stężenia sodu. Po miesiącu nerki osiągają około 60% dojrzałości, ale obszary resorpcji zwrotnej kanalików są nadal małe, a ich zdolność np. do resorpcji glukozy lub wydalania potasu jest niższa niż u dorosłych [8].

3. Sposoby indywidualizacji terapii w pediatrii

3.1 Dawkowanie leków u dzieci

Ze względu na wiele czynników wpływających na działanie leków u dzieci, opracowane schematy dawkowania nie są doskonałe.

Najprostszą metodą wyznaczania dawki to oszacowanie jej w oparciu o masę ciała dziecka.

- Wzór Clarka

$$D = \frac{\text{max dawka dla dorosłego} * \text{masa ciała dziecka}}{70}$$

gdzie:

D – dawka leku dla dziecka

70 – masa ciała dorosłego w kg

W przypadku noworodków należy pamiętać o wahaniami wagi. Po urodzeniu następuje fizjologiczny spadek masy ciała, następnie przybieranie na wadze.

W przypadku dzieci otyłych może dojść do obliczenia dawki wyższej od potrzebnej do terapii. W związku z tym należy odnieść się do tzw. masy idealnej, czyli takiej, która wynika ze wzrostu i wieku dziecka.

Obliczanie dawki na podstawie wieku dziecka dotyczy leków o szerokim indeksie terapeutycznym.

- Wzór Cowlinga – dla dzieci od 1-12 roku życia

$$D = \frac{\text{max dawka dla dorosłego} * \text{wiek dziecka w latach}}{24}$$

gdzie:

D – dawka dla dziecka

24 - umowny wiek dorosłego

- Wzór Younga – stosowany dla dzieci do 2 roku życia

$$D = \frac{\text{max dawka dla dorosłego} * \text{wiek dziecka w latach}}{\text{wiek dziecka w latach} + 12}$$

gdzie

D – dawka dla dziecka

12 - empiryczna liczba stała

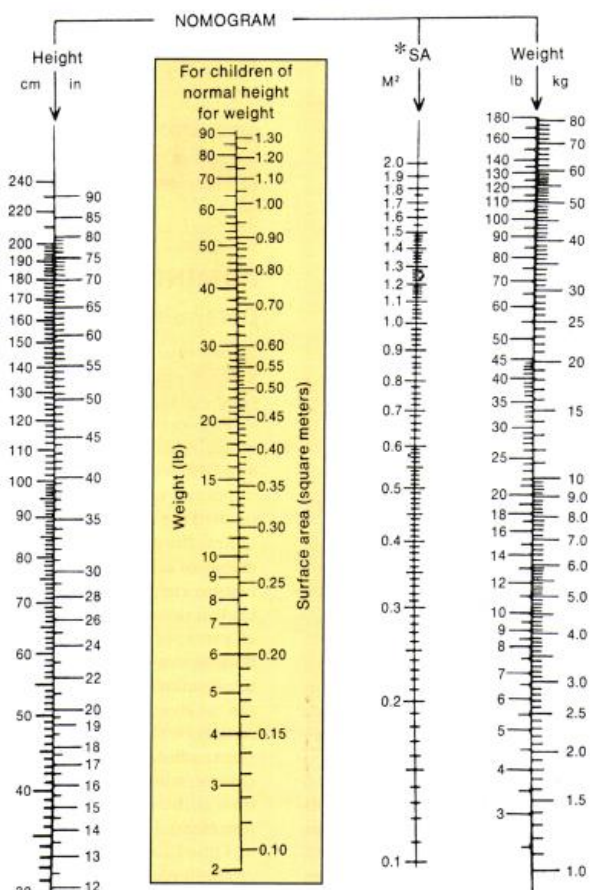
- Wzór Frieda – dzieci od urodzenia do 1 roku życia

$$D = \frac{\text{wiek dziecka w miesiącach} * \text{dawka dla dorosłego}}{150}$$

Dawkę leku dla dziecka można obliczyć dzięki znajomości powierzchni ciała (*BSA-Body Surface Area*), przy założeniu, że średnia powierzchnia ciała dorosłego człowieka o masie 70 kg i 170 cm wzrostu wynosi 1,8m².

$$D = \frac{\text{powierzchnia ciała dziecka w m}^2 * \text{dawka dla dorosłego}}{1,8\text{m}^2}$$

Powierzchnię ciała dziecka wyznacza się w nomogramie (Rycina 1), przeprowadzając prostą łączącą masę ciała (w kg) ze wzrostem (w cm). W punkcie przecięcia się prostej ze skalą powierzchni odczytuje się powierzchnię ciała dziecka (w m²). Jeżeli dziecko nie ma nadwagi powierzchnię ciała można odczytać ze środkowego pola wykorzystując wyłącznie znajomość masy ciała (w funtach).



Rycina 1 Nomogram do wyznaczania powierzchni ciała [19]

W ciągu lat opracowano też kilka formuł służących do obliczania wskaźnika BSA. Wszystkie wykorzystują dwa podstawowe parametry: masę ciała (kg) i wzrost (cm).

- Wzór DuBois-DuBois – w odniesieniu do dorosłych

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \text{masa ciała (kg)}^{0,425} * \text{wzrost (cm)}^{0,725} * 0,007184$$

- Wzór Haycocka – w odniesieniu do dzieci i niemowląt

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \text{masa ciała (kg)}^{0,5378} * \text{wzrost (cm)}^{0,3964} * 0,024265$$

- Wzór Mostellera – bardzo popularny w praktyce klinicznej

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{masa ciała (kg)} * \text{wzrost (cm)}}{3600}}$$

Ze względu na różnice dawek obliczanych przy użyciu powyższych wzorów warto otrzymany wynik skonfrontować z danymi w ulotce leku, charakterystyce produktu leczniczego producenta lub z literaturą fachową. Żadna z powyższych metod nie uwzględnia chociażby zmian w farmakokinetyce na poszczególnych etapach rozwoju.

3.2 Farmakogenetyka

Farmakogenetyka jest kolejną z możliwości optymalizacji terapii. Reakcja organizmu na leki jest bowiem uwarunkowana genetycznie. Farmakogenetyka bada jak zmienność genetyczna wpływa na leczenie farmakologiczne, zarówno pod względem skuteczności jak i toksyczności leków [20].

Leczenia różnych pacjentów nie zawsze skutkuje prawidłową odpowiedzią na lek mimo podania odpowiedniej dawki. Farmakoterapia może być nieskuteczna, ale mogą też pojawić się działania niepożądane typowe dla przedawkowania. Zmienność tę można wytłumaczyć obecnością różnic genetycznych.

Kategorie określające tempo, w jakim organizm pacjenta rozkłada i eliminuje substancje lecznicze nazywamy fenotypami metabolizmu leków.

Wyróżniamy cztery typy:

- osoby wolno metabolizujące leki (PM – poor metabolizer)
- osoby bardzo szybko metabolizujące leki (UM – ultrarapid metabolizer)
- osoby z prawidłowym (EM – efficient metabolizer)
- osoby ze zmniejszonym (pośrednim) metabolizmem (IM – intermediate metabolizer) [21].

Należy pamiętać, że leki mogą występować w postaci aktywnej, czyli gotowej do wywołania efektu terapeutycznego lub w postaci proleku, który ulega aktywacji dopiero w procesie metabolizmu. Zależność ta ma znaczenie dla potencjalnego wpływu fenotypów metabolizowania na leczenie. Lek w organizmie wolnego metabolizera jest w mniejszym stopniu przekształcany do formy nieaktywnej. Konsekwencją jest zwiększenie stężenia substancji czynnej we krwi i ewentualne działania niepożądane. Jeśli taki pacjent otrzyma prolek może on nie osiągnąć stężeń terapeutycznych, gdyż wolniejsza jest przemiana do formy działającej. Ultraszybki metabolizer po przyjęciu leku szybko go inaktywuje (brak efektu leczniczego). Podanie proleku skutkuje wysokim stężeniem formy czynnej i może intensyfikować efekty uboczne/działania niepożądane.

W przypadku leków stosowanych w pediatrii rekomendowane (ale nie wymagane) jest określanie polimorfizmu genu metylotransferazy tiopuryny (TPMT), który umożliwia ustalenie dawki leków będących substratami tego enzymu, tj. azatiopryny (AZA), 6-merkaptopuryny (6-MP) oraz 6-tioguaniny, w celu uniknięcia mielotoksycznego działania u wolnych metabolizerów. Implikacje kliniczne ma również oznaczanie polimorfizmu genu kodującego CYP2D6, który katalizuje konwersję kodeiny i tramadolu do aktywnych metabolitów [22].

3.3. Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi (z ang. therapeutic drug monitoring, TDM), jest działaniem mającym na celu optymalizację dawkowania leku u indywidualnego pacjenta. Dąży się do takiego dawkowania leku u chorego, aby uzyskać stężenia w zakresie przedziału terapeutycznego, czyli z dużym stopniem skuteczności działania i małym ryzykiem wystąpienia objawów toksycznych [18]. TDM opiera się na pomiarach stężenia substancji leczniczej w płynach ustrojowych oraz ocenie stanu klinicznego. Ma to znaczenie szczególnie w przypadku leków o wąskim współczynniku terapeutycznym, czyli w sytuacji, kiedy występuje niewielka różnica pomiędzy zakresem stężeń terapeutycznych i stężeniem potencjalnie toksycznym. Wskazaniemi do

zastosowania TDM jest również nieliniowa farmakokinetyka leku, duża zmienność osobnicza metabolizmu leku, liczne interakcje farmakokinetyczne z innymi równocześnie stosowanymi lekami, brak prostej i wiarygodnej metody oceny skuteczności terapii na podstawie pomiarów parametrów klinicznych lub laboratoryjnych (jak np. pomiar ciśnienia przy terapii lekami hipotensyjnymi), jak również ciężki stan kliniczny pacjenta lub wymagany intensywny nadzór terapeutyczny [18].

Ze względu na odmienności farmakokinetyki oraz nierównomierny rozwój czynnościowy narządów u dzieci częściej niż u dorosłych występuje potrzeba prowadzenia terapii zindywidualizowanej [6]. Z drugiej strony ta zmienność parametrów farmakokinetycznych, brak wiarygodnych modeli, zweryfikowanych u dzieci wartości docelowych dla TDM oraz ograniczenia dotyczące objętości pobieranej próbki powodują, iż wdrażanie TDM u dzieci i noworodków przebiega powoli [23].

W pediatrii najczęściej zalecane jest TDM dla takich leków jak: antybiotyki aminoglikozydowe (amikacyna, gentamycyna, tobramycyna), antybiotyki glikopeptydowe (wankomycyna), leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, kwas walproinowy, fenytoina, etosuksymid, fenobarbital, prymidon), leki immunosupresyjne (cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus, takrolimus), leki przeciwartymiczne (chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, prokainamid, propranolol), teofilina, digoksyna oraz metotreksat [24].

4. Podsumowanie

Dzieciństwo charakteryzuje się okresami szybkiego wzrostu, dojrzewania i rozwoju. Powszechnie uznaje się, że dzieci stanowią różnorodną i heterogeniczną populację, obejmującą noworodki od wcześniaków aż po nastolatów po okresie dojrzewania [24]. Odrębności w budowie organizmu małego człowieka determinują odmienną farmakokinetykę leków, a w konsekwencji działanie leków. Procesy farmakokinetyczne: wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie u dzieci różnią się, w większym lub mniejszym stopniu, od tych u dorosłych. Odchylenia te zależą głównie od wieku dziecka, dlatego konieczne jest podział na: noworodka, niemowlaka, dziecko i nastolatka.

Należy pamiętać, że różne stany patologiczne, np. schorzenia wątroby, nerek, odwodnienie organizmu, zaburzenia wchłaniania, ciężki stan ogólny (np. posocznica, wstrząs) mogą dodatkowo powodować zmiany w kinetyce leków. Ma to szczególne znaczenie dla leków o wąskim indeksie terapeutycznym. W przypadku niektórych leków znaczenie mają uwarunkowania genetyczne (polimorfizm genetyczny). Populacja pediatryczna jest zatem szczególną grupą wymagającą indywidualizacji farmakoterapii. Badania kliniczne w populacji pediatrycznej wiążą się z trudnościami i ograniczeniami etycznymi, jednak są konieczne, aby ustalić dawkowanie leków i oszacować ich losy po podaniu.

Dzieci nie mogą być bowiem traktowane jak miniaturowi dorośli i nie należy dokonywać ekstrapolacji danych z dorosłych, szczególnie w leczeniu długoterminowym [25].

4. Bibliografia

1. Ewa Kamińska Safety of pharmacotherapy in children in the context of developmental differences, *Pediatr Med Rodz* 2016, 12 (4), p. 363–374
2. Joseph, P.D.; Craig, J.C.; Caldwell, P.H. Clinical trials in children. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015, 79, 357–369
3. Anna Wiela-Hojeńska Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu Farmakoterapia u dzieci.
4. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, et al. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*. 2011; 3: 53-72
5. Strolin Benedetti, M.; Whomsley, R.; Baltes, E.L. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2005, 1, 447-471
6. Maria Drożdżik, Marek Drożdżik Farmakoterapia u dzieci i nie tylko . *LW* 2022;100(1):19-24
7. Konturek S: Fizjologia człowieka. Wydanie II. Elsevier 2013
8. Robert Sümpelmann, Marialuisa Vennari and Felice Eugenio Agrò Fluid Management in Pediatric Patients pp 165-173 (https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-88-470-2661-2_13)
9. 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
10. Kurz, H.; Michels, H.; Stickel, H.H. Differences in the binding of drugs to plasma proteins from newborn and adult man. II. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977, 11, 469-472
11. Cichocki M. Biochemiczne i molekularne podstawy biotransformacji ksenobiotyków. Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2015
12. Marin Vander Schaaf, Kyrle Luth, Danyelle M. Townsend, Katherine H. Chessman, Catherine M. Mills, Sandra S. Garner, Yuri K. Peterson: CYP3A4 drug metabolism considerations in pediatric pharmacotherapy
13. Niemira M., Wiśniewska A., Mazerska Z. Rola polimorfizmu i zróżnicowanej ekspresji genów cytochromów P450 w metabolizmie ksenobiotyków. *Postępy Biochemii* 2009, O'Donnell and Rosen, 2014
14. Oesterheld, J.R. A review of developmental aspects of cytochrome P450. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 1998, 8, 161-174
15. Anderson, G.D.; Lynn, A.M. Optimizing pediatric dosing: A developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy* 2009, 29, 680-690
16. Bjorkman, S. Prediction of drug disposition in infants and children by means of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling: Theophylline and midazolam as model drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005, 59, 691-704
17. Barbara Filipek, Odmienności farmakokinetyki leków w pediatrii, *Pediatrica Po Dyplomie* 01/2025
18. K. Orzechowska-Juzwenko „Farmakologia Kliniczna Znaczenie w praktyce medycznej”, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, 2018.
19. Behrman RE, Vaughan VC, editors: Nelson Textbook of Pediatrics, ed 14, Philadelphia, 1992, WB Saunders; modified from data of E Boyd by CD West
20. Irene Taladriz-Sender, Sara Salvador-Martín, Paula Zapata-Cobo, Luis Andrés López-Fernández, María Sanjurjo-Sáez, Xandra García-González Update on pharmacogenetics in

21. E. Niedzielska, D.Wójcik, A. Doroszko, W. Pietras, M. Niedzielska, A. Chybicka Rola polimorfizmu genetycznego w metabolizmie leków stosowanych w leczeniu dzieci z ostrymi białaczkami *Acta Haematologica Polonica* 2007, 38, nr 1, str. 37-4
22. Neyro V, Jacqz-Aigrain E, Adam de Beaumais T. Pharmacogenetics and application in pediatrics. *Thérapie*. 2018; 73: 157-163
23. Advances in Pediatric Therapeutic Drug Monitoring Sarah A Coggins, Kelly C Wade, Kevin J Downes, *Pediatrics*. 2026 January 01; 157(1)
24. Soldin OP, Soldin SJ. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. *Ther Drug Monit*. 2002; 24: 1-8
25. Klassen, T.P.; Hartling, L.; Craig, J.C.; Offringa, M. Children Are Not Just Small Adults: The Urgent Need for High-Quality Trial Evidence in Children. *PLOS Med*. 2008, 5, e172.