

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
we Wrocławiu**

Terapia monitorowana stężeniem leku u dzieci

PRACA SPECJALIZACYJNA

*“Pediatrizy nie mają do czynienia z miniaturomi dorosłych kobiet i mężczyzn,
wymagającymi zmniejszonych dawek leków w przypadku chorób występujących w
mniejszym organizmie, ale (...) z pacjentami wymagającymi zastosowania
odpowiedniego schematu dawkowania,,*

dr Abraham Jacobi

mgr farm Łukasz Gutowski

KIEROWNIK SPECJALIZACJI

dr Monika Gasztych

SPIS TREŚCI

1. Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi	2
2. Zmiany procesów farmakokinetycznych ADME u dzieci	3
2.1 Wchłanianie	4
2.2 Dystrybucja	5
2.3 Metabolizm	7
2.3.1 Reakcje I fazy	9
CYP1A	9
CYP2C	9
CYP2D	10
CYP2E	10
CYP3A	10
MAO (oksydaza monoaminowa, ang. monoamine oxidase)	11
2.3.2 Reakcje II fazy	11
Metylacja	12
Acetylacja	12
Glukuronidacja	12
2.4 Wydalanie	13
3. Leki, dla których prowadzi się TDM	15
3.1 Antybiotyki	15
3.1.1 Antybiotyki aminoglikozydowe	15
3.1.2 Wankomycyna	17
3.2 Leki przeciwpadaczkowe	18
3.3 Leki immunosupresyjne	19
3.3.1 Cyklosporyna	20
3.3.2 Makrolidowe leki immunosupresyjne	21
3.3.2.1 Takrolimus	21
3.3.2.2 Ewerolimus	22
3.3.2.3 Sirolimus (Rapamycyna)	22
3.4 Leki przeciwwarytmiczne	23
3.5 Inne leki	25
3.5.1 Chloramfenikol (Detreomycyna)	25
3.5.2 Digoksyna	26
3.5.3 Metotreksat (MTX)	27
3.5.4 Teofilina	28
4. Podsumowanie	30

1. Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi (*ang.: Therapeutic Drug Monitoring – TDM*) to działanie zmierzające do takiego dawkowania leku u chorego, aby uzyskane stężenia mieściły się w zakresie przedziału terapeutycznego, czyli w zakresie stężeń charakteryzującym się dla danego leku, dużym stopniem skuteczności działania i małym ryzykiem wystąpienia objawów toksycznych.¹

Celem terapii monitorowanej jest, oparta na zasadach farmakokinetyki oraz kryteriach klinicznych pacjenta, optymalna indywidualizacja farmakoterapii.

Do kryteriów kwalifikujących dany lek do prowadzenia terapii monitorowanej można zaliczyć:

- dobrze zdefiniowana zależność pomiędzy stężeniem leku we krwi a działaniem w zakresie stężenia terapeutycznego, działań niepożądanych i objawów toksycznych,
- wąski wskaźnik terapeutyczny – czyli mała różnica pomiędzy stężeniem toksycznym a terapeutycznym,
- duże różnice międzypersoniczne wskaźnika dawka – poziom leku we krwi; taka sama dawka tego samego leku może powodować stężenie toksyczne lub stężenie poniżej terapeutycznego,
- nieliniowa farmakokinetyka,
- długie oczekiwanie na wystąpienie efektu terapeutycznego (6 – 8 tygodni),
- trudności w wykryciu wczesnych objawów toksyczności.²

W warunkach klinicznych wskazaniami uzasadniającymi monitorowanie stężenia leku są takie sytuacje, jak:

- brak oczekiwanego działania terapeutycznego, wystąpienie nieoczekiwanych działań niepożądanych lub toksycznych po zastosowaniu konwencjonalnego schematu dawkowania leku. Przyczyną tego mogą być różne czynniki

¹ Orzechowska-Juzwenko K., Wiela-Hojeńska A., Bolanowski M., Milejski P., *Podstawy Farmakologii Klinicznej, Volumed, Wrocław 1997, s. 196*

² Radziwon-Zalewska M., Matsumoto H., Skalski M., Biernacka-Bazyluk A., *Stosowanie technik monitorujących w leczeniu depresji. Część II: Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii, 2011, 3-4, s. 129-133*

zmieniające farmakokinetykę leku lub jego nieregularne i niezgodne z zasadami stosowanie przez chorego,

- różnice w farmakokinetyce leków wynikające z wieku chorego, występujące głównie u dzieci i osób w podeszłym wieku, oraz związane z innymi czynnikami, m.in. u chorych z uwarunkowaną genetycznie różną szybkością metabolizmu leków,
- interakcje z innymi lekami przyjmowanymi równocześnie,
- współistnienie chorób wpływających na farmakokinetykę leków, np. niewydolność nerek, której może towarzyszyć upośledzenie eliminacji leków wydalanych głównie z moczem, ciężkiego schorzenia wątroby zmieniającego metabolizm leków oraz chorób przewodu pokarmowego i wątroby zmieniających dostępność biologiczną leków,
- wskazaniem uwzględniającym pomiary stężenia leków jest również każdorazowa zmiana w trakcie terapii odnosząca się do postaci lub drogi podania leków.³
- stany chorobowe, których objawy związane z nieskutecznie leczoną chorobą są takie same jak toksyczne objawy działania leku, np. komorowe skurcze przedwczesne mogą być związane z chorobą serca jak i z przedawkowaniem digoksyny, tachykardia nie może być oznaką przedawkowania teofiliny u chorych z niewydolnością oddechową, ponieważ jest jednym z objawów tej choroby,
- ochrona przed toksycznym działaniem niektórych substancji celowo stosowanych w dużych dawkach dla uzyskania lepszego wyniku leczniczego, np. terapia dużymi dawkami metotreksatu z dostosowaniem dawek folianu wapnia jako antidotum do stężeń metotreksatu w surowicy,
- ocena wartości terapeutycznej nowych leków.⁴

³ Szymura-Oleksiak J., Cios A., Gonciarz A., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi u dzieci. Pediatrya po Dyplomie 2013, 17(1), s. 64-70*

⁴ Orzechowska-Juzwenko K., Wiela-Hojeńska A., Bolanowski M., Milejski P., *Podstawy Farmakologii Klinicznej, Volumed, Wrocław 1997, s. 198*

2. Zmiany procesów farmakokinetycznych ADME u dzieci

Dojrzewanie organizmu wiąże się z występowaniem szeregu zmian anatomicznych i czynnościowych, które mają istotny wpływ na farmakokinetykę leków tj. procesy wchłaniania (*ang. liberation*), dystrybucji (*ang. distribution*), metabolizmu (*ang. metabolism*) i wydalania (*ang. excretion*), które określane są akronimem ADME. Zrozumienie oraz powiązanie ontogenezy z danymi farmakokinetycznymi umożliwia przeprowadzenie optymalnej farmakoterapii.⁵

Różnice w rozwoju oraz przebiegu procesów farmakokinetycznych u dzieci w porównaniu z dorosłymi oraz wpływ tych różnic na losy leków w organizmie zostały opisane w rozdziałach poniżej.

2.1 Wchłanianie

Do najistotniejszych różnic w przemianach leków u dzieci, w porównaniu z dorosłymi, na etapie wchłaniania z przewodu pokarmowego należą: mała powierzchnia przewodu pokarmowego, mniejsze wytwarzanie kwasu solnego i pepsynogenu, wolniejsze opróżnianie żołądka, mała aktywność enzymów trzustkowych, słabe wydzielanie żółci, uboga flora bakteryjna, nieregularna, wolniejsza perystaltyka żołądka i jelit przy jednocześnie zwiększonej przepuszczalności błony śluzowej przewodu pokarmowego. Następstwem tych zmian może być zmniejszenie wchłaniania leków takich jak: fenobarbital, paracetamol, fenytoina, kwas nalidyksowy. Spowolnione wchłanianie może dotyczyć ampicyliny, amoksycyliny, flukloksacyliny oraz cefaleksyny. U dzieci może dochodzić do zwiększonego wchłaniania penicyliny G, nafcyliny czy chlorków, potasu, fosforu, kwasu glutaminowego w porównaniu z dorosłymi.⁶

Zmiany w farmakokinetyce wchłaniania dotyczą również innych dróg podania leków. Następstwem zwiększonego przepływu krwi przez skórę, większej zawartości wody w skórze, cieńszej warstwy rogowej naskórka jest silniejsze wchłanianie leków podanych na skórę. Ponadto, u noworodków i młodszych dzieci większy jest – w

⁵ Drożdżik Maria, Drożdżik Marek, *Farmakoterapia u dzieci i nie tylko. Lekarz Wojskowy*, 2022, nr 1, volume 100, s. 19-24

⁶ Orzechowska-Juzwenko K., Wiela-Hojeńska A., Bolanowski M., Milejski P., *Podstawy Farmakologii Klinicznej, VOLUMED*, 1997, Wrocław, s. 135

porównaniu z dorosłymi – stosunek całkowitej powierzchni skóry do masy ciała⁷. Nieuwzględnienie tych zmian może prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych kwasu bornego, glikokortykosteroidów czy antybiotyków aminoglikozydowych stosowanych w postaciach leku do podania na skórę. Wchłonięcie do krążenia ogólnego dużych ilości glikokortykosteroidów stosowanych u niemowląt i noworodków w pieluszkowym zapaleniu skóry może prowadzić do zahamowania czynności osi podwzgórze – przysadka – nadnercza, a także wpływać na masę ciała i zaburzenia wzrostu.⁸

Istotne zmiany dotyczą również podawania leków w postaci wstrzyknięć domięśniowych. Ze względu na mniejszy przepływ krwi przez mięśnie szkieletowe oraz nie w pełni wykształconą ich kurczliwość wchłanianie leków (np. gentamycyny) z miejsca wstrzyknięcia jest znacznie wolniejsze.⁹

2.2 Dystrybucja

Dystrybucja to nic innego jak rozmieszczenie leku w organizmie. Jej odzwierciedleniem jest objętość dystrybucji – V_d (hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w której lek, po równomiernym rozmieszczeniu w organizmie, osiągałby takie samo stężenie jak we krwi). Po wchłonięciu do krążenia ogólnego lek przemieszcza się do tkanek i narządów. Na proces dystrybucji wpływa wiele czynników osobniczych takich jak: stopień ukrwienia, przepuszczalność błon, różnice pH między tkankami a osoczem oraz właściwości samego leku: stopień wiązania z białkami osocza oraz tkankami, wielkość cząstek leku czy jego właściwości fizykochemiczne.¹⁰

Odmienne niż u pacjentów dorosłych rozmieszczenie leków w organizmie zależy od wielkości przestrzeni wodnych, zawartości tkanki tłuszczowej, wiązania leków z białkami osocza, hemodynamiki układu krążenia, stopnia przepuszczalności bariery krew-mózg.⁸

⁷ Drożdżik M., Odmienności Farmakokinetyki leków u dzieci. *Pediatrics po Dyplomie* 2012;16(3), s. 45-49

⁸ Jarosław Woron, *Możliwe niekorzystne interakcje leków w praktyce ratownika medycznego.*

⁹ Drożdżik M., Odmienności Farmakokinetyki leków u dzieci. *Pediatrics po Dyplomie* 2012;16(3), s. 45-49

¹⁰ Drożdżik Maria., Drożdżik Marek, *Farmakoterapia u dzieci i nie tylko.*, *Lekarz Wojskowy* 2022, nr 1, volume 100, s. 19-24

Różnice zawartości wody ustrojowej i wody zewnątrzkomórkowej u dzieci w porównaniu z dorosłymi zostały zestawione w Tabeli nr 1.

Wiek	Woda całkowita	Woda zewnątrzkomórkowa
Noworodki	80% masy ciała	45% masy ciała
Dorośli	60% masy ciała	20% masy ciała

Tabela 1. Rozmieszczenie wody u dzieci i dorosłych - porównanie¹¹.

Ze względu na większą zawartość wody, zwłaszcza w płynie zewnątrzkomórkowym, oraz mniejszą zawartość tkanki tłuszczowej w porównaniu z dorosłymi dystrybucja leków zależna od współczynnika podziału olej/woda jest inna. Leki o charakterze hydrofilowym (sulfonamidy, benzylopenicylina, amoksycylina) rozmieszczają się głównie w płynie zewnątrzkomórkowym, a przez to ich stężenie w osoczu jest mniejsze niż u dorosłych (w przeliczeniu na kg masy ciała). Mniejsza objętość dystrybucji leków o charakterze lipofilowym jest efektem mniejszej zawartości tkanki tłuszczowej. Rozmieszczenie leków w organizmie zależy też od stopnia ich wiązania z białkami osocza. Ze względu na występowanie u noworodków hipoproteinemii, hipoalbuminemii oraz różnic jakościowych samych białek, zdolność wiązania z nimi leków jest mniejsza. Prowadzi to do zwiększenia frakcji wolnej leku, która jest czynna farmakologicznie. Lek niezwiązany oddziałuje z miejscami docelowymi (receptorami, enzymami), ale też częściowo ulega metabolizmowi. Efektem wysokiego stężenia frakcji wolnej jest wystąpienie objawów niepożądanych, a nawet toksycznych. Podanie dzieciom poniżej pierwszego miesiąca życia, salicylanów czy sulfonamidów, które w 90% wiążą się z białkami osocza prowadzi do wypierania bilirubiny, której wolna frakcja prowadzi do wywołania żółtaczki jąder podstawy mózgu¹²

Różnice ilościowe oraz jakościowe kwaśnej α_1 -glikoproteiny mogą prowadzić do występowania toksyczności leków przez nią wiązanych (lidokaina, bupiwakaina, propranolol, werapamil, chinidyna). Zwiększona przepuszczalność bariery krew – mózg prowadzi do zwiększonego przenikania leków do tkanki nerwowej. Efektem tego jest wystąpienie działań niepożądanych leków działających na OUN.¹³

¹¹ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G, Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetika. Podstawy i znaczenie praktyczne*, MedPharm Polska 2013, s.231

¹² K. Orzechowska-Juzwenko, A. Wiela-Hojeńska, M. Bolanowski, P. Milejski, *Podstawy Farmakologii Klinicznej*, VOLUMED, 1997, Wrocław, s. 136

¹³ Jarosław Woron, *Możliwe niekorzystne interakcje leków w praktyce ratownika medycznego*

W Tabeli nr 2 przedstawione zostało porównanie wiązania leków z białkami osocza u noworodków, niemowląt i dzieci w porównaniu z dorosłymi.

Parametr	Noworodki	Niemowlęta	Dzieci
Białko całkowite	zmniejszone	zmniejszone	równoważne
Albuminy osocza	zmniejszone	równoważne	równoważne
Globuliny osocza	zmniejszone	zmniejszone	równoważne
Kwaśna α_1 -glikoproteina	zmniejszone	brak danych	równoważne
Wolne kwasy tłuszczowe	zwiększone	równoważne	równoważne
Bilirubina niesprężona	zwiększone	równoważne	równoważne

Tabela 2. Porównawcze wiązanie z białkami w populacjach dzieci i młodzieży w porównaniu z referencyjnymi wartościami dla dorosłych.¹⁴

2.3 Metabolizm

Wszystkie przemiany jakim lek ulega w organizmie określane są mianem metabolizmu. Ogólnie przyjmuje się, że głównym miejscem metabolizmu leków jest wątroba, chociaż część leków jest metabolizowana już w świetle jelita. Innymi miejscami gdzie zachodzi proces metabolizmu leków są: nerki, płuca, komórki krwi (funkcja esterazy), łożysko czy mózg.¹⁵ Procesy metaboliczne prowadzą do przekształcenia związków lipofilowych i apolarnych w związki hydrofilowe i polarne, które łatwiej są usuwane z organizmu.

W wyniku metabolizmu większość leków jest przekształcana do nieaktywnych metabolitów. Istnieje jednak grupa leków, które podane w nieaktywnej formie w wyniku przemian metabolicznych są przekształcane do form czynnych farmakologicznie. Przykładem może być feksofenadyna (antagonista receptora H_1), która jest aktywnym metabolitem terfenadyny. Feksofenadyna posiada ok. 50 razy mniejszą tendencję blokowania kanałów potasowych niż terfenadyna. Efektem jest zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia niebezpiecznego dla życia *torsade de pointes*. Cyklezonid stosowany w formie wziewnych postaci leków po podaniu jest metabolizowany do aktywnego metabolitu dopiero w nabłonku dróg oddechowych co

¹⁴ Batchelor H. K., Marriot F. J., *Pediatric pharmacokinetics: key considerations.*, *British Journal Clinical Pharmacology*, 2015 Mar; 79(3): 395–404.

¹⁵ Anker J., Reed M.D., Allegaert K., Kearns G.L., *Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.*, *The Journal of Clinical Pharmacology* 2018, 58 s.10-25.

w znacznym stopniu zmniejsza wystąpienie działań niepożądanych charakterystycznych dla wziewnych glikokortykosteroidów. Kodeina jest metabolizowana w ok. 15% do morfiny, która posiada w przybliżeniu 200 razy większe powinowactwo do receptora μ niż sama kodeina.¹⁶ Tak więc zahamowanie metabolizmu może z jednej strony prowadzić do niebezpiecznego wzrostu stężenia leku, z drugiej może prowadzić do zmniejszenia działania leków które w jego wyniku są aktywowane.

U noworodków i małych dzieci proces metabolizmu leków przebiega odmiennie niż u dorosłych. Jest to efektem niewykształcenia oraz znacznie mniejszej aktywności enzymów mikrosomalnych oraz procesów sprzężania z kwasem glukuronowym, glicyną i glutationem.¹⁷

Przepływ krwi przez wątrobę, aktywność enzymów wątrobowych, aktywność systemów transportowych oraz wiązanie z białkami są czynnikami wpływającymi na klirens wątrobowy. Przepływ krwi oraz aktywność enzymów metabolizujących leki są zmniejszone u dzieci. Pierwszy z czynników osiąga wartości jak u dorosłych w wieku około jednego roku.¹⁸

Etap metabolizmu leków można podzielić na dwie fazy. W fazie I dochodzi do zmiany strukturalnej leku i obejmuje ona procesy utleniania, redukcji i hydrolizy. W Fазie II, dochodzi do koniugacji powstałych w pierwszej fazie związków z innymi, często bardziej rozpuszczalnymi w wodzie. Po urodzeniu enzymy metaboliczne biorące udział w reakcjach obu faz mogą być niedojrzałe, a to może wpływać na zróżnicowaną zdolność metabolizowania leków i tym samym powodować wyższe lub niższe stężenia leku w osoczu niż u dorosłych. Ponadto, u dzieci niektóre substancje lecznicze, w wyniku przemian metabolicznych są przekształcane w metabolity, które nie występują u dorosłych. Przykładem może być powstawanie kofeiny u noworodków otrzymujących teofilinę.¹⁹

¹⁶ <https://dnl.gumed.edu.pl/20846.html>

¹⁷ Danysz A., Buczko W., *Kompendium farmakologii i farmakoterapii.*, ELSEVIER URBAN & PARTNER, WROCŁAW 2008, s. 8

¹⁸ Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.T., *Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. Pharmaceutics* 2011, 3(1), 53-72

¹⁹ Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.T., *Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. Pharmaceutics* 2011, 3(1), 53-72

2.3.1 Reakcje I fazy

W reakcjach pierwszej fazy biorą udział enzymy wchodzące w skład cytochromu P450. Całkowita zawartość białek wchodzących w skład układu CYP płodu waha się w granicach 30-60% wartości dorosłych, a pełną aktywność osiąga w wieku około 10 lat.²⁰

CYP1A

Podrodzina CYP1A składa się z dwóch izoform, CYP1A1 i CYP1A2. U dorosłych CYP1A2 stanowi około 13 % całkowitej aktywności cytochromu P450. Podczas, gdy jest on słabo wykrywany u noworodków, to u dzieci od pierwszego do trzeciego miesiąca staje się łatwo wykrywalny. Osiąga 30% poziomu dorosłych u niemowląt poniżej pierwszego roku życia, ok. 81% w wieku dwóch lat. Pełną aktywność można zaobserwować u dzieci powyżej 3 lat. CYP1A2 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie teofiliny.²¹

CYP2C

Izoenzymy CYP2C biorą udział w biotransformacji między innymi leków przeciwdrgawkowych, NLPZ, omeprazolu, warfaryny, tolbutamidu, diazepam, propranololu. Najbardziej znanymi izoformami tej podrodziny są CYP2C9, CYP2C19 oraz CYP2C8. Enzymy te w niewielkiej ilości wykrywane są u noworodków. Ich zawartość wzrasta, osiągając ok. 30% wartości dorosłych w wieku jednego miesiąca i utrzymują się do jednego roku. W publikacji *Developmental Expression of Human Hepatic CYP2C9 and CYP2C19* Sevastiego Koukouritakiego i wsp. wskazano, że zawartość izoenzymu CYP2C9 i jego aktywność katalityczna u płodów w pierwszym trymestrze ciąży wynosiła 1-2% wartości dorosłych i wzrastała do ok. 30% w drugim i trzecim trymestrze. Od urodzenia do 5 miesiąca życia wartości różniły się i były wyższe niż u płodów w późnym okresie płodowym, przy czym w 51% wartości były porównywalne do wartości u dorosłych. W przypadku izoenzymu CYP2C19 zawartość i aktywność katalityczna w 8 tygodniu ciąży stanowiła 12-15% wartości dorosłych i utrzymywała się przez cały okres ciąży.

²⁰ Wildt S.N., Johnson T.N., Choonara I., *The effect of age on drug metabolism., Paediatric and Perinatal Drug Therapy, Volume 5, s. 101- 106*

²¹ Strolin Benedetti M., Baltes E.L., *Drug metabolism and disposition in children., Fundamental & Clinical Pharmacology 17 2003, s. 281–299*

Aktywność CYP2C19 wzrastała liniowo w pierwszych 5 miesiącach życia, a między 5 miesiącem, a 10 rokiem życia zmieniła się 21-krotnie.²²

CYP2D

CYP2D6 bierze udział w metabolizmie trójpierścieniowych i nie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, β -blokerów, leków przeciwaritmicznych, kodeiny, kaptoprylu, ondansetronu. Wzrost aktywności stwierdzono w pierwszym tygodniu życia, a poziom dwóch trzecich wartości dorosłych osiągał u niemowląt i dzieci do 5 lat.²³

Farmakokinetyka takich leków jak fluoksetyna, paroksetyna i risperidon u dzieci jest podobna we wszystkich przedziałach wiekowych. W celu uzyskania stężeń terapeutycznych jak u dorosłych u noworodków należy zmniejszyć skorygowane o masę ciała dawki leków, które są metabolizowane przy udziale CYP2D6. U niemowląt, dzieci i młodzieży dawki skorygowane o masę ciała są bardzo zbliżone do dawek podawanych dorosłym.²⁴

CYP2E

Izoenzym CYP2E1 metabolizuje małe cząsteczki, takie jak etanol czy paracetamol. Przypuszcza się, że nie jest obecny w wątrobie płodu. Jego aktywność wzrasta wraz z rozwojem dziecka. W ciągu pierwszego roku osiąga ok. 40% wartości dorosłych, a w wieku 10 lat osiąga pełną aktywność.²⁵

CYP3A

CYP3A4 jest izoenzymem stanowiącym 30-40% wszystkich enzymów wchodzących w skład cytochromu P450. Największe ilości występują w wątrobie i przewodzie pokarmowym. Bierze on udział w biotransformacji ponad 50% leków, w

²² Koukouritaki S.B., Manro J.R., Marsh S.A., Stevens J.C., Rettie A.E., McCarver D.G., Hines R.N., *Developmental Expression of Human Hepatic CYP2C9 and CYP2C19. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* March 2004, 308 (3) 965-974.

²³ Strolin Benedetti M., Whomsley R., Baltus E.L. *Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the pediatric and adult populations. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. Volume 1, 2005, s. 447-471.*

²⁴ Anderson G.D., Lynn A.M., *Optimizing Pediatric Dosing: A Developmental Pharmacologic Approach. Pharmacotherapy. Volume 29, czerwiec 2009, s. 680-690.*

²⁵ Oesterheld J.R., *A Review of Developmental Aspects of Cytochrome P450. Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. Volume 8, No. 3, styczeń 2009, s. 161-174.*

tym cyklosporyny, takrolimusu, cisaprydu, midazolamu, fentanylu, lidokainy, nifedypiny, indynawiru oraz werapamilu. Przypuszcza się, że jest niezbędny do metabolizmu hormonów steroidowych pochodzących od matki, łożyska i płodu.²⁶

Aktywność izoenzymu CYP3A4 jest nieobecna lub bardzo słaba u płodu. Po miesiącu od urodzenia osiąga 30-40% aktywności osoby dorosłej.²⁷

CYP3A7 jest głównym, bardzo aktywnym izoenzymem w wątrobie płodów, jednak aktywność ta od momentu narodzin spada wraz ze wzrostem dziecka osiągając bardzo niski poziom u osób dorosłych.²⁸

MAO (oksydaza monoaminowa, ang. *monoamine oxidase*)

Monoaminooksydazy to enzymy oksydacyjne zlokalizowane w wielu tkankach organizmu (wątroba, nerki, płuca, jelita, płytki krwi, mózg). Wyróżnia się dwie izoformy MAO - A oraz MAO - B. Różnią się one między sobą pod względem aktywności oraz specyficzności substratowej. Aktywność MAO-A w strukturach OUN jest wysoka po urodzeniu, spada gwałtownie w pierwszych dwóch latach życia. W przypadku MAO-B mamy odwrotną sytuację. Jej aktywność jest niska przy urodzeniu i we wczesnym dzieciństwie, wzrasta natomiast wraz z dojrzewaniem organizmu.²⁹

2.3.2 Reakcje II fazy

Na tym etapie metabolizmu dochodzi do sprzęgania związków powstałych w reakcjach pierwszej fazy ze związkami endogennymi (kwas glukuronowy, kwas siarkowy, glutation, aminokwasy i octany). Powstałe w wyniku tych przemian związki są bardziej polarne i zazwyczaj nieaktywne. Przykładem aktywnego produktu II fazy

²⁶ Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.T., *Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. Pharmaceutics* 2011, 3(1), 53-72.

²⁷ Lacroix D., Sonnier M., Moncion A., Cheron G., Cresteil T., *Expression of CYP3A in the human liver—evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. European Journal of Biochemistry, Volume 247, czerwiec 1997, s. 625–634.*

²⁸ Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.T., *Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. Pharmaceutics* 2011, 3(1), 53-72.

²⁹ Kornhuber J., Konradi C., Mack-Burkhardt F., Riederer P., Heinsen H., Beckmann H., *Ontogenesis of monoamine oxidase-A and -B in the human brain frontal cortex. Brain Research, Volume. 499, 9 październik 1989, Pages 81-86.*

jest 6-glukuronid morfiny wykazujący silniejsze działanie analgetyczne niż sama morfina.³⁰

Metylacja

Transfer grup metylowych odbywa się przy udziale S-, N-, O- lub katecholo-O-metylotransferaz. U noworodków N7- metylacja teofiliny do kofeiny jest procesem dobrze rozwiniętym, podczas gdy demetylacja oksydacyjna rozwija się dopiero w kolejnych miesiącach życia.³¹

Acetylacja

Przebiega przy udziale N-acetylotransferazy (NAT). Aktywność u osób dorosłych jest około trzykrotnie wyższa niż u płodów. Aktywność NAT2 jest uwarunkowana genetycznie. Istnieją dwa fenotypy metabolizmu: szybki i wolni acetylatorzy. Po urodzeniu dominuje fenotyp powolnej acetytacji. W pierwszych czterech latach życia rozwija się fenotyp szybkiego acetylatora. Sprzęgane z grupą acetylową przy udziale N-acetylotransferazy są takie leki jak hydralazyna, kwas p-aminosalicylowy, prokainamid.³²

Glukuronidacja

Reakcje tej fazy zachodzą przy udziale glukuronylotransferaz (UGT). Podobnie jak w przypadku cytochromu P450, układ glukuronylotransferaz zawiera dużą ilość izoform enzymatycznych. U płodów aktywność UGT w stosunku do bilirubiny, aldosteronu i morfiny wynosi <14% aktywności dorosłych. Przykładem leków intensywnie sprzęganych z kwasem glukuronowym jest morfina. W wyniku sprzęgania powstają pochodne 3- i 4-glukuronowe (M3G i M6G). M3G jest silnym metabolitem przeciwbólowym. Stosunek M3G/morfina i M6G/morfina jest znacznie wyższy u dzieci niż noworodków, co sugeruje, że proces glukuronidacji morfiny zwiększa się po okresie noworodkowym. Tak więc aby osiągnąć równoważne z

³⁰ Brunton L.L., Lazo F.S., Parker K.L., *Farmakologia Goodmana & Gilmana.*, WYDAWNICTWO CZELEJ, Lublin 2007, TOM I s. 13.

³¹ Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.T., *Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. Pharmaceutics* 2011, 3(1), 53-72

³² Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.T., *Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. Pharmaceutics* 2011, 3(1), 53-72

dorosłymi stężenia terapeutyczne, u noworodków należy zmniejszyć skorygowane o wagę ciała dawki leków, które są metabolizowane przez glukuronidację. Dawki dla dzieci są w przybliżeniu takie jak dla osób dorosłych. Jedynym lekiem, który u dzieci i dorosłych podlega takim samym stopniu glukuronidacji jest serotonina (5-HT).³³

2.4 Wydalanie

Eliminacja leków zachodzi głównie przez nerki. Zależy ona od 3 procesów: filtracji kłębuszkowej, wydzielania kanalikowego oraz wchłaniania zwrotnego. Procesy te zależne są od przepływu krwi przez nerki i zwiększają się wraz z rozwojem organizmu w wyniku zwiększenia pojemności minutowej serca i zmniejszenia obwodowego oporu naczyniowego. Po urodzeniu przepływ krwi przez nerki stanowi 5-6% pojemności minutowej serca. Wzrasta do 15-25% u dzieci w wieku jednego roku i osiąga wartości jak u dorosłych po drugim roku życia. Kolejną zmienną jest pH moczu. U niemowląt jest niższe niż u dorosłych, co może wpływać na zwrotne wchłanianie substancji będących słabymi kwasami i zasadami organicznymi. W wyniku filtracji kłębuszkowej eliminowana jest duża część leków oraz ich metabolitów rozpuszczalnych w wodzie. Wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej jest GFR (*glomerular filtration rate*). Wcześnieiki wykazują średnio znacznie niższe wartości GFR niż niemowlęta urodzone w terminie. Ponadto u noworodków urodzonych przed czasem mamy do czynienia z wolniejszym wzrostem GFR w pierwszych tygodniach życia niż u dzieci urodzonych o czasie. W przeciwieństwie do filtracji, wydzielanie kanalikowe i wchłanianie zwrotne w kanalikach dojrzewają w wolniejszym tempie. Wydzielanie kanalikowe zmniejsza się po urodzeniu do około 20% - 30% wartości u dorosłych. Osiąga wartości jak u dojrzałych pacjentów między 7-8 miesiącem życia. Wchłanianie zwrotne w kanalikach jest ostatnią czynnością nerek. Dojrzewa około 2 roku życia. Jest zjawiskiem pasywnym, ważnym w przypadku niezmetablizowanych leków rozpuszczalnych w tłuszczach. To opóźnienie

³³ Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.T., *Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. Pharmaceutics* 2011, 3(1), 53-72

w rozwoju funkcji kanalików może mieć zmienny wpływ na klirens niektórych leków, dla których wydzielanie kanalikowe lub reabsorpcja jest ważna u dorosłych.³⁴

Zmiany procesów farmakokinetycznych ADME u dzieci zostały przedstawione w Tabeli nr 3.

Proces ADME	Zmiany rozwojowe	Konsekwencje PK	Leki, których dotyczą zmiany	Przykłady leków
Absorpcja	↓ pasażu jelitowego ↓ pH żołądka	↓ C_{max} oraz ↓ AUC ↑ C_{max} dla słabych kwasów ↓ C_{max} dla słabych zasad	leki słabo rozpuszczalne oraz preparaty o przedłużonym uwalnianiu	teofilina
	↓ stężenia żółci jelitowej	↓ C_{max} oraz ↓ AUC		
Dystrybucja	skład ciała	↑ V_d (noworodki zmniejszona, niemowlęta zwiększona w porównaniu z dorosłymi zawartość tłuszczu, u noworodków zwiększona zawartość wody zewnątrzkomórkowej w porównaniu z dziećmi w wieku przedszkolnym)	leki o charakterze lipofilowym ↓ V_d u noworodków i ↑ V_d u niemowląt w porównaniu z osobami dorosłymi, leki o charakterze hydrofilowym ↑ V_d u niemowląt w porównaniu z noworodkami	diazepam, antybiotyki aminoglikozydowe (np. gentamycyna)
	↓ białek osocza	↑ wolnej frakcji leku w osoczu ↑ V_d	leki silnie związane z białkami	fenytoina, salicylany, ampicylina, nafcylicyna, sulfizoksazol, sulfametoksyfrazyna
Metabolizm	większy względny rozmiar wątroby	↑ klirens wątrobowy leków	intensywnie metabolizowane	teofilina, kofeina, karbamazepina, kwas walproinowy
	ontogeneza enzymów wątrobowych	↑ wątrobowy metabolizm leków	leki metabolizowane przez specyficzne szlaki np. UDP, glukunorozylotransferza	chloramfenikol
	kolonizacja bakteryjna jelit	↑ C_{max} oraz ↑ AUC	leki metabolizowane w jelitach	digoksylna
Eliminacja	większy względny rozmiar nerek	↑ klirensu nerkowego u niemowląt i dzieci w wieku przedszkolnym	wydalane w postaci niezmienionej z moczem	lewetyracetam, cymetydyna, cetyryzyna
	ontogeneza transporterów rurowych	↓ klirens nerkowy leków	osoby podatne na transport rurowy	digoksylna

Tabela 3. Podsumowanie różnic farmakokinetycznych w populacjach dzieci i młodzieży.³⁵

³⁴ Fernandez E., Perez R., Hernandez A., Tejada P., Arteta M., Ramos J.T., Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics* 2011, 3(1), 53-72

³⁵ Batchelor H. K., Marriot F. J., Paediatric pharmacokinetics: key considerations., *British Journal Clinical Pharmacology*, 2015 Mar; 79(3): 395-404

3. Leki, dla których prowadzi się TDM

Do najczęściej monitorowanych leków u dzieci należą antybiotyki aminoglikozydowe (amikacyna, gentamycyna, tobramycyna), antybiotyki glikopeptydowe (wankomycyna), leki przeciwpadaczkowe (etosuksymid, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy, prymidon), leki immunosupresyjne (cyklosporyna, ewerolimus, sirolimus, takrolimus), leki przeciwwarystyczne (chinidyna, dyzopiramid, lidokaina, prokainamid, propranolol), paracetamol, chloramfenikol, digoksyna, metotreksat, teofilina.

3.1 Antybiotyki

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi przeprowadzana jest w przypadku antybiotyków aminoglikozydowych oraz wankomycyny.

3.1.1 Antybiotyki aminoglikozydowe

Aminoglikozydy są grupą antybiotyków względem której najczęściej prowadzi się terapię monitorowaną. Wynika to z wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych (ototoksyczność, nefrotoksyczność), wąskiego współczynnika terapeutycznego, a także znacznych różnic międzypersonalnych w wartościach stężeń po podaniu zwykle stosowanych dawek. Stosowane są w leczeniu ciężkich zakażeń bakteriami Gram(-). Gentamycyna, tobramycyna i amikacyna charakteryzują się niskim potencjałem występowania oporności bakterii. Antybiotyki należące do tej grupy mają wiele wspólnych właściwości farmakokinetycznych. W niewielkim stopniu wchłaniają się z przewodu pokarmowego, dlatego też, aby osiągnąć odpowiednie stężenie w surowicy, należy podawać je pozajelitowo. Właściwość ta spowodowała, że antybiotyki aminoglikozydowe (głównie neomycyna) wykorzystywane są do wyjałowienia z tlenowej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego przed planowanymi zabiegami w obrębie jelit. Objętość dystrybucji (V_d) antybiotyków aminoglikozydowych po podaniu pozajelitowym jest bardzo zbliżona do wielkości płynów w przestrzeni

zewnątrzkomórkowej. Z tego względu wszystkie zmiany objętości płynu zewnątrzkomórkowego zmieniają objętość dystrybucji antybiotyków. Aminoglikozydy w niewielkim stopniu wiążą się z białkami osocza. Okres biologicznego półtrwania u dorosłych pacjentów z prawidłową funkcją nerek wynosi około 2 godzin. Czas ten jednak wydłuża się wraz z pogarszaniem się czynności nerek (w schyłkowej niewydolności nerek może przekraczać 24 godziny). Wydalane są szybko z organizmu głównie na drodze filtracji kłębuszkowej. W kanalikach bliższych ulegają wchłanianiu zwrotnemu kumulując się w komórkach kory nerkowej, co jest przyczyną wystąpienia nefrotoksyczności. Stężenie aminoglikozydów w moczu może nawet 100-krotnie przekraczać stężenie w osoczu. Aminoglikozydy słabo przenikają przez błony biologiczne, przez co osiągają niewielkie stężenie we wnętrzu komórek. Wyjątek stanowią komórki nabłonka bliższych kanalików nerkowych, do których antybiotyki przenikają i osiągają wyższe stężenie niż w osoczu. Słabo przenikają przez barierę krew – mózg, dlatego też nie są wykorzystywane do leczenia zakażeń bakteryjnych OUN wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na aminoglikozydy. Stężenia poniżej terapeutycznego osiągają w ciele szklistym, gruczole krokowym, żółci oraz ropnej wydzielinie. Stosunkowo dobrze przenikają do kości, płynu maziowego i otrzewnej.³⁶

W tradycyjnych algorytmach postępowania aminoglikozydy podaje się 2-3 razy na dobę (co 8-12 godzin) lub w postaci wlewów pulsowych raz na dobę. Najczęściej stosowaną drogą podania aminoglikozydów jest trwający 30 min wlew dożylny. Skuteczność antybiotykoterapii zależy od uzyskania odpowiednio wysokiego stężenia leku w osoczu, a maksymalny efekt można uzyskać po 8-10 krotnym przekroczeniu *MIC* (minimalne stężenie hamujące, *ang. minimum inhibitory concentration*). W ustalaniu algorytmów uwzględnia się czynniki farmakokinetyczne takie jak stężenie maksymalne (C_{max}), pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (*AUC*, *ang. area under the curve*) oraz czynniki farmakodynamiczne określone jako wrażliwość danego szczepu na dany antybiotyk - *MIC*. Działanie antybiotyku jest tym większe im bardziej C_{max} i *AUC* przewyższają *MIC*. Zapewnienie optymalnej antybiotykoterapii oznacza maksymalizację dawek do wartości minimalnego stężenia hamującego. Ze względu na większą zawartość płynów

³⁶ Randall S. Edson, Christine L. Terrell, *The aminoglycosides*, *Mayo Clinic Proceedings*, 1999; 74: 519-528.

zewnątrzkomórkowych w stosunku do masy ciała w porównaniu z dorosłymi, u noworodków, niemowląt i dzieci mamy do czynienia z większą objętością dystrybucji antybiotyków aminoglikozydowych. Zmianie ulegają parametry farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD). Zwiększona objętość dystrybucji powoduje zmniejszenie C_{max} , a tym samym zmniejszony stosunek C_{max} / MIC . Efektem tego może być brak skuteczności farmakoterapii. Ze względu na trudną do przewidzenia zawartość płynów zewnątrzkomórkowych u dzieci należy oznaczać stężenie aminoglikozydów w surowicy oraz podawać większe dawki antybiotyków w przeliczeniu na masę ciała niż u dorosłych.^{37 38}

3.1.2 Wankomycyna

Wankomycyna należy do grupy wielkocząsteczkowych antybiotyków glikopeptydowych. Działa bakteriobójczo wobec tlenowych i beztlenowych bakterii Gram(+). Aktywna wobec gronkowców (w tym MRSA), enterokoków i *Clostridium difficile*.³⁹

Bakteriobójcze działanie jest odmiennie niż w przypadku aminoglikozydów i zależy od czasu w którym stężenie antybiotyku jest większe od MIC ($T_C > MIC$). W przebiegu ciężkich zakażeń wartość czasu powinna stanowić 100% przedziału dawkowania. Wankomycyna charakteryzuje się długim okresem biologicznego półtrwania przez co może ulegać kumulacji w organizmie. Glikopeptyd wydalany jest głównie z moczem w wyniku filtracji kłębuszkowej. Proces ten nie jest w pełni rozwinięty u dzieci, zwłaszcza u niemowląt. Prowadzi to do wydłużenia klirensu wankomycyny i wydłużenia biologicznego okresu półtrwania, a także czasu w którym jego stężenie jest wyższe od MIC. U dzieci, ze względu na dużą zmienność osobniczą parametrów farmakokinetycznych trudne jest zapewnienie optymalnych stężeń wankomycyny w osoczu, dlatego należy bezwzględnie prowadzić TDM.⁴⁰

³⁷ Burton M.E., Shaw L.M., Schentag J.J., Evans W.E., *Applied Pharmacokinetics Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring* 1998

³⁸ Hoog M., Mouton J.W., Anker J.N., *New dosing strategies for antibacterial agents in the neonate. Seminars Fetal Neonatal Medicine* 2005, 10, s.185-194.

³⁹ Mutschler E., Geisslinger G., Menzel S., Ruth P., Schmidtko A., *Farmakologia z elementami toksykologii. Tom II. MedPharm* 2020, Red. Pawlak D., Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. s. 462

⁴⁰ Szymura-Oleksiak J., Cios A., Gonciarz A., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi u dzieci., Pediatr Dypł.* 2013;17(1):64-70

3.2 Leki przeciwpadaczkowe

Leki przeciwpadaczkowe (AED) są wykorzystywane do zapobiegania oraz leczenia napadów padaczkowych. Jest to grupa terapeutyczna względem której najczęściej przeprowadza się terapię monitorowaną. Leki tej grupy mają na ogół wąskie zakresy terapeutyczne i znaczną zmienność międzyosobniczą w farmakokinetyce.⁴¹

Dzieci stanowią szczególną grupę populacją pod względem stosowania TDM, wynika to z szybkich zmian farmakokinetyki w okresie niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie. W przypadku większości leków przeciwdrgawkowych badanych u najmłodszych dzieci okres półtrwania w fazie eliminacji jest skrócony, szczególnie u dzieci w wieku od 6 miesięcy do około 6 lat, a objętość dystrybucji może być większa niż u dorosłych. Krótszy biologiczny okres półtrwania, zwiększony klirens i w konsekwencji niskie stężenia w surowicy dotyczą karmabazepiny, etosuksymidu i fenytoiny. Brak jest spójnych informacji o wspomnianych wyżej parametrach w przypadku fenobarbitalu, prymidonu i kwasu walproinowego. U dzieci może również dochodzić do różnic we wchłanianiu i wiązaniu AED z białkami. W związku z tym aby osiągnąć porównywalne do dorosłych stężenia tych leków we krwi, niemowlętom należy podawać dawki od dwóch do trzech razy większe niż dorosłym (w mg/kg mc.). W pierwszych tygodniach życia zmiany szybkości klirensu są nieprzewidywalne, ze względu na zmienność międzyosobniczą. Ponadto, u dzieci objawy i typy napadów mogą przebiegać odmiennie niż u dorosłych, a to może wymagać uzyskania różnych stężeń leków w celu uzyskania ich kontroli. Długo utrzymujące się działania niepożądane mogą negatywnie wpływać na niedojrzały mózg.⁴²

Leki przeciwpadaczkowe starej generacji względem których należy prowadzić TDM to etosuksymid, fenobarbital, fenytoina, karbamazepina, kwas walproinowy, prymidon.

Fenytoina i kwas walproinowy są lekami, które już w zakresie dawek terapeutycznych wykazują nieliniowość procesów farmakokinetycznych. Efektem

⁴¹ Krasowski M., *Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Anti-Epilepsy Medications., Pharmaceuticals (Basel)*. Czerwiec 2010, 11;3(6):1909-1935.

⁴² Johannessen S., Johannessen-Landmark C., *Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy., Expert Review of Neurotherapeutics., Volume 8, 2008, s. 929-939.*

tego są nieproporcjonalne do zmiany dawki, zmiany stężenia tych leków we krwi. Nieliniowość procesów farmakokinetycznych w TDM sprawia duże trudności w określeniu czasu potrzebnego do osiągnięcia stanu równowagi i ściśle z nim związanego czasu pobierania próbek krwi do oznaczenia stężenia. W przypadku leków charakteryzujących się kinetyką nieliniową czas ten zależy od takich parametrów jak maksymalna szybkość metabolizmu (V_{max}) oraz stałej Michaelisa-Menten (K_m). Samo ich wyznaczenie nie jest proste i niesie za sobą konsekwencje w postaci błędnej interpretacji zależności stężenie-efekt. Do obliczenia tych parametrów konieczny jest pomiar stężenia tych leków w stanie równowagi po podaniu minimum dwóch różnych dawek. Leki przeciwpadaczkowe nowej generacji (felbamat, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, wigabatryna, zonisamid) charakteryzują się liniową farmakokinetyką, co znacznie ułatwia przewidzenie zależnych od dawki zmian stężeń tych leków.⁴³

3.3 Leki immunosupresyjne

Do wskazań TDM w przypadku tej grupy leków można zaliczyć wąski współczynnik terapeutyczny oraz duża zmienność farmakokinetyki. Przyczyną tych różnic jest ograniczony proces wchłaniania, który prowadzi do zróżnicowania dostępności biologicznej u poszczególnych pacjentów. W przypadku dzieci duże znaczenie ma nie w pełni wykształcona aktywność enzymów biorących udział w biotransformacji leków immunosupresyjnych. U małych dzieci występuje mniejsza w porównaniu z dorosłymi zawartość białek osocza wiążących leki. Przy czym cyklosporyna jest lekiem silnie wiążącym się z białkami osocza (ok. 98%), makrolidowe leki immunosupresyjne 72- 90%. To w konsekwencji może prowadzić do wysokich stężeń wolnej, czynnej farmakologicznie frakcji leku i wystąpienia niebezpiecznych działań toksycznych. Przy stosowaniu tych leków istotne są również takie czynniki jak współistnienie innych chorób (niewydolność nerek, wątroby), równoczesne stosowanie innych leków, obecność aktywnych metabolitów.⁴³

⁴³ Szymura-Oleksiak J., Cios A., Gonciarz A., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi u dzieci.*, *Pediatr Dypł.* 2013;17(1):64-70

3.3.1 Cyklosporyna

Cyklosporyna, inhibitor kalcyneuryny, jest powszechnie stosowana po allogenicznym przeszczepach nerek, wątroby, serca, płuc, trzustki jako najskuteczniejszy lek immunosupresyjny. Stosowana również w jednostkach chorobowych o podłożu autoimmunologicznym (reumatoidalne zapalenie stawów, ciężka łuszczyca, ciężkie atopowe zapalenie skóry), ciężkie zapalenie błony naczyniowej oka, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek oraz ogniskowe zapalenie kłębuszków nerkowych.⁴⁴

Cyklosporyna silnie wiąże się z komórkami krwi, więc całkowite stężenie leku jest wyższe niż odpowiadające mu stężenie w osoczu. Charakteryzuje się dużą lipofilnością, posiada dużą objętością dystrybucji wynoszącą 3-5 l/kg. Średni klirens 5-10 ml/min/kg. Biologiczny czas półtrwania wynosi 6-12 godz. Po podaniu doustnym dostępność biologiczna waha się między 30 a 50%. W znacznym stopniu ulega efektowi pierwszego przejścia w komórkach jelit i wątrobie. Wchodzi w liczne interakcje z innymi lekami. Leki (erytromycyna, ketokonazol) będące inhibitorami enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny oraz składniki pożywienia (sok grejpfrutowy) hamują jej biotransformację powodując zwiększenie dostępności biologicznej.⁴⁵

Ze względu na fakt że cyklosporyna ma wąskie okno terapeutyczne, istotne jest indywidualne monitorowanie stężenia u każdego pacjenta.

Algorytm TDM cyklosporyny u dzieci polega na pomiarze stężenia minimalnego – C_0 (mierzonego przed podaniem kolejnej dawki) lub pojedynczy pomiar po 2 godzinach od podania C_2 . Stan równowagi ustala się po 5 dniach podawania leku. Różnice zmian stężenia u dzieci wynikają ze znacznych zmian wewnątrz- i międzyosobniczych. Wynika to z opóźnionego lub zmniejszonego wchłaniania (t_{max} = 1-3 godz.) i jest wskazaniem do przeprowadzenia 3-4 pomiarów stężenia cyklosporyny, a obliczone wartości AUC_{0-4} w 4 godzinnych przedziałach są najprecyzyjniejszym wskaźnikiem zależności PK/PD.⁴⁶

⁴⁴ Mutschler E., Geisslinger G., Menzel S., Ruth P., Schmidtko A., *Farmakologia z elementami toksykologii. Tom II. MedPharm 2020, Red. Pawlak D., Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. s. 584*

⁴⁵ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G., Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne, MedPharm Polska 2013, s. 292*

⁴⁶ Oellerich M., Armstrong V.W., Streit F., Weber L., Tonshoff B., *Immunosuppressive drug monitoring of sirolimus and cyclosporine in pediatric patients. Clinical Biochem. 2004;(37), s. 424-428*

3.3.2 Makrolidowe leki immunosupresyjne

Ewerolimus, sirolimus, takrolimus podobnie jak cyklosporyna charakteryzują się słabą i zmienną dostępnością biologiczną po podaniu doustnym zarówno u dorosłych, jak i u pacjentów pediatrycznych. Jest to związane ze słabym wchłanianiem z przewodu pokarmowego, działaniem glikoproteiny P w enterocytach oraz intensywnym metabolizmem wątrobowym. Charakteryzują się dużą objętością dystrybucji. W dużym stopniu wiążą się z białkami osocza. U dzieci po przeszczepieniu wątroby objętość dystrybucji może być około 1,8 razy większa niż u dorosłych. Wynikać to może ze zmniejszonego stężenia białek krwi, mniejszego powinowactwa leków do białek oraz mniejszej przepuszczalności błon erytrocytów. U dzieci klirens makrolidowych leków immunosupresyjnych (CL/F) jest większy niż u osób dorosłych i nie jest liniową funkcją masy i powierzchni ciała dziecka.⁴⁷

3.3.2.1 Takrolimus

Takrolimus (TAC), tak jak cyklosporyna, należy do grupy inhibitorów kalcyneuryny. Stosowany jest w celu zapobiegania oraz leczenia odrzucenia przeszczepionego narządu. W praktyce klinicznej, pozarejestracyjnie TAC jest również powszechnie stosowany w leczeniu zespołu nerczycowego u dzieci (*nephrotic syndrome, NS*).⁴⁸

Takrolimus wchłania się głównie w jelicie cienkim, ale po podaniu doustnym wchłanianie jest niepełne i zależy od różnic między- oraz wewnątrzosobniczych. Na biodostępność znaczący wpływ ma przyjmowany pokarm. Najwyższe wchłanianie występuje na czczo, natomiast posiłki bogate w tłuszcze i węglowodany zmniejszają średnią powierzchnię pod krzywą AUC oraz maksymalne stężenie we krwi. Takrolimus ulega redystrybucji do erytrocytów. Dlatego też stężenie leku w pełnej krwi jest 10-30 razy większe niż w osoczu. W 99% wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami, białkiem ostrej fazy oraz α_1 -kwaśną glikoproteiną (AAG). Takrolimus jest intensywnie metabolizowany w wątrobie przez CYP3A5 i CYP3A4. Jest substratem dla ludzkiej glikoproteiny P (ABCB1). Wydalany jest głównie z żółcią. U dzieci zalecane C_0 bezpośrednio po przeszczepieniu narządu wynosi 10-20

⁴⁷ Oellerich M, Armstrong VW, Streit F, Weber L, Tonshoff B. Immunosuppressive drug monitoring of sirolimus and cyclosporine in pediatric patients. *Clinical Biochem.* 2004;(37):424-428

⁴⁸ Guo-Xiang H., Xin H., Dong-Feng Z., Yi Z., Hai-Yan S., Yan L., Jacqz-Aigrain E., Wei Z., Population pharmacokinetics of tacrolimus in children with nephrotic syndrome. *Br J Clin Pharmacol.*, Aug 2018, 84(8):1748-1756

ng/ml, natomiast w przypadku zespołu nerczykowego 5-10 ng/ml. Okres półtrwania takrolimusu u dzieci i młodzieży wynosi około 9 godz. i jest znacznie krótszy niż u dzieci po przeszczepie nerki (około 24 h).⁴⁹

3.3.2.2 Ewerolimus

Po doustnym podaniu ewerolimusu maksymalne stężenie jest osiągnięte po 1–2 godzinach. Przyjmowanie leku z wysokotłuszczowym posiłkiem zmniejsza ogólnoustrojową ekspozycję, zmniejsza pole powierzchni pod krzywą stężenie - czas AUC o 16-22% oraz maksymalne stężenie w pełnej krwi o około 60%. Wiąże się z białkami osocza w 74%. Jest metabolizowany przez enzymy wchodzące w skład cytochromu P450 (izoenzym CYP3A4) oraz glikoproteiny (PgP).⁵⁰

Leki będące inhibitorami oraz induktorami CYP3A4 wpływają na stężenie ewerolimusu w osoczu. Ulega w znacznym stopniu efektowi pierwszego przejścia w komórkach ścian przewodu pokarmowego. Zidentyfikowano sześć metabolitów ewerolimusu wykazujących słabą aktywność farmakologiczną. Biologiczny okres półtrwania wynosi około 30 godzin u dorosłych.⁵¹

Zalecany zakres stężeń terapeutycznych ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z cyklosporyną i prednizolonem, oznaczanych we krwi pełnej powinien wynosić $C_0 = 3-15$ ng/ml.⁵²

3.3.2.3 Sirolimus (Rapamycyna)

Kolejnym lekiem należącym do makrolidowych leków immunosupresyjnych jest sirolimus. Sirolimus po połączeniu z immunofiliną FKBP-12 tworzy kompleks sirolimus-FKBP-12, który wiąże się z białkiem TOR (*target of rapamycin*), które zawiera domenę kinazy fosfatydyloinozytolu-3 i odgrywa ważną rolę w transdukcji sygnału z receptora dla IL-2. Efektem połączenia jest zahamowanie proliferacji limfocytów B i T.⁵³

⁴⁹ Guo-Xiang H., Lin-Lin S., Dong-Feng Z., Le-Qun S., Jacqz-Aigrain E., Wei Z., Off-label use of tacrolimus in children with glomerular disease: Effectiveness, safety and pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*, 2020 Feb;86(2):274-284. doi: 10.1111/bcp.14174. Epub 2020 Jan 14.

⁵⁰ [Ewerolimus - Medycyna Praktyczna \(mp.pl\)](#)

⁵¹ Marcia L. Buck., Everolimus Use in Children with Tuberous Sclerosis Complex., *Pediatric Pharmacotherapy* 2019., Volume 20., 2,

⁵² Szymura-Oleksiak J., Cios A., Gonciarz A., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi u dzieci.*, *Pediatr Dypl.* 2013;17(1):64-70

⁵³ Mutschler E., Geisslinger G., Menzel S., Ruth P., Schmidtko A., *Farmakologia z elementami toksykologii. Tom II. MedPharm* 2020, Red. Pawlak D., Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. s. 586

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone na grupie dorosłych pacjentów po przeszczepie nerki wykazują, że sirolimus szybko wchłania się z przewodu pokarmowego ($t_{max}=1-2$ godz.). Charakteryzuje się niską dostępnością ogólnoustrojową ($F=14\%$), dużą pozorną objętością dystrybucji (ok. 1,7 l/kg), wydłużonym końcowym okresem półtrwania (ok. 62 godz.) oraz dużą zmiennością wewnątrz- i międzypersonalną po podaniu doustnym. Ze względu na duże zmienności wewnątrz- i międzypersonalne dostosowanie dawki do stanu klinicznego pacjenta powinno być oparte na więcej niż jednym pomiarze⁵⁴.

U pacjentów po przeszczepie nerki zaleca się monitorowanie stężenia C_0 sirolimusu stosowanego w skojarzeniu z innymi lekami. Stężenie C_0 podczas jednoczesnego stosowania sirolimusu z kwasem mykofenolowym powinno wynosić 5-10 ng/ml, natomiast w przypadku terapii skojarzonej z cyklosporyną i glikokortykosteroidami 4-12 ng/ml.⁵⁵

3.4 Leki przeciwartmyczne

Leki przeciwartmyczne są substancjami stosowanymi w celu unormowania nieprawidłowej akcji serca. W zależności od rodzaju zaburzeń pracy serca, zastosowane leki mogą zmniejszać lub zwiększać częstość uderzeń, hamować wytwarzanie pobudzeń ektopowych i zmniejszać lub zwiększać prędkość przewodzenia impulsów we włóknach.⁵⁶

Leki tej grupy są klasyfikowane na podstawie wykazywanych właściwości modyfikowania procesów elektrofizjologicznych w komórkach oraz we włóknach bodźcoprzewodzących serca.⁵⁷

Leki przeciwartmiczne należą do różnych grup chemicznych. Charakteryzują się one wąskim zakresem stężeń terapeutycznych.

⁵⁴ MacDonald A., Scarola J., Burke J.T., Zimmerman J.J., *Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. Clinical Therapeutics*, 2000;22 Suppl B:B101-121.

⁵⁵ Szymura-Oleksiak J., Cios A., Gonciarz A., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi u dzieci., Pediatr Dypl.* 2013;17(1):64-70

⁵⁶ Mutschler E., Geisslinger G., Menzel S., Ruth P., Schmidtko A., *Farmakologia z elementami toksykologii. Tom II. MedPharm 2020, Red. Pawlak D., Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. s. 346*

⁵⁷ Janiec W., Krupińska J., *Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999, s. 372*

Część leków antyarytmicznych pierwszej klasy (chinidyna, dyzopiramid, flekainid, lidokaina, meksyletyna, prokainamid, propafenon) są metabolizowane przez CYP2D6. Polimorfizm genetyczny wspomnianego izoenzymu oraz zmiany w farmakokinetyce leków mogą być źródłem międzyosobniczych zmian stężenia tych substancji we krwi. Stereoselektywna farmakokinetyka leków stosowanych w postaci racematów (meksyletyna, dyzopiramid, flekainid, propafenon) może stwarzać trudności w interpretacji oznaczonych stężeń, a także zależności stężenie-efekt terapeutyczny. Na ocenę stężeń leków we krwi ma również wpływ obecność aktywnych metabolitów. Przykładem może być prokainamid i jego aktywny metabolit N-acetyloprokainamid. U wolnych acetylatorów powstaje w ilości 16-20% podanej dawki, u szybkich acetylatorów nawet do 30%. Dlatego w przypadku tego leku wskazane jest monitorowanie stężenia leku jak i jego metabolitu.⁵⁸

Zakres stężeń terapeutycznych prokainamidu wynosi 4-8 µg/ml, w około 70% wydalany jest przez nerki. Objętość dystrybucji prokainamidu wynosi 2 l/kg. Okres półtrwania to około 3 godziny, a jego aktywnego metabolitu - 6 godzin. Po doustnym podaniu dostępność biologiczna wynosi około 85%. Ze względu na krótki okres półtrwania zaleca się podawanie prokainamidu w doustnych postaciach o przedłużonym uwalnianiu.⁵⁹

Lidokaina jest lekiem przeciwarrytmicznym o wąskim indeksie terapeutycznym mieszczącym się w przedziale 1-5 µg/ml. Po podaniu doustnym dostępność biologiczna jest niska - wynosi ok. 40%. Jest to spowodowane wysokim współczynnikiem ekstrakcji, a klirens skorelowany z wątrobowym przepływem krwi. Ze względu na małą dostępność biologiczną lidokaina stosowana jest wyłącznie w postaci dożylniej. Podana w postaci iniekcji podlega szybkiej dystrybucji do tkanek. Objętość kompartmentu centralnego wynosi 0,5 l/kg i ulega zmianom przy chorobach serca i wątroby. Wynosi 0,3 l/kg u pacjentów z niewydolnością serca i 0,6 l/kg z marskością wątroby. Średni okres biologicznego półtrwania wynosi 1,7 godziny.⁶⁰

⁵⁸ Szymura-Oleksiak J., Szafarz M., Walczak M., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi., Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.*

⁵⁹ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G, Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne, MedPharm Polska 2013, s. 286-287*

⁶⁰ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G, Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne, MedPharm Polska 2013, s. 286-287*

Zakres stężeń chinidyny w osoczu wynosi 1-4 µg/ml. Objętość kompartmentu centralnego wynosi 1 l/kg. Okres półtrwania dla fazy szybkiej dystrybucji wynosi 5-10 minut. W stanie stacjonarnym całkowita objętość dystrybucji wynosi 2,7 l/kg i podobnie jak w przypadku lidokainy ulega zmianom przy chorobach serca i wątroby. U pacjentów z niewydolnością serca zmniejsza się, natomiast u pacjentów z marskością wątroby zwiększa i wynosi odpowiednio 1,8 l/kg i 3,8 l/kg. Dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 70%.⁶¹

3.5 Inne leki

3.5.1 Chloramfenikol (Detreomycyna)

Chloramfenikol jest antybiotykiem o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego. Stosowany przy bakteryjnym zapaleniu opon mózgowych, chorobach wywołanych przez riketsje oraz w infekcjach bakteriami beztlenowymi opornymi na ampicylinę. Ze względu na działania niepożądane (zespół szarego dziecka, anemia aplastyczna) jest rzadko stosowany. Używany w postaciach doustnych oraz pozajelitowych.⁶²

Doustnie chloramfenikol podawany jest w postaci palmitynianu chloramfenikolu. W wyniku przemian metabolicznych zachodzących w organizmie jest przekształcany do aktywnej formy. U niemowląt dostępność biologiczna palmitynianu chloramfenikolu wynosi 25 - 60%. Pozajelitowo stosowany jest w postaci półbursztynianu, który w organizmie ulega hydrolizie. Szybkość hydrolizy jest zależna od wieku pacjenta, a u noworodków proces ten jest wydłużony. Niezmieniona sól półbursztynianu może być eliminowana przez nerki, co może prowadzić do zmniejszenia jego dostępności biologicznej. W przypadku wcześniaków mimo, że proces hydrolizy jest wolniejszy, dostępność chloramfenikolu jest większa niż u dzieci, ponieważ wydalanie z moczem jest wolniejsze. Wynika to z niewykształcenia u wcześniaków mechanizmów wydalania. Ze względu na zmniejszony proces glukuronidacji w porównaniu ze starszymi dziećmi eliminacja chloramfenikolu u noworodków jest wydłużona (odpowiednio 9 i 27 godzin).⁶³

⁶¹ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G, Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne*, MedPharm Polska 2013, s. 289

⁶² Ismail R., Teh L.K., Choo E.K., *Chloramphenicol in children: dose, plasma levels and clinical effects.*, *Annals of Tropical Paediatrics*. 1998, 18, 123-128

⁶³ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G, Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne*, MedPharm Polska 2013, s. 238-239

3.5.2 Digoksyna

Wskazaniem do stosowania glikozydów nasercowych jest średnio ciężka i ciężka niewydolność mięśnia sercowego, tachykardie, trzepotanie lub migotanie przedsionków, ale także napadowe trzepotanie lub migotanie przedsionków⁶⁴.

Digoksyna charakteryzuje się wąskim zakresem terapeutycznym, a pożądane stężenie w osoczu wynosi 0,8-2,0 ng/ml. W zależności od podanej postaci leku dostępność biologiczna wynosi od 70 do 100%. Objętość dystrybucji digoksyny, ze względu na znaczny stopień wiązania leku w tkankach u pacjentów z prawidłową funkcją nerek, jest bardzo duża i wynosi około 7,3 l/kg. Zmiana objętości dystrybucji zależy od funkcji nerek.⁶⁵

Digoksyna charakteryzuje się długim okresem półtrwania wynoszącym około 40 godzin, w 80% wydalana jest przez nerki (filtracja kłębuszkowa, aktywna sekrecja kanalikowa), w 20% z kałem (koniugaty powstałe w wyniku metabolizmu pod wpływem enzymów wytwarzanych przez bakterie jelitowe są rozkładane do wolnych glikozydów, które wchłaniają się ponownie do krążenia, co wyjaśnia długi czas działania leku).⁶⁶

Aktywność farmakologiczna digoksyny związana jest ze stężeniem jonów potasowych, dlatego też stany patologiczne, jak hipokaliemia, hipomagnezemia czy niedoczynność tarczycy, w znaczny stopniu zwiększają ryzyko wystąpienia objawów toksycznych, nawet w zakresie stężeń terapeutycznych⁶⁷.

Wśród czynników kwalifikujących digoksynę do monitorowania stężeń we krwi u dzieci można zaliczyć: wąski indeks terapeutyczny, śmiertelne powikłania po stosowaniu preparatów naparstnicy, liczne interakcje digoksyny z innymi lekami, występowanie istotnej korelacji między stężeniem digoksyny we krwi, a stężeniem w mięśniu sercowym i działaniem leku, zmienność farmakokinetyki tego leku w

⁶⁴ Mutschler E., Geisslinger G., Menzel S., Ruth P., Schmidtko A., *Farmakologia z elementami toksykologii. Tom II. MedPharm 2020, Red. Pawlak D., Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. s. 341*

⁶⁵ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G, Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne, MedPharm Polska 2013, s. 282*

⁶⁶ Mutschler E., Geisslinger G., Menzel S., Ruth P., Schmidtko A., *Farmakologia z elementami toksykologii. Tom II. MedPharm 2020, Red. Pawlak D., Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. s. 340*

⁶⁷ Szymura-Oleksiak J., Szafarz M., Walczak M., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi., Zakład Farmakokinetyki i Farmacji Fizycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie.*

zależności od stanu klinicznego chorego oraz trudności w ocenie przedawkowania leku.⁶⁸

3.5.3 Metotreksat (MTX)

Metotreksat jest lekiem należącym do grupy antagonistów kwasu foliowego, który u dzieci stosuje się głównie w leczeniu ostrych białaczek jako lek cytostatyczny. W mniejszych dawkach stosowany jest w chorobach z autoimmunoagresji w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz ciężkiej łuszczycy odpornej na inne leki. W bardzo dużych dawkach wykorzystuje się go do leczenia mięsaka kości. Dokanałowo jest podawany jako zabezpieczenie przed przerzutami komórek nowotworowych chłoniaka mózgu. MTX jest bardzo toksycznym lekiem. Do działań niepożądanych można zaliczyć brak łaknienia, nudności, owrzodzenia i stany zapalne jamy ustnej i gardła, niedokrwistość makrocytarną, agranulocytozę, skazę krwotoczną i wypadanie włosów^{69 70}.

Metotreksat ma złożoną farmakokinetykę. Dawki mniejsze niż 30 mg/m² dobrze wchłaniają się po podaniu doustnym. Wraz ze wzrostem dawki dostępność biologiczna leku zmniejsza się. Całkowita objętość dystrybucji wynosi 0,7 l/kg. U pacjentów z płynem w trzeciej przestrzeni (TSF, *ang. third space fluids*) objętość dystrybucji wzrasta, co wydłuża okres półtrwania. Metotreksat wydalany jest głównie przez nerki. Nefrotoksyczność wynika z odkładania się w nerkach trudno rozpuszczalnych złogów jego metabolitu 7-hydroksymetotreksatu⁷¹.

Wskazaniem do stosowania TDM podczas farmakoterapii metotreksatem u dzieci jest leczenie dużymi dawkami z jednoczesnym podawaniem folinianu wapnia jako antidotum, niewydolność nerek, niewydolność wątroby, obecność płynów w trzeciej przestrzeni (wodobrzusze, obrzęki), stosowanie innych leków (fenytoina, antybiotyki aminoglikozydowe) zwiększających jego toksyczność. Nasilenie objawów toksycznych ściśle koreluje ze stężeniem leku w osoczu oraz czasem ekspozycji. Podawanie folinianu wapnia (leukoworyny) w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych powinno być włączone, gdy stężenie metotreksatu po 24, 48

⁶⁸ Szymura-Oleksiak J., Cios A., Gonciarz A., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi u dzieci.*, *Pediatr Dypl.* 2013;17(1):64-70

⁶⁹ Danysz A., Buczek W., *Kompendium Farmakologii i Farmakoterapii.*, ELSEVIER URBAN & PARTNER, Wrocław, s. 486

⁷⁰ Mutschler E., Geisslinger G., Menzel S., Ruth P., Schmidtke A., *Farmakologia z elementami toksykologii. Tom II.* MedPharm 2020, Red. Pawlak D., Sienkiewicz-Oleszkiewicz B. s. 537

⁷¹ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G., Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne*, MedPharm Polska 2013, s. 290

i 72 h od momentu rozpoczęcia wlewu przekracza odpowiednio wartości 5, 0,5 i 0,05 $\mu\text{mol/l}$ ⁷².

Leukoworyna powinna być podawana przez 108 godz. jeśli stężenie metotreksatu $> 0,1 \mu\text{mol/l}$ ⁷³.

3.5.4 Teofilina

Teofilina jest lekiem stosowanym w stanach spastycznych oskrzeli towarzyszących astmie, przewlekłym nieżycie oskrzeli oraz samoistnej rozedmie płuc. Charakteryzuje się wąskim zakresem terapeutycznym, który mieści się w przedziale od 10 do 20 $\mu\text{g/ml}$.⁷⁴

Dostępnych jest wiele materiałów dokumentujących korelację między stężeniem teofiliny w osoczu, a działaniem leczniczym i toksycznym. Biologiczny okres półtrwania zmienia się w zależności od wieku, nawet w obrębie dziecięcej grupy populacyjnej. Na podstawie oznaczeń stężenia teofiliny w osoczu stwierdzono, że przy dobrej zależności między dawką aminofiliny, a jej stężeniem w osoczu, aby osiągnąć wystarczające, terapeutyczne stężenia, należy wyższe dawki podawać młodszym dzieciom, niższe natomiast dorosłym. Zakres terapeutyczny teofiliny po ukończeniu wieku noworodkowego powinien wynosić 7-15 mg/l . Dla osiągnięcia wspomnianego stężenia, należy podawać dzieciom w wieku 1-4 lat trzy razy na dobę dawkę 6 mg/kg m.c. , dzieciom w wieku szkolnym (5-12 lat) trzy razy na dobę dawkę 5,5 mg/kg m.c. , natomiast u pacjentów w wieku powyżej 50 lat trzy razy na dobę 3–3,5 mg/kg m.c. Pierwsza dawka teofiliny jest wyższa i powinna wynosić odpowiednio 6–7 mg/kg m.c. , 6–6,5 mg/kg m.c. , 4 mg/kg m.c. ⁷⁵.

⁷² Szymura-Oleksiak J., Cios A., Gonciarz A., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi u dzieci.*, *Pediatr Dypl.* 2013;17(1):64-70

⁷³ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G., Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetika. Podstawy i znaczenie praktyczne*, *MedPharm Polska* 2013, s. 291

⁷⁴ Derendorf H., Gramatte T., Schafer H.G., Staab A., red. Wyska E., *Farmakokinetika. Podstawy i znaczenie praktyczne*, *MedPharm Polska* 2013, s. 284

⁷⁵ Bauer P., Windorfer A., Alterthum K., Müller G., *Theophyllin-Serumkonzentrationen bei Aminophyllin-Therapie im Kindesalter.*, *Dtsch Med Wochenschr* 1982; 107(37): 1384-1387

Lek	Stężenie terapeutyczne w osoczu (µg/ml)	Stężenie toksyczne w osoczu (µg/ml)	Odsetek wchłoniętej dawki doustnej	Biologiczny okres półtrwania (h)				Odsetek wiązania leku z białkami osocza	Objętość dystrybucji (l/kg)
				Noworodki	Niemowlęta	Dzieci	Dorośli		
Antybiotyki aminoglikozydowe									
Amikacyna	15-25	$C_{max} > 30$ $C_{min} > 5$	Nie wchłania się	Różny			2-3	10	0,05-0,7
Gentamycyna	5-10	$C_{max} > 12$ $C_{min} > 2$	Nie wchłania się			2-3	2-3	0-30	0,07-0,7
Tobramycyna	5-10	$C_{max} > 12$ $C_{min} > 2$	Nie wchłania się		14,4-57,7	1-10	2-3	0-10	0,22
Antybiotyki glikopeptydowe									
Wankomycyna	30-40	$C_{max} > 50$ $C_{min} > 20$	Nie wchłania się	6-10		2-6	3-11	40-50	0,6-0,8
Leki przeciwpadaczkowe									
Etosuksymid	40-100	> 100	100			30-50	40-60	0	0,7-0,9
Fenobarbital	15-40	> 40	80-100	67-99	40-70	40-70	50-120	45-60	0,7-1,2
Fenytoina	5-20	> 20	90	17-60	75±64,5	12-22	18-30	87-93	0,5-0,8
Karbamazepina	4-12	> 12	70-80	8-28		5-30	5-30	65-83	08-1,9
Kwas walproinowy	50-150	> 150	85-100			6-15	8-15	90-95	0,15-0,4
Prymidon	5-12	> 12	80-90			10-12	10-12	0-20	0,6-1,0
Leki immunosupresyjne									
Cyklosporyna	1000 (0-6 m.ż.) 800 (7-12 m.ż.) 600 (>12 m.ż.)	> 1000 > 800 > 600	20-50				14-27	97-98	1,8-13,8
Ewerolimus	3-15 ng/ml	> 15 ng/ml	16				19,7±5,4	73,8±3,6	
Sirolimus (Rapamycyna)	4-12 ng/ml 12-20 ng/ml 6-8 ng/ml 5-10 ng/ml	> 12 ng/ml > 20 ng/ml > 8 ng/ml > 10 ng/ml	14 (roztwór) 27 (tabletki)				35-95		5,6-16,7
Takrolimus	7-20 ng/ml (< 3 tyg.) 5-15 ng/ml (> 3 tyg.)	> 20 ng/ml > 15 ng/ml	4-93				4-41	~72	5-65 (osocze) 0,5-1,4 (krew)
Leki przeciwartmyczne									
Chinidyna	2-5	> 5	40-98				4-7	80-90	3±0,25
Dyzopiramid	2-5	> 5	80				5-6	10-80	0,8
Lidokaina	1,5-5,0	> 5,0					1-2	60-80	1,7
Prokainamid	4-10	> 10	70-95				2-4	15	1,7-2,4
Propranolol	0,05-0,1	Różnie	90				2-6	85-96	2,0-6,4
Inne leki									
Digoksylna	0,8-2,0 ng/ml	> 2,4 ng/ml	50-93	8-15	15-22	2,4-3,4	1,5-5	60-80	0,6
Metotreksat	W zależności od schematu dawkowania	24h > 5 µmol/l 48 h > 0,5 µmol/l 72 h 0,05 µmol/l	Różny			Różny	Różny	50-70	0,75
Teofilina	10-20	> 20	95-100	24-30	14,4-57,7		3,6-12	55-65	0,3-0,7

Tabela 4. Porównanie parametrów farmakokinetycznych leków objętych TDM z uwzględnieniem wieku pacjenta.⁷⁶

⁷⁶ Szymura-Oleksiak J., Cios A., Gonciarz A., *Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi u dzieci., Pediatr Dypl. 2013;17(1):64-70*

4. Podsumowanie

Przedstawione powyżej różnice w ontogenezie oraz farmakokinetyce leków w różnych okresach dorastania i dojrzewania organizmów stwarzają trudności z ustaleniem odpowiedniego dawkowania leków u pacjentów na poszczególnych etapach życia. Nieznajomość zmian może prowadzić do sytuacji, w których pomimo podawania leków proces farmakoterapii będzie nieskuteczny, bądź będą występowały działania niepożądane zagrażające zdrowiu czy nawet życiu pacjenta. Poznanie różnic jest niezwykle istotne przy lekach o wąskim indeksie terapeutycznym. Dlatego też, dla substancji tych zaleca się stosowanie terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi. TDM umożliwi dobranie odpowiednich dawek leków na podstawie pomiaru ich stężenia we krwi. Oznaczenie stężeń leków umożliwi opracowanie odpowiednich algorytmów dawkowania, które zapewnią z jednej strony bezpieczeństwo, z drugiej natomiast skuteczność każdej indywidualnej farmakoterapii.