

# Dawkowanie leków w szczególnych sytuacjach

Jeffrey L. Wagner, PharmD, Carlton K.K. Lee, PharmD, MPH

3

DAWKOWANIE LEKÓW W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH

## I OGÓLNE ZASADY DAWKOWANIA LEKÓW W PEDIATRII

### A. OBLICZANIE MASY CIAŁA

Najczęstszym sposobem dawkowania leków w pediatrii jest określenie dawki leku w przeliczeniu na masę ciała dziecka (mg/kg). Przeliczenie masy w funtach (lb) na kilogramy (kg):

$$\text{Masa (kg)} = \text{Masa (lb)} / 2,2$$

### B. OBLICZANIE POWIERZCHNI CIAŁA

Niektóre leki (np. acyklowir i kotrimoksazol [oraz np. kaspofungina – lek przeciwgrzybiczy – przyp. red. n.]) wymagają dawkowania w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Uważa się, że leki, które gromadzą się w płynie zewnątrzkomórkowym, powinny być dawkiowane w przeliczeniu na powierzchnię ciała, która lepiej od masy ciała odzwierciedla ilość płynu zewnątrzkomórkowego i całkowitą ilość wody w organizmie. U dzieci można zastosować poniższy nomogram lub wzór Mostellera.

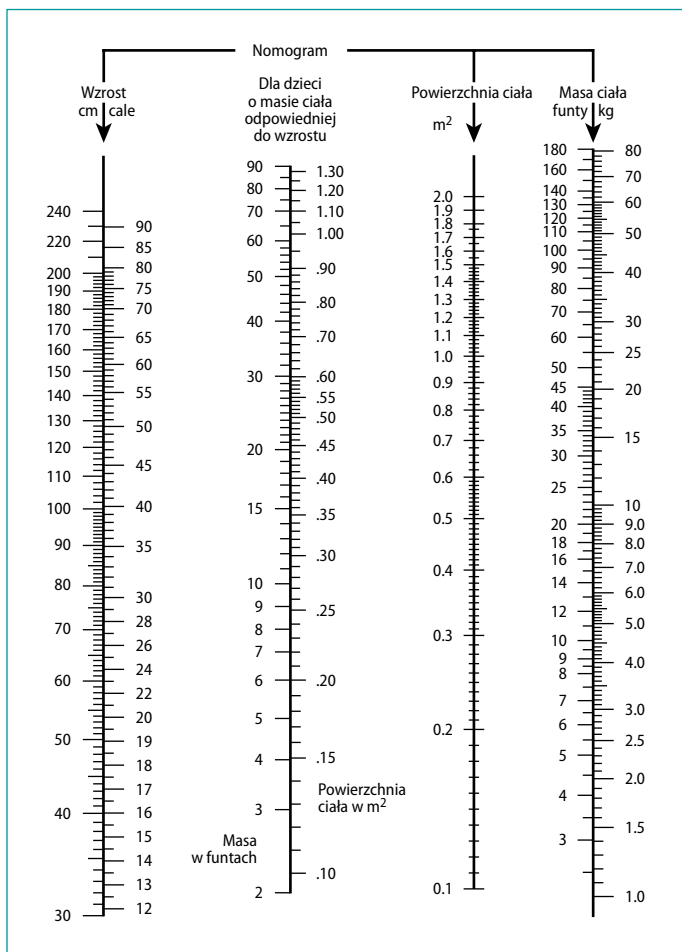
#### 1. Nomogram

Powierzchnię ciała określa się za pomocą linii prostej łączącej wzrost i masę ciała pacjenta na odpowiednich osiach. Punkt przecięcia prostej z osią powierzchni ciała (PC) oznacza wartość powierzchni ciała. Jeśli masa ciała pacjenta jest w przybliżeniu odpowiednia do wzrostu, powierzchnię ciała można określić, posługując się samą masą ciała, tak jak to przedstawiono na osi drugiej (ryc. 3-1).

#### 2. Wzór Mostellera\*

$$\text{PC (m}^2\text{)} = \sqrt{\text{wzrost (cm)} \times \text{masa (kg)} / 3600}$$

\* Równanie pochodzi z: R.D. Mosteller: *Simplified calculation of body surface area*. N Engl J Med 1987;317(17):1098.



RYC. 3-1

Określanie powierzchni ciała: kalkulator kieszonkowy versus nomogram.

(Dane z G.I. Brias, B.J. Bailey: *Surface area estimation: pocket calculator v nomogram*.

Arch Dis Child 1994; 70:246–247).

## II DAWKOWANIE ZWIĄZANE Z DOJRZAŁOŚCIĄ (FARMAKOLOGIA ROZWOJOWA)

TABELA 3-1

## PARAMETRY FIZJOLOGICZNE ZALEŻNE OD WIEKU WPŁYWAJĄCE NA FARMAKOKINETYKĘ LEKÓW U DZIECI

| Parametr fizjologiczny wpływający na farmakokinetykę leku     | Wiek, w którym osiągnany jest taki poziom, jak u dorosłych | Parametr fizjologiczny w porównaniu z dorosłymi   | Efekt farmakokinetyczny  | Przykładowy lek                          |
|---|--|---|--|--|
| <b>WCHŁANIANIE</b>  |  |   |  |  |
| pH w przewodzie pokarmowym                                    | 3 mies.  | ↑ pH w żołądku (mniejsze wydzielanie kwasu)   | ↑ biodostępności leków zasadowych<br>↓ biodostępności leków kwasowych                  | Penicylina                               |
| Motoryka przewodu pokarmowego                                 | 6–8 mies.  | ↓ motoryki żołądka i jelit (czas opróżnienia żołądka bezpośrednio po urodzeniu 6–8 godz.) | Nieprzewidywalna biodostępność i wydłużenie czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego |  |
| Wytwarzanie enzymów i innych związków w przewodzie pokarmowym | ~ 1 r.ż.   | ↓ kwasów żółciowych i enzymów trzustkowych  | ↓ biodostępności leków rozpuszczalnych w tłuszczach                                    |  |
| Podawanie leków domięśniowo                                   | ?  | ↓ perfuzji  |  |  |
| Stosowanie leków miejscowo na skórze                          | Miesiąc  | ↑ wchłaniania   | ↑ wchłaniania  | Lindan z powodu długiego przeciwwskazany |
| <b>DYSTRYBUCJA</b>  |  |   |  |  |
| % wody w organizmie   | ~ 12 lat   | ↑ całkowita ilość wody  |  | Aminoglikozydy                           |
|   |  | ↑ ilość płynów w przestrzeni zwnątrzkomórkowej, gwałtowne zmiany w 1 r.ż.                 | ↑ objętość dystrybucji leków rozpuszczalnych w wodzie                                  |  |
| % tłuszczu  | ~ 17 lat   | Noworodek urodzony o czasie 12–16%;<br>↑ w wieku 5–10 lat, potem ↓                        |  |  |

## DAWKOWANIE LEKÓW W SZCZEGÓLNYCH SYTUACJACH

TABELA 3-1

## PARAMETRY FIZJOLOGICZNE ZALEŻNE OD WIEKU WPŁYWAJĄCE NA FARMAKOKINETYKĘ LEKÓW U DZIECI – CD.

| Parametr fizjologiczny wpływający na farmakokinetykę leku | Wiek, w którym osiągnany jest taki poziom, jak u dorosłych   | Parametr fizjologiczny w porównaniu z dorosłymi                 | Efekt farmakokinetyczny   | Przykładowy lek              |
|---|--|---|---|------------------------------|
| Białka w osoczu   | Stopniowe zmiany w pierwszym roku życia  | ↓ białko całkowite, albuminy i $\alpha$ -1-kwasne glikoproteiny | ↑ objętość dystrybucji i stężenie wolnego leku w przypadku leków wiążących się z białkami osocza                    | Nafcylicyna, ampicylicyna    |
| Bariera krew-mózg   | Stopniowe zmiany w pierwszym roku życia  | ↑ bilirubina niezwiązana i wolne kwasy tłuszczowe               | Ryzyko wypierania bilirubiny z jej połączeń w przypadku leków, które w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza | Sulfametoksazol, ceftriakson |
| Bariera krew-mózg   | ?  | Niedojrzała bariera z powodu niepełnej mielinizacji             | ↑ penetracja do OUN   | Aminoglikozydy               |
| <b>METABOLIZM</b>   |  |   |   |                              |
| Enzymy cytochromu P-450                                   |  |   |   |                              |
| Izofорма 1A2  | 4 mies.; może przekroczyć poziom dorosłych, w okresie dojrzewania spada do poziomu dorosłych             | Niższa przy urodzeniu   | Zmienione usuwanie leku, zależne od stopnia dojrzałości   |                              |
| Izofорма 2C9*   | 6 mies.; w wieku 3–10 lat przekracza poziom dorosłych, po okresie dojrzewania spada do poziomu dorosłych | Niższa przy urodzeniu   | Zmienione usuwanie leku, zależne od stopnia dojrzałości   |                              |
| Izofорма 2C19*  | ~ 2 lata   | Niższa przy urodzeniu   | Zmienione usuwanie leku, zależne od stopnia dojrzałości   | Worykonazol                  |

|                           |   |   |   |
|---------------------------|---|---|---|
| Izoforma 2D6*             | Niższa przy urodzeniu; 20% poziomu dorosłych <1 mies. życia     | 3–5 lat   | Zmienne usuwanie leku, zależne od stopnia dojrzałości                             |
| Izoforma 2E1              | Niższa przy urodzeniu   | ?   | Zmienne usuwanie leku, zależne od stopnia dojrzałości                             |
| Izoforma 3A4 <sup>#</sup> | Niższa przy urodzeniu; 30–40% poziomu dorosłych w 1 mies. życia | 6 mies.; w wieku 1–4 mies. może przekroczyć poziom dorosłych, po okresie dojrzewania spada do poziomu dorosłych | Erytromycyna, inhibitory proteazy   |
| Glukuronizacja            | Niższa przy urodzeniu   | 6–24 mies. w zależności od izoformy   | ↓ sprzężanie z glukuronianem  |
| Siarkowanie*              | Poziom jak u dorosłych  |   |   |
| N-acetylotransferaza      | Niższa  | 4 lata  | Zmienne usuwanie leku, zależne od stopnia dojrzałości i polimorfizmu genetycznego |
| <b>ELIMINACJA</b>         |   |   |   |
| Filtracja kłębkowa        | ↓ czynność kłębków  | ~ 6 mies.   | ↑ czas biologicznego półtrwania   |
| Wydzielanie kanalikowe    | ↓ czynność kanalików  | ~ 6 mies.   | ↑ czas biologicznego półtrwania   |
|                           | ↑ zwiększony, ↓ zmniejszony, ? niezny.                          |   |   |

\* Przy ocenie całkowitego efektu końcowego należy uwzględnić polimorfizm farmakogenetyczny.

<sup>#</sup> Współdziała z transporterami (np. MDR-1 lub glikoproteiną P).

Modyfikacja na podstawie: R.L. Misap, M.R. Hill, S.L. Szelfer: *Special pharmacokinetic consideration in children*. In: W.E. Evans (ed): *Applied Pharmacokinetic, 3<sup>rd</sup> ed.* W.A. Spokane: *Applied Therapeutics*, 1992; M.J. Blake, L. Castro, S.J. Leeder et al.: *Ontogeny on drug metabolizing enzymes in the neonate*. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2005;10:123–138.