

A gyermekkori farmakoterápia általános vonatkozásai

Dr. Gyurkovits Kálmán c.egy.tanár

***Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház,
Mosdós***

Egyetemi előadás, 2017.szeptember 19, Szeged

A gyermekgyógyászati farmakoterápia helye a tudományok között

- Term.tudományok > Biológia > Orvostudomány > Farmakológia > Klinikai farmakológia > Gyermekgyógyászati farmakoterápia

Mit vizsgál elsősorban?

- A szervezet - Kór okozók - és a Gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat.

GYÓGYSZERHATÁS GYERMEKEKEN

- Az 1950-60-as évek gyógyszerkatasztrófái
- Perinatális időszak, szoptatás
- Különböző fejlődési szakaszok
 - adagolás
 - farmakokinetika
 - farmakodinámia
- Interakciók
- Nem-kívánt gyógyszerhatások
 - dózisfüggő - pl. érzékenység
 - nem dózisfüggő - pl. késleltetett hatás

Külöbségek - pl. a tünet/panasz előfordulás gyakorisági sorrendben:
 GYERMEK: hőem. > lymphadenomegalia > hasi panaszok > köhögés
 FELNŐTT : bőrkiütés > hányinger > fejfájás > mellkasi dyscomfort

Gyógyszerhatásokat tekintve
GYERMEK KB.= FELNŐTT
 például az antibiotikus kezelésben

- hatásmechanizmus
- rezisztencia
- AUC (area under curve)

De a **GYERMEK** $\neq$ **FELNŐTT**

- farmakokinetika
 - farmakodinámia
 - mellékhatások
 - krónikus kezelés következményei
 - és még számos más szempont
- tekintetében!**

Mottó: „*Gyermek $\neq$ Felnőtt!*”

- Gyermkeken - azon belül kortól függően is -, más lehet egy adott betegség megjelenési formája, lezajlása, prognózisa, a gyermek szervezetében eltérő lehet a hatóanyag kinetikája, metabolizmusa, eliminációja, a gyermek másképpen reagálhat a gyógyszer farmakodinámiás hatására, eltérőek lehetnek mind megjelenési formában, mind súlyosságban a gyógyszer okozta nem-kívánt hatások.
- *(Clinical trials in children. The Lancet 2004; 364, 9436: 803-11)*

Gyermek ≠ Felnőtt

Az újszülött, csecsemő és gyermek életkorral összefüggő fiziológiai eltérései:

- Gyógyszerészeti tényezők (adagolásmód);
- Farmakokinetikai tényezők (felszívódás, megoszlás, metabolizmus);
- Farmakodinámiás tényezők (eltérő gyógyszerérzékenység);
- Terápiás és toxikus hatások (a betegségi folyamat és gyógyszer interakciói különlegeseek)

Gyermek ≠ Felnőtt

1. Gyógyszerészeti tényezők

- compliance
- tolerancia
- fájdalom
- nem-kívánt hatások

Gyermek ≠ Felnőtt

2. Farmakokinetikai tényezők

- újszülöttkorban fokozott érzékenység
- bőrön keresztüli bejutás változik
- toxikus hatások fiatal korban erősebben érvényesülnek
- összes víztartalom aránya az életkorral csökken
- szöveti zsír mennyisége és minősége változik
- plazma ferhérjekötése 1 év alatt kisebb
- vér-agy gát permeabilitás újszülöttben fokozott
- metabolizmus az adott kórállapottól függő
- elimináció a vesén keresztüli újszülöttben gyengébb
- farmakodinámiás tényezők genetikailag befolyásoltak

Gyógyszeres kezelés általános szabályai gyermekkorban:

- Specifikus hatású szert ésszerű indikációval;
- **Első a biztonság!**;
- Felszívódás és anyagcsere viszonyok ismerete fontos;
- Vesefunkció és kiválasztás az adagokat befolyásolja;
- Több gyógyszer – több interakció;
- Mindig a kevésbé toxikusát válasszuk;
- Rossz ízű szert ételbe nem keverünk;
- Lehetőleg fájdalmat ne okozzunk.

A gyógyszerdózis legegyszerűbb megállapítása gyermekeken

■ Életkor (év)	Testfelszín <i>felnőttekhez képest (relatív érték)</i>	Felnőttdózis aránya
■ 2/12	2,0	1/6
■ 6/12	1,8	1/5
■ 1	1,6	1/4
■ 3	1,5	1/3
■ 7	1,4	1/2
■ 12	1,2	2/3
■ Felnőtt	1,0	1

Speciális szakterületek a gyermekgyógyászati farmakoterápiában

- Az intrauterin élet
- Perinatológiai időszak
- A szoptató anya gyógyszerelése
- Csecsemőkor – serdülőkor
- Az életkortól függő állapotváltozások, betegség lefolyások, nem-kívánt gyógyszerhatások, családi-, társadalmi- és szociális helyzet és környezeti tényezők.

Az anyának adott gyógyszer foetalis hatását befolyásoló tényezők:

- A gyógyszer sorsa az anyában
- Placentáris transzport és anyagcsere
- Gyógyszerkölsönhatások
- Gyógyszer megoszlása a magzatban
- Szöveti és plazma fehérjéhez való kötődés
- A foetus reakció készsége.

A perinatális farmakológia főbb területei:

- Placentáris transzport
- A foetus gyógyszerakkumulációja
- Az újszülött gyógyszermetabolizmusa
- Meghatározó tényezők:
 - a molekula szerkezete, nagysága, zsíroldékonysága, ionizációja, fehérje kötődése;
 - a placenta vérkeringése, érési folyamatok, aktív transzport.

A gyógyszeres kezelés típusai

- **specifikus**: pl. antibiotikum
- **empirikus**: pl. szteroidok
- **diagnosztikus**: pl. anticholinesterase
- **ex iuvantibus**: pl. antiparaziter th.
- **tüneti**: pl. fájdalomcsillapítók
- **pszichoterápia**: pl. nyugtatók
- **preventív**: pl. vaccinatio
- **szubsztitúció**s: pl. vitaminok
- **placébó**: pl. homeopátia

Toxikus, allergiás és farmakogenetikai hatások elkülönítése:

- Gyógyszeradag, target koncentráció
- A nem-kívánt hatás fellépéséig eltelt idő
- Örökletesség, családi halmozódás
- Gyógyszermetabolizáló enzimműködés
- Máj- és vesefunkciók
- Etnográfiai jellegzetességek
- Experimentális reprodukálhatóság

Általános megállapítások a gyakorlatból

- tünet vagy panasz $\neq$ betegség
- fertőzés $\neq$ antibiotikum
- lehetőségek $>$ eredmények
- elérhetőség $>$ lehetőség
- defenzió $>$ ésszerűség
- nemcsak drága, de árthat is
- risk: benefit $>$ cost: benefit
- Ideális? Lehetséges? Ésszerű?

Egy kis szemantika angolul:

- disease $\neq$ illness
- fever $\neq$ temperature
- symptoms $\neq$ signs
- predisposing factors $\neq$ aetiology
- efficacy $\neq$ effectiveness
- adverse events $\neq$ side effects
- improving $\neq$ healing
- outgrow $\neq$ symptomfree period

ÜZENET A MÚLTBÓL

„A farmakogenetika további feladatai”

Szórády, Szeged 1987.

- farmakogenetikai fenotípus vizsgálatok kiszélesítése;
- szűrővizsgálatok bevezetése;
- atípusos gyógyszermetabolizátorok írásos felvilágosítása;
- **egyetemi oktatás és továbbképzés;**
- tömegkommunikációs eszközök igénybevétele;
- törzskönyvezés előtt a probandok fenotípus meghatározása.

GYERMEKEK

MINT „FARMAKOTERÁPIÁS ÁRVÁK”

- Kutatás → Közlés → Gyakorlati alkalmazás
0 – 5 év 5 – 15 év Gy.gy. <
- Humán fázis (I.), II.? III.± IV.+
- Speciális figyelmeztetés: „Gyermekeknek nem ajánlott”
- Kényszermegoldás: „off-label” alkalmazás

A FEJLŐDÉS ÚTJA

- Törekedni kell arra, hogy több és több felkészült gyermekgyógyász vegyen részt klinikai vizsgálatokban, és hogy egyes gyermekgyógyászati intézményekben kialakuljon az infrastruktúra, amely a vizsgálatok elvégzésének természetesen feltétele.

FARMAKOTERÁPIA TÁRSADALMI CÉL SZOLGÁLATÁBAN

- Beteg gyermekeink, unokáink és születendő dédunokáink jobb, biztonságosabb gyógyszerekkel való ellátása a jövőben csak széles körű szakmai, társadalmi és természetesen ipari összefogással lesz biztosítható.
- *(Borvendég János: Gyógyszereink 2004.)*

SZAKMAI SZABÁLYOZÁSI RENDELETEK Gyermekgyógyászati klin.farm.

- Európa Tanács 2001/20EC irányelve
(KF vizsg. egységes etikai vélemény kialakítása)
tv. szab. hat.idő: 2003, hatályba lépés:
2004.05.01.
- Tv. rend. Eü. Min. 24/2002 (IV.9.)
(gyógyszervizsgálati feltételek meghatározása)
Eü. Min. 35/2005. (VIII.26.)
(vulnerábilis vizsgálati alanyokra vonatkozó
szigorúbb feltételek)

Mikor szolgálja a klin.farm. vizsgálat a gyermekek érdekeit?

(Eü. Min. rend. 35/2005)

A kiskorúakon végzett klinikai vizsgálatok elvégzése vulnerábilis populáción is etikus és (a szponzoron kívül) a résztvevő érdekeit szolgálják. Így:

- a szóban forgó kutatás nélkülözhetetlen a cselekvőképes személyeken végzett klinikai vizsgálatok révén szerzett **adatok validálásához**;
- a kutatás **közvetlen kapcsolatban** van azzal a **klinikai kórképpel**, amelyben a kiskorú/nem cselekvőképes nagykorú szenved;
- semmiféle **anyagi ösztönzés nem alkalmazható**;
- a kockázati küszöbértéket, a **fájdalom mértékét** egyedileg határozzák meg, lehetőség szerint **minimalizálják**, és folyamatosan figyelemmel kísérik;
- a vizsgálati tervet az **ETT KFEB gyermekgyógyász** / pszichiáter szakorvos véleményének birtokában **szakmailag-etikailag támogatja**.

GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLIN. FARM. VIZSGÁLAT NEHÉZSÉGEI

Etikai

- kiskorúság
- korlátozott cselekvőképesség
- (beteg / szülő felvilágosítása)
- felesleges invazív beavatkozások
- placebo alkalmazása
- genetikai vizsgálatok

Tudományos

- korszpecifikus fiziológia és patológia
- objektív mérések hiánya és nehézségei
- pszichés terhek
- változatos prognózis

ELSŐBBSÉGEK A GYERMEKGYÓGYÁSZATI FARMAKOTERÁPIA GYAKORLATÁBAN

- risk : benefit > cost : benefit
- tolerabilitás > hatásosság
- ellenőrzött vizsg. > „off label” felhasználás
- gyakran az empíria > evidencia
- partnerség > kiszolgáltatottság

A JÖVŐ KILÁTÁSAI

- A farmakogenomika tudománya a genomika, mint biológiai rendszertudomány és a gyógyszerbiológia kölcsönösen megtermékenyítő találkozásának terméke. A genomikai adatbázisokat, nagy teljesítőképességű genomikai technológiákat és bioinformatikai eszközrendszert használó tudomány két fő területe: gyógyszerhatékonyság és mellékhatások genomikai valószínűsítése, személyre szabott gyógyszeres terápia kifejlesztése, új gyógyszertargetek felkutatása genomikai alapon.

(Falus András – 2006.)

Gyermekek jövője + vizsgálók védelme =
társadalmi érdek

**A TUDOMÁNY ÉS A KÖZJÓ
SZOLGÁLATÁBAN !**

