

## A GYERMEKKOR KLINIKAI FARMAKOLÓGIAI VONATKOZÁSAI\* SZABÓ ILDIKÓ<sup>1</sup>, LAKNER GÉZA<sup>2</sup>, GACHÁLYI BÉLA<sup>2</sup>

*A cikk keresztmetszetében mutatja be a gyermekgyógyászati klinikai farmakológia különböző vonatkozásait: a gyógyszerek sorsának jellegzetességeit – a farmakokinetikai, farmakodinamikai viszonyok változását az egyes korcsoportokban, a nemkívánatos gyógyszerhatások és -kölcsonhatások problematikáját, a klinikai praxisban kényszerű nem jóváhagyott ("off-label" és "unlicensed") gyógyszerrendelés kérdését, a gyermekgyógyászati gyógyszerformulációkkal szemben támasztott elvárásokat, a terápiás adherencia sajátosságait kiskorúaknál, a gyógyszeradagolás technikai buktatóit, végül a gyermekgyógyászati gyógyszerfejlesztés helyzetét, különös tekintettel az EU vonatkozó jogalkotására.*

### 1. Bevezetés – farmakoepidemiológiai szempontok

A KSH 2005. évi mikrocenzusa alapján hazánk 10 090 330 lakosából 2 208 666 fő tartozik a 0-19 éves korosztályba. Ezen belül 0-4 éves 480 143, 5-9 éves 499 536, 10-14 éves 595 378, 15-19 éves pedig 633 609 személy. A kiskorúak tehát a népesség 22%-át, azaz több, mint egyötödét alkotják. A kiskorúak létszáma, azaz a potenciális „gyermekgyógyászati gyógyszerpiac” mérete már a 15 tagú Európai Unióban a teljes népesség 22%-át, 84 millió főt tett ki – e lélekszám pedig a 2004. májusi bővítéssel abszolút értékében 100 millió főre emelkedett.

Abraham Jacobi (1830-1919), az amerikai gyermekgyógyászat meghatározó személyisége felismerte a gyermekgyógyászati populáció alapvető eltéréseit a felnőtt betegektől, és sürgette az életkorhoz illeszkedő gyógyszeres terápia kialakítását: „A gyermekgyógyászok nem miniatürizált férfiakkal és nőkkel foglalkoznak, csökkentett gyógyszeradagokkal és kisebb testben jelentkező azonos betegségekkel, hanem tevékenységük sajátos, független terjedelemmel és látóhatárokkal rendelkezik.” [10]

Melyek azok a szempontok, amelyek alapján kimondható, hogy a gyermekgyógyászati populáció sajátosság megítélés alá tartozik:

- A népesség számottevő hányadát alkotják az iparilag fejlett országokban, a fejlődő afrikai-ázsiai kontinenseken pedig még jelentősebb korfa-formáló jelenlétük;
- A 0-18 éves kiskorúak élettani-kórtani-gyógyszertani szempontból igen heterogének, gyűjtőfogalomként történő említésük jogi szempontból helytálló, ám orvosi szempontból korántsem kívánatos: egy alacsony születési súlyú csecsemő és a felnőttkor küszöbén álló serdülő között drámai különbségek állnak fenn;

- Noha a gyermekkorban fellépő betegségek egy része a felnőttekben is előfordul, lezajlásuk dinamikája eltérő;
- Számos genetikai eredetű, pl. az anyagcserét érintő kórkép (enzimopathia), fejlődési rendellenesség kiskorúakban manifesztálódik s nemegyszer olyan ritka betegségekről van szó, amelyek leküzdésére kizárólag ún. árva gyógyszer státuszú készítmények alkalmasak („orphan drug” = ritkán előforduló – USA: < 200 000 beteg az össznépességben, EU: < 5 beteg / 10 000 lakos; pl. a Huntington-chorea, myoclonus, amyotrophiás laeralsclerosis, Tourette- syndroma és egyes muscularis dystrophiák – kórképek gyógyítására kifejlesztett, szűk terjesztési piaccal rendelkező hatóanyag);
- A gyógyszerek sorsa a kiskorú szervezetben a parenchymás szervek ontogenesise kapcsán a felnőttekétől eltérő, s a gyógyszer mellékhatások, gyógyszer toxicitás fenyegetőbb;
- A gyógyszerek alkalmazási előírathoz nem hű (ún. „off-label” és „unlicensed”) rendelése kényszerűen általános, és a jelen viszonyok mellett – amikor a gyógyszerek jelentős hányada nem rendelkezik hivatalos paediatric felhasználhatósággal – fenyegető gyermekgyógyászati probléma;
- A gyermekgyógyászati gyógyszerfejlesztés, a preklinikai és klinikai kipróbálások szerteágazó akadályokkal – etikai, szakmai, szervezési, profit-incentiva versus termékfelelősség stb. –, s ezáltal korántsem a kívánatos mértékben zajlanak.

### 2. A gyermekkor farmakológiája

#### 2.1. Ontogenetikai jellemzők az egyes korcsoportokban

A bevezetőben említettük, hogy a kiskorúak élettani szempontból igen heterogén populáció, ezért indokolt

\* A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

fejlődéstani korcsoportok elkülönítése. Az egyik lehetséges általános felosztás, amely figyelembe veszi a farmakokinetikai fejlődés, a clearance jelentős változásának határpontjait [7]:

- újszülöttkor (0 – 27. nap)
- csecsemő- és kisgyermekkor (28. nap – 23. hónap)
- gyermekkor (2 – 11. év)
- serdülőkor (12 – 18. év)

### 2.1.1. Újszülöttkor

A klinikai gyógyszerfejlesztés szempontjából különösen az éretlen újszülöttek jelentenek problémás csoportot, ugyanis bevonhatóságuk klinikai vizsgálatokba komoly etikai aggályokat vet fel, és sajátos élettani-kórtani viszonyaik nem teszik lehetővé, hogy a hatékonysági tanulmányok – nemcsak a felnőtteken, hanem akár az idősebb kiskorúakon végzett kutatások – eredményeit e korcsoportra fenntartások nélkül kiterjesszük. Az éretlen újszülöttek sem tekinthetők egységes populációnak: indokolt a különbségtétel az alacsony születési súlyú csecsemők között aszerint, hogy éretlenek avagy pusztán a növekedésben elmaradtak-e. A koraszülötteknél meghatározó a gestatiós életkor, kiszámítandó továbbá a korrigált születés utáni életkor (érettségi kor).

#### Jellemzők:

- Különleges újszülöttkori kórképek előfordulása: pl. ductus Botalli persistens, IRDS, primer pulmonalis hypertonia;
- A koraszülöttek hajlamosabbak bizonyos kórképekre: pl. enterocolitis necroticans, retinopathia, haemorrhagia intraventricularis;
- Az orális gyógyszerhasznosulás bizonytalanabb, nehezebben megjósolhatóak a farmakokinetikai viszonyok;
- A vér-agy gát éretlensége folytán a hatóanyagok fokozott központi idegrendszeri penetrációjára, a kültakaró permeabilitása miatt pedig fokozott transzdermalis xenobiotikum-felszívódásra számíthatunk;
- A gyógyszerek megoszlási térfogata jelentősen eltérhet az idősebb gyermekkoritól a magas testfelszín-testsúly arány, továbbá a folyadék víztartalmának különbsége miatt;
- A fehérjekötés elégtelensége, a szabad frakció növekedése exogén (gyógyszer) és endogén (bilirubin) anyagok vonatkozásában;
- A máj és vese méregtelenítő funkciójának éretlensége;
- Elhúzódó gyógyszeradagolásnál a gyógyszerek sorsát érintő folyamatok érése a kezelés folyamata közben indokolhat adagmódosításokat az extrauterin élet első heteiben.

### 2.1.2. Csecsemő- és kisgyermekkor

Ezt a korosztályt a gyors növekedés, az immunrendszer és a központi idegrendszer érése jellemzi.

A máj- és veseműködés fejlődése miatt az 1-2. életévre sok gyógyszer mg/kg-ra számított clearance értéke meg is haladhatja a vonatkozó felnőttkori mutatókat.

### 2.1.3. Gyermekkor

A máj és vese méregtelenítő folyamatai érettek. A pszichomotoros fejlődés előremenetele miatt a központi idegrendszerben ható vagy „mellékható” gyógyszerek adagolásánál különös körültekintés indokolt.

### 2.1.4. Serdülőkor

A pubertás kezdete nagy interindividuílis ingadozást mutat, a lányokban általában korábbi keletű, s akár 8-9 éves korban elindulhat a menarche folyamata. A Tanner-féle stádiumbeosztás (= a szexuális érettség római számokkal jelölt ötfokozatú skálája, amely mindkét nemben a fanszörzet elrendeződését-mennyiségét, fiúknál a külső nemi szervek – scrotum, testisek, penis – növekedését, lányoknál az emlő fejlődését értékeli) a gyógyszerek pubertásra gyakorolt hatásának felmérésében jut fontos szerephez: a szexuálhormonok hatását és a kognitív folyamatok fejlődését egyaránt kedvezőtlenül befolyásolhatják a gyógyszerek. Egyes kórképek aktivitása a serdülőkor hormonális hatásaira megváltozhat: pl. asthma bronchiale fellángolása, cukorbetegségben az inzulinrezisztencia fokozódása, epilepsiás görcsrohamok halmozódása, migraine súlyosbodása.

## 2.2. Farmakokinetikai változások

A testsúly az extrauterin élet első öt hónapjában hátréva duplázódik, az első életév végére pedig megháromszorozódik. A testfelszín mintegy 200%-kal nő az első életévben. Az energiaforgalom az első életévben három-négyszeresre emelkedik. A későbbiekben, a gyermekkor folyamán a növekedés üteme lelassul, újabb lendületet a serdülőkorban nyer. A fejlődés nemlineáris jellege a gyógyszerek szervezeten belüli sorsának alakulásában is megnyilvánul: többnyire a kisdedkorban a legnagyobb a gyógyszer clearance. Például a diazepam fél-életideje a legrövidebb csecsemőkorban, leghosszabb éretlen újszülöttekben és időskorban – a különbség nagyságrendje akár hétszeres is lehet. [12]

### 2.2.1. Felszívódás

#### 2.2.1.1. Orális formulációk sorsa

Az érett újszülöttek születés kori *gyomor pH-értéke* 6-8 körüli, amely az első extrauterin nap folyamán rohamosan csökken pH 1-3 értékre. Éretlen újszülöttek gyomor

morsavtermelése késedelmesen indul be, s akár 3-4 hétbe is beletelik, míg érdemi pH-csökkenés jelentkezik a gyomor ürterében. A testsúly-kilogrammra számított gyomorsavtermelés a felnőttkori értéket hozzávetőleg a 2. életévben éri el. A relatív hypohydria miatt a szájon át adagolt savlabilis gyógyszerek (pl. penicillinszármazékok) magasabb szérumkoncentrációt érhetnek el. A per os bejuttatott gyenge savak (pl. acetaminophen, phenytoin) relatíve bázisos környezetben bekövetkező ionizációjuk folytán alacsonyabb koncentrációban jelennek meg a véráramban.

A **gyomorürülés és intestinalis motilitás** teljes érése 6-8 hónapot igényel: a lassú ürülés miatt a gyomornyálkahártya huzamosabb ideig érintkezik a gyógyszerekkel, amely pl. a digoxin, sulfonamidok és a theophyllin felszívódásának mértékét javítja, bár a renyhébb bélmotilitás miatt a gyógyszerek felszívódása időben elhúzódóbb, így a  $t_{max}$  értékek magasabbak.

A **transzportfolyamatok** teljes érettségével fél éves kortól számolhatunk. A korfüggő különbségek előidézésében szerepet tulajdonítanak még a splanchnicus véráramlás, a bélfal metabolizáló enzimek és az efflux transzporterek fejlődéstani sajátosságainak is.

### 2.2.1.2. Helyi készítmények

A helyileg alkalmazott készítmények felszívódása a véráramba gyermekekben magasabb fokú a felnőttkorinál, mert nagyobb a testfelszín-testsúly arány, tehát arányában nagyobb a potenciális felszívó felület, a bőr hidratáltabb, kevesebb a subcutan zsírszövet, továbbá vékonyabb az epidermis és a stratum corneum. A 28. gestációs hét előtt születetteknek különösen éretlen a bőr barrierfunkciója. A hexachlorophent tartalmazó fertőtlenítők kerülendők, mert neurotoxikusak, míg a jódtartalmú készítményeknél gyakoribb a contact dermatitis, sőt, átmeneti hypothyreosist is leírtak már. A szteroidos helyi készítmények használata – akár magas potenciálú szteroidot rövid ideig alkalmazva, akár alacsony potenciálú szteroid elhúzódóbb (>2 hét) alkalmazása a hypothalamus-hypophysis-mellékvese tengely szupressziója miatt nem javasolt.

### 2.2.1.3. Intramuscularis injekciók

A gyógyszerhasznosulás szempontjából optimális, elsőként választandó intravénás adagolással szemben az intramuscularis beviteli út inkább kényszermegoldásnak tekinthető, hiszen kivitelezésének a fájdalom túl a csökkent felszívódás a legfőbb korlátja, amelyet az újszülötteknél alacsonyabb izom-testtömeg arány, az izmok csökkent vérátáramlása és a renyhébb izompumpa-aktivitás idéz elő. E tényezőket a vázizomzat sűrű kapillarisáltsága ellensúlyozhatja, így pl. cephalosporinoknál javít az intramuscularis út hatékonyságán.

Csecsemő- és kisgyermekkorban a combizomzat laterális részébe legfeljebb 0,5 ml folyékony hatóanyag juttatható, gyermekkorban e mennyiség 1 ml-re emelhető, míg a serdülőkortól a gluteustájék 3-5 ml volument képes befogadni.

### 2.2.1.4. Intrapulmonalis beviteli mód

Intrapulmonalis adagolásnál magasabb fokú szisztémás hasznosulásra számíthatunk, részint a tüdő szerkezetének fejlődéstani sajátosságai, részint a belélegzett gyógyszer lenyeléséből fakadó fokozott gasztrointesztinális felszívódás miatt. Kortikoszteroidoknál kiemelt jelentőségű e szempont, hiszen a vázrendszer fejlődésére kedvezőtlen hatásúak.

### 2.2.1.5. Rectalis formulációk sorsa

A rectalis gyógyszeradagolás idősebb korú csecsemőknél és gyermekkorban értékes beviteli út, az intravénás adagolás kiváltására is alkalmas, ha nem áll rendelkezésre i.v. gyógyszerformuláció vagy az oralis adagolás nem célszerű pl. perioperatív, nasogastricus szívásnál, jelentősen meglassult – vagy éppen ellenkezőleg –, felgyorsult bélmotilitás, hányás esetén. Fenntartó kezelésre a kúpokból történő lassú és folyamatos hatóanyag-felszabadulás ideális helyzetet teremt. A rectumból a felszívódás lipidoldékony és nem-ionizált hatóanyag esetén passzív diffúzióval történik, a végbél közepső és distalis harmadában – a portalis keringést kikerülve közvetlenül a vena cava inferiorba torkolló vena rectalis media és inferior ellátási területének megfelelően – pedig a „first” pass metabolizmustól is mentesülnek az ilyen módon szervezetbe juttatott farmakonok.

### 2.2.1.6. Intraossealis alkalmazás

Korai gyermekkorban a hosszú csöves csontok kéregállománya képlékenyebb, a csontvelőbe hatoló tűt könnyen befogadja. Az első 5 életévben a velőűrt gazdag érelátású, zsírállományban szegény vörös csontvelő tölti ki, amely alkalmas a hatóanyagok igen gyors ütemű – az intravénás alkalmazással összemérhető időviszonyokkal történő – szisztémás keringésbe szállítására. Kisiskolás gyermekeknél a sárga csontvelő még mindig választható beviteli mód, amennyiben a vénabiztosítás akadályba ütközik. Az intraossealis adagolás célszerű helye a tibia proximális részének mellső felszíne, a femur distalis vége, a bel- és külboka, valamint a medencecsont. A sternum – a szív és a nagyerek veszélyes közelsége miatt – kerülendő. Intraossealisan minden olyan folyékony halmozállapotú gyógyszer vagy vérkészítmény bejuttatható, amely intravénásan alkalmazható, beleértve hipertóniás ozmolaritású, bázikus vegyhatású vagy presszorhatású anyagokat.

## 2.2.2. Megoszlás

### 2.2.2.1. A szervezet folyadéktartalmának változása

A test víztartalmának az összvízter 80-85%-ról 70-75%-ra csökken, az extracelluláris folyadék 35-45%-ról 25-30%-ra csökken az első életévben, miközben az intracelluláris folyadéktartalom kissé nő. A felnőttekre jellemző értékeit (rendre: 55-60%, 20%, 40%) az említett három víztér a gyermekkor folyamán éri el. [5] E változások a nátrium és a víz renális feldolgozásának fejlődésével, továbbá a perspiratio sensibilis és insensibilis csökkenésével állnak párhuzamban. A testsúly – elsősorban vízvesztés miatt – a születés után csökken, mélypontját az első hét végén éri el, majd a szárazanyag-tartalom és a zsírszövet felszaporodásával emelkedik. Számos *hidrofil gyógyszer* látszólagos megoszlási térfogata ( $V_d$ ) nő, ezért testsúly-kilogrammmra számítva magasabb gyógyszeradagok szükségesek a terápiás szintet elérő koncentrációviszonyok kialakításához. Az extracorporalis membránoxigenizáció (ECMO) a keringetett vértérfogat emelkedése révén ugyancsak a  $V_d$  emelkedésének irányában hat.

### 2.2.2.2. A test zsírtartalmának alakulása

A test zsírtartalma a gyermekkorban az életkor előrehaladásával nő: ez egyfelől a test víztartalmának csökkenésével járó arányváltozásnak, „kiszáradásnak” tudható be, másfelől a zsírszövet felszaporodásának. Éretlen újszülöttek zsírtartalma mindössze 1-2%, érett újszülötteknél 10-15%, majd az első életév folyamán 20-25%-ra nő a zsír tömegaránya. [5]

Noha az életkor hatása a *lipofil* gyógyszerek  $V_d$ -értékére nem általánosítható [20], újszülöttkorban az erősen lipofil anyagok, pl. benzodiazepinek megoszlási térfogata alacsonyabb.

### 2.2.2.3. A fejlődés hatása a plazmafehérjékre

Az albumin affinitása savi vegyhatású gyógyszerek tekintetében újszülöttkorban alacsonyabb, a kötési képesség felnőttekre jellemző szintjét az első életév során éri el, míg az affinitás az endogén szubsztrát bilirubinra fél éves korra normalizálódik. Az alfa-1 savi glycoprotein szintje ugyancsak alacsonyabb újszülöttekben. A szabad gyógyszerfrakció magasabb az alábbi hatóanyagokra újszülöttkorban, mint később: ampicillin, diazepam, digoxin, lidocain, morphin, nafcillin, phenytoin, propranolol, szalicilátok és theophyllin. [5,12]

A plazma korlátozott fehérjékötése endogén szubsztrátokat is érint, így a bilirubin és a gyógyszerek vetélkednek a kötésért. Magas fokban fehérjéhez kötött anyagoknál ez a vetélkedés még szembetűnőbb: a szulfonamidok az extrauterin élet első hónapjában ezért feltét-

lenül kerülendőek, s legkorábban 3-6 hónapos korban merülhet fel alkalmazásuk. Hasonló a tilalmi helyzet ceftriaxon újszülöttkori adagolásánál is.

## 2.2.3. Metabolizmus

### 2.2.3.1. Fázis I reakciók

A máj mérete, vérátáramlása az életkorral nő, ahogyan metabolikus enzimkapacitása is. Számos anyagcsereút éretlen születéskor, amely metabolikus kerülőutakat („shunt”) vagy toxikus metabolitok felszaporodását eredményezheti. A cytochrom P-450 enzimrendszer tagjainak ontogenesise – megjelenésük illetve aktivitásuk alakulása – izoenzim-specifikus, s igen jelentős inter-individuális variabilitást mutat. Általánosan megfogalmazható, hogy az enzimkapacitás születéskor korlátozott, de a születés után az oxidáció-redukció-hidroxiláció-hidrolízis folyamataival fémjelzett fázis I metabolizmus látványosan fejlődik és a gyermekkorban nem egy izoenzim aktivitása meghaladja a felnőttkori szintet.

#### 2.2.3.1.1. CYP1A2

A CYP1 alosztály elsődleges izoenzimje a májban. Az ontogenesise során jelentős változáson megy keresztül, s aktivitásának eltérése a különféle szubsztrátokra akár a százszoros mértéket is elérheti. Modellszubsztrátjai a metilxantinok: koffein, theophyllin. A theophyllin metabolizmusa az első életév folyamán lényegében lineárisan fokozódik, a clearance a kisgyermekkorban tartósan meghaladja a felnőtt értékeket, majd a pubertás folyamán a felnőtt szintre mérséklődik. Gyermekkorban ezért testsúly kg-ra számítva nagyobb theophyllin-adagok szükségesek, gyakoribb alkalmazási renddel. A theophyllin helyes adagjának megválasztása azért is nehézkes, mert a fázis II metilációs reakcióúton egy része koffeinné alakul át, amely a theophyllinnél hosszabb felezési idővel rendelkezik, és előszeretettel kumulálódik a szervezetben.

#### 2.2.3.1.2. CYP2C9, CYP2C19

A phenytoin biotranszformációjáért felelős izoenzim aktivitása az első 1-2 élethét folyamán drámai emelkedésen megy keresztül, amelynek eredményeképpen a phenytoin clearance jelentősen felgyorsul, eliminációs felezési ideje 75 órától 8 órára csökken.

#### 2.2.3.1.3. CYP2D6

A CYP2D6 izoenzimmel végzett vizsgálatok tanúsága szerint aktivitása a felnőttekre jellemző értékeket fél éves korig éri el. 3-10 éves korban felülmúlja a felnőttkori aktivitást, majd a pubertás folyamán megtörténik felnőtt szintre történő beállítódása. Szubsztrátjai pl. az amiodaron, codein, dextromethorphan, metoprolol, mexilitin, propranolol.

### 2.2.3.1.4. CYP2E1

A CYP2E1 expressziója már a magzati életben elkezdődik, aktivitása pedig az első életév végére eléri a felnőttkori szintet. Farmakológiai szubsztrátjai pl. az acetaminophen, halothan és a chlorzoxazon.

### 2.2.3.1.5. CYP3A4

A magzati életben a dehydroepiandrosteron teratogén hatásaitól védelmet nyújtó CYP3A7 izoenzim expressziója, amely a magzatban az össz-CYP3 enzimtartalom közel egyharmadát alkotja, születéskor minimálisra csökken, vagy akár el is tűnik a szervezetből, átadva a helyét a CYP3A4-nek és CYP3A5-nek. A CYP3A4 izoenzim aktivitása már a magzati korban is jelentős interindividuális variabilitást mutat, a felnőttkori szint 30-75%-át. A máj CYP3A4 izoenzim tartalma még az aktivitásánál is változókéonyabb: a személyek közti eltérés akár tízszeres is lehet. Születés után aktivitása gyorsan emelkedik, s általában a 2. hónap végére már a felnőtt szintet éri el. [5] Más források szerint viszont a CYP3A4-aktivitás a magzati periódusban szinte mérhetetlen, s az első életév folyamán mindössze a felnőttkori 50%-át éri el. [11] A midazolam és a carbamazepin a CYP3A4 szubsztrátjai, így az első extrauterin negyedév során testsúly kg-ra számított adagjuknak követnie kell e fejlődéstani változásokat.

### 2.2.3.1.6. Alkohol dehidrogenáz

Az alkohol dehidrogenáz teljes kifejlődésére hozzávetőleg az 5. életévben számíthatunk. A benzilalkohol szubsztrát e fejletlen eliminációs út miatt a fiatal szervezetben felhalmozódik, s a „gasping syndrome” kórképet okozhatja, amely metabolikus acidózissal, légzési elégtelenséggel, keringésösszeomlással, agykamrai vérzéssel és potenciálisan halállal jár.

### 2.2.3.2. Fázis II reakciók

A fázis II reakcióutak közé sorolhatóak pl. a glukuronidáció, szulfatáció, metiláció, acetiláció és a glutation-/glicinkonjugációs folyamatok. A magzati életben a glukuronil-transzferáz enzim aktivitása a felnőttkori 0-25%-a és kb. 3 éves korra éri el a felnőttkori szintet. Jellegzetes szubsztrátja a chloramphenicol – csecsemőkben alkalmazása tilos, mert a cyanosissal, hányással, hasfeszüléssel, keringés-légzésösszeomlással és halálos végkimenetellel jellemzett „szürke bébi” („gray baby”) szindróma alakulhat ki. Az acetaminophen szokványos körülmények között, felnőttkorban ugyancsak glukuronidáció révén bomlik le, azonban metabolizmusa újszülöttekben „mentőövként” részint a fejlettebb szulfatációs útra terelődik, „shuntölődik”. Az acetiláció ugyancsak

alacsony aktivitású születéskor, ezért a gyors vagy lassú acetilátor fenotípus is csak később, egy-másfél éves korban állapítható meg biztonsággal.

### 2.2.4. Kiválasztás

A vesén keresztül történő kiválasztódás mindhárom funkciója – glomeruláris filtráció, tubuláris szekréció, tubuláris reabszorpció – születéskor még éretlenek. Például a GFR koraszülöttekben mindössze 5-10 ml/min/m<sup>2</sup>, érett újszülöttnél 10-15 ml/min/m<sup>2</sup>. Az első 1-2 élethét folyamán a vesefunkció gyorsan javul (a GFR megkétszereződik) és dózismódosítást igényel renális eliminációjú gyógyszereknél, bár a glomeruláris funkció teljes kéréséhez legalább fél-egy év szükséges. A proximális tubulusfunkció az extrauterin élet második felében tekinthető teljes értékűnek [5], más források a 2-3. életévet jelölik meg [12] – előtte a korlátozott tubuláris szekréció a digoxin, furosemid és thiazid diuretikumok, cephalosporinok és penicillinszármazékok távozását érinti. A vesefunkció korfüggő változásainak figyelmen kívül hagyása toxikus vérszinteket eredményezhet a döntően vesén keresztül ürülő gyógyszerek adásánál, pl. aminoglikozidok, famotidin. A Cockcroft-Gault-, vagy a Jelliffe-képlet kevésbé megbízhatóak a kreatinin clearance becslésében – gyermekgyógyászati populáción inkább Traub-Johnson vagy Schwartz módszere a mérvadó:

- Traub-Johnson formula [Am J Hosp Pharm 1980, 37:195], 1-16 éves gyermekeken használatos:
  - $CL_{\text{kreatinin}} = 0,28 \times \text{testmagasság[cm]} \times \text{testfelszín[m}^2\text{]} / \text{szérum kreatinin[mg/dl]}$ , ahol testfelszín = négyzetgyök (testmagasság[cm] x testsúly[kg] / 3600)
- Schwartz képlete [Ped Clinics of America, 1987: 34:571], életkori tartomány 0-17 év:
  - $CL_{\text{kreatinin}} = k \times \text{testmagasság[cm]} / \text{szérum kreatinin [mg/dl]}$ , ahol a 'k' életkori együttható az alábbi értékeket nyerheti:
    - <1 éves alacsony születési súlyú újszülöttek: 0,33
    - <1 éves érett újszülöttek: 0,45
    - 1-12 éves gyermekek és serdülő lányok: 0,55
    - serdülő fiúk: 0,7

### 2.3. Farmakodinamikai változások

A gyógyszerválaszt érdemileg befolyásolhatja a kezelt beteg életkora – akár receptorális szinten – pl. warfarin: fokozott anticoaguláns hatás gyermekekben, cyclosporin: fokozott immunosuppressív hatás gyermekekben); akár plazmaszint-gyógyszerhatás szintjén – pl. midazolam: fokozott sedatio újszülötteknél. Az életkor továbbá árnyalhatja a farmakogenetikai tényezők szerepét, mint

pl. a béta-2 adrenoceptor polimorfizmus és a béta-2 agonisták okozta tachyphylaxia vagy a valproátsav okozta májtoxicitás esetében.

#### 2.4. Gyógyszerbiztonság, nemkívánatos gyógyszerhatások

A gyógyszer mellékhatások jelentkezése, egy adott gyógyszer biztonsági profilja éppen a metabolikus-eliminációs utak érési folyamata révén válhat életkorfüggővé:

- A thalidomid csak a végtagok kifejlődésének periódusában okoz phocomeliát;
- A tetracyclinek csak a zománcfejlődés szakaszában okoznak fogszíneződést;
- A chloramphenicol a beszűkült clearanceből adódóan a „gray baby” szindrómát kizárólag újszülöttekben okozza;
- A valproátsav májtoxicitása tanulási zavarral küzdő, többes antiepileptikumokkal gyógyszerelt kisgyermekre jellemző;
- Másrészt, érett újszülöttek egyes esetekben kevésbé érzékenyek bizonyos gyógyszer mellékhatásokra, mint idősebb korúak: pl. az aminoglycosidok által okozott nephrotoxicitás terén. [7]

A gyermekgyógyászati farmakoterápia leggyakoribb hibalehetőségét a gyógyszeradagok számítása alkotja. Az adagolásnak ugyanis a felnőttkorinál jóval személyre szabottabbnak szükséges lennie: az optimális dózis, az adagolási rend vagy a formuláció megválasztása akár esetről esetre, betegről betegre változhat. A gyógyszeradag megválasztásánál egyaránt figyelembe kell vennünk az életkort, testsúlyt, teszfeszítést és a klinikai állapotot.

Felmérések szerint a kórházban kezelt gyermekek kb. 10%-ánál fordul elő nemkívánatos gyógyszerhatás, s az összes kórházi felvétel akár 5%-ának indoka mellékhatás. Drámai adat, hogy a kórházi kezelést igénylő mellékhatások közel 40%-a fatális kimenetelű vagy életveszélyes reakció. [20] A gyógyszer mellékhatások jelentős hányadára sporadikus bejelentéssel derül fény – alkalmasint esetsor-elemzés révén, ám roppant kevés a prospektív (kohorsz vagy eset-kontroll) vizsgálat. A retrospektív jellegű epidemiológiai elemzések nem kifejezetten alkalmasak időszerű biztonsági adatok kinyerésére. A folyamatos farmakovigilancia a gyermekgyógyászatban tehát még imperatívabb, mint a felnőtt populációkban, s közvetlen haszna immár több esetben megmutatkozott, pl. a valproátsav mellőzése 3 éves életkor alatt, a görcsrohamban szenvedő kisgyermekek légzés-depressziója diazepam adását követően, vagy az acetilszalicilsav-kiváltotta Reye-szindróma felismerése révén.

### 3. A kiskorúak farmakoterápiájának kihívásai

#### 3.1. Nem jóváhagyott („off-label” és „unlicensed”) gyógyszerrendelés

A klinikai gyakorlat számára fájdalmasan hiányoznak a szigorú, megfelelő számú résztvevővel lebonyolított prospektív vizsgálatok: a gyermekgyógyászati adagok becslésére szolgáló tanulmányokat ugyanis nemegyszer túl kis elemszámon, nem reprezentatív populáción (életkor, kórstádium) folytatták le, számos esetben pedig eredendően hiányoznak. A „kreatív” – nem jóváhagyott – gyógyszerelés térhódítása ezért egyre inkább kényszerű hagyománnyá, mintsem kivétellé válik a gyermekgyógyászati praxisban: a nem jóváhagyott gyógyszerrendelés az európai paediatric osztyályokon 23-62%, a járóbetegellátásban 11-49%, a neonatológiai intenzív centrumokban pedig akár 55-80%. [1] [2]

#### A nem jóváhagyott gyógyszerrendelés típusai:

- Nem törzskönyvezett („unlicensed”) gyógyszerrendelés;
- Törzskönyvezett készítmények módosítása gyógyszer-tár által, pl. magistralis készítmény kialakítása törzskönyvezett alapanyagokból;
- „Speciális” formulációk alkalmazása, törzskönyvezett készítmények módosításával, gyártó által;
- Alkalmazási előirattól eltérő („off-label”) alkalmazás, az alábbiak tekintetében:
  - korcsoport
  - adag
  - beviteli mód
  - indikáció.

A leggyakoribb rendelt gyógyszerosztályok: antibiotikumok, bőrlágyítók-bőrvédő topicumok, corticosteroid topicumok, fájdalomcsillapítók, hörgőtágítók, fül-orr-gégészeti és szemészeti készítmények. A szisztémás antimikrobás szerek az összes nem jóváhagyott rendelések közel harmadát tették ki egy felmérés szerint. [14] Hollandiai adatok kimutatták, hogy az 1970-es években törzskönyvezett gyógyszerek háromnegyede nem rendelkezik hivatalos gyermekgyógyászati alkalmazási területtel. A nem törzskönyvezett gyógyszeralkalmazás a 0-1 éves korcsoportban, míg az előirattól eltérő adagolás a 12-16 éves korcsoportban bizonyult a legmagasabbnak. [21]

#### 3.2. Gyermekgyógyászati formulációk

Az alkalmilag – magisztrális technikákkal – felnőtt gyógyszerekből, komponensekből készített gyermekgyógyászati formulálás elveiben nem egységesített

megközelítés. Úgy tűnik, hogy a gyógyszertárakban készített folyadékok és tabletták háromnegyedének akad törzskönyvezett alternatívája valamely másik országban. [20] Ezen készítmények importálása biztonságosabb választás lenne, ámbar az országok közötti gyógyszer-hordozhatóság adminisztratív vonatkozásai korántsem triviálisak.

### A „rögtönzött” formulációk kialakításának módjai az alábbiak:

- Injekciós készítmények orális alkalmazása;
- Tabletták összetörése, kapsulák megbontása és
  - Az így nyert por orális folyadékká formulálása, vagy
  - Újracsomagolása ostyában, esetleg kapszulaként;
- Tabletták felezése, negyedelése;
- Felnőttek számára készített oldatok hígítása;
- Meghatározott koncentrációjú oldat készítése tablettából és beadásuk orális fecskendővel stb.

### A gyermekgyógyászati gyógyszerkészítmények tervezésénél és előállításánál az alábbi szempontok alapvetőek:

- Folyékony halmazállapotú készítménynél az oldhatóság;
- A készítmény stabilitása;
- Íze;
- Előállításának technikai / időigénye.

#### 3.2.1. Oldékonyság

A hat évesnél kisebb gyermekek tablettanyelési képességei igen korlátozottak: számukra szinte kizárólag folyékony formában adagolhatóak csak a gyógyszerek.

- *Szirup*: vízdoldékony hatóanyagok bevitelére a legalkalmasabb gyógyszerforma, általában cukoralapú vizes oldat.
- *Elixír*: vízben részlegesen oldódó anyagok bevitelére szolgáló vizes-alkoholos elegy; alacsony alkoholtartalomról beszélünk 8-10% aránynál, míg az alkoholban gazdag elixírek akár 75%-ban is tartalmazhatnak alkoholt – pl. a terpénhidrát 42%-os alkoholos oldat, a prednisolon vagy dexamethason elixírek 30%-osak. (Magyarországon ilyen készítmények nincsenek forgalomban.)
- *Szuszpenzió*: vízben oldhatatlan anyagok formulálása, lehetőleg minél egyenletesebben diszpergálódjanak a folyadékban a részecskék.

#### 3.2.2. Stabilitás

A magisztrális készítményeknél a stabilitás alapvető jellemző. Például az acetilszalicilsav vízzel igen instabil elegyet alkot, mert gyorsan hidrolizál. Megoldást jelenthet ha az ASA-t alkohol, propilén-glikol és glicerin

vehiculumban szuszpendáljuk. Így a készítmény eltartóssága jelentősen javul, s nyolc hét alatt mindössze 9%-a esik hidrolízis áldozatául. [5]

#### 3.2.3. Ízhatás

Gyermekeknél a formulációk ízét ötfokozatú hedonikus skálán (=arckifejezés a szer bevételekor) értékelhetjük. Az ízhatás összetevői: kezdeti íz, a lenyelést követő utóíz, aroma és textúra. Meglepő, hogy a kereskedelmi forgalomba került gyógyszerek ízét többnyire nem gyermekek bevonásával, hanem felnőttekkel vizsgálták. [15] A keserű íz csokoládéval, kávéaromával vagy édesgyökérrel semlegesíthető. A sós készítmények fahéjjal, karamellel vagy mogyoróvajjal ízesíthetőek, míg a savanyú íz elfedésére a citrusaroma a legmegfelelőbb.

#### 3.2.4. Előállíthatóság

A magisztrális készítmények előállíthatóságát korlátozhatja a receptúra szerinti bonyolult, munkaigényes elkészítési mód. A munkaigényesség természetesen nem önálló ismérv, hanem az előállító gyógyszertár leterheltségének is függvénye (forgalom, munkaerőforrások stb.).

### 3.3. A beteg együttműködése

A gyermekek együttműködési hajlama általában 25-82% [20], a csecsemőké még ennél is kedvezőtlenebb – a compliance azonban nagymértékben függ a szülők hozzáállásától. A probléma orális adagolást illetően nemegyszer a kellemetlen ízű készítmények elutasításában rejlik, parenteralis bevitelnél pedig az injekciózás okozta fájdalom tűrésében. Serdülőkorban az önállóság kivívásának részeként jelentkezhet a kezelés elutasítása. A kórkép súlyossága önmagában nem javítja a compliance-et, ahogyan nem tűnik meghatározónak a nem vagy a szociális-gazdasági helyzet sem. A hosszabb ideig elhúzódó, bonyolult adagolási rendek rontják az együttműködési készséget, ezért a napi 3-4-szeri alkalmazással szemben előnyben részesítendőek a napi 1-2-szeri rezsimek.

### 3.4. Gyógyszeradagolás

A paediatricus gyógyszerelés Achilles-sarka a kis betegnek szánt dózis kialakítása. Az emberi növekedés nem lineáris folyamat, a szervezet összetételében és a szervek funkcióiban jelentkező korfüggő változások korántsem haladnak párhuzamosan. Az optimális dózis kiszámítására korábban használatos képleteket (Young-szabály, Clark testsúly-alapú képlete stb.) a normalizált testsúly- vagy testfelszín-alapú számítás váltotta ki. A testfelszínhez illeszkedő „mg/m<sup>2</sup>” dózisszámítás elvi értelemben megalapozottabb, mint a „mg/kg” -alapú, a testfelszín

rutinszerű kiszámítása azonban hibáktól terhes lehet – ezért sokszor folyamodunk a „pongyolább” testsúlyalapú adagoláshoz. A testfelszínen alapuló dóziszszámítás másfelől elkerülhetetlen szűk therapiás indexszel rendelkező készítményeknél, mint például a cytostaticumok esetében.

A gyermekgyógyászatban használatos gyógyszerek nemegyszer csak szilárd halmazállapotban – tabletta-ként, kapszulaként –, a felnőttek szánt adagban hozzáférhetőek, így adagolásuk, felosztásuk nehézkes. Kedvezőbb tehát folyékony halmazállapotúra alakítani a gyógyszereket. A szájon át alkalmazott folyadékok kimérésére számos eszköz használható: a legriválisabb adagoló a háztartási kanál, míg speciális kialakítású eszköz pl. a henger alakú kanál, orális fecskendő, orális cseppentő, vagy a skálázott gyógyszerkészítmény. Közülük a legcélszerűbben kezelhető az orális fecskendő, s költség-hatékonysága is kedvező. A háztartási mérőeszközök, különféle kanalak azért nem tekinthetők megbízható adagolóeszköznek, mert űrtartalmuk bizonytalan, s pl. a teáskanalak akár 2-10 (!) milliliteresek is lehetnek: az „egy teáskanálnyi” adagolási egység tehát akár ötszörös hatóanyagtartalom-ingadozást is jelenthet.

### 3.5. Klinikai gyógyszerfejlesztés gyermekekben

#### 3.5.1. Kiskorúak részvétele klinikai farmakológiai vizsgálatokban

A kiskorúak per definitionem ún. vulnerábilis, azaz sérülékeny betegcsoportot alkotnak, így önkéntes beleegyezésük a klinikai vizsgálatba etikailag aggályos: jogi képviselőjük – a szülő vagy gyám – beleegyezése jelenti az alapvetést. A kiskorú potenciális résztvevő szerepe a tájékoztatás-beleegyezés folyamatában életkorfüggő: a „hetes szabály” szerint a 0-7 éves korcsoportban a gyermek egyetértésének szükségessége vitatható. A 7-14 éveseknél már reális elvárás az egyetértésük értékelése, figyelembevétele. A 14 évesnél idősebb kiskorúak felfogóképessége lényegében érettnak tekinthető, így véleményalkotásuk a részvételtől meghatározó. [5] A kiskorúak bevonásával végzett klinikai kutatások másik gátjává a vizsgálati populáció létszáma áll: igen nehéz megfelelő létszámot biztosítani, amely kiküszöbölne a második fajú statisztikai hibát (=a két vizsgálati populáció szignifikánsan különbözik egymástól, de a vizsgálat e különbséget nem tudja igazolni).

#### 3.5.2. A gyermekgyógyászati fejlesztési programokról

Egy gyermekgyógyászati fejlesztési program beindításánál számos szempont kerül mérlegelésre:

- A kezelendő betegség előfordulási gyakorisága a paediatríai populáció körében;

- A kezelendő betegség súlyossága;
- Alternatív kezelési formák elérhetősége és megfelelősége az adott betegségben, különös tekintettel az alternatív gyógyszer(ek) biztonsági és hatékonysági profiljára kiskorúakban;
- A fejlesztés előtt álló vegyület teljesen egyedi szerkezetű-e vagy már létező gyógyszerosztály újabb módosulata;
- A hatóanyag kizárólagosan gyermekgyógyászati indikációs körrel rendelkezik-e;
- a kezelendő populáció életkori tartományának meghatározása;
- A lehetséges gyógyszerformulációk körének meghatározása. [7]

*A praedominánsan gyermekeket érintő megbetegedések*nél a kezdeti biztonsági és tolerabilitási adatok származhatnak felnőttektől, de – pl. IRDS (Infant Respiratory Distress Syndrome), egyes genetikai anyagcsere-rendellenességek vonatkozásában – amely állapotok felnőttkorra nemigen képezhetőek le, az esetben a teljes fejlesztési program gyermekek bevonásával történik.

Gyermekeket és felnőtteket egyaránt érintő *súlyos, életveszélyes állapotok* gyógyítására szánt készítmények fejlesztése már korai fázistól gyermek populáció bevonásával zajlik.

A *felnőttekkel azonos lefolyású betegségek*nél, ha a farmakokinetikai viszonyok a felnőtt és gyermek korosztályokban azonosak, a felnőttkori adatok extrapolációja elfogadható, esetleg a lineáris farmakokinetika megerősítésére egyszeri adagolással paediatríai vizsgálat szervezhető. Ha a farmakokinetikai viszonyok eltérőek, kombinált végpontú farmakokinetikai-farmakodinamikai vizsgálatok jönnek szóba beteg kiskorúakon. Nemlineáris kinetikájú vegyületeknél egyensúlyi állapotban (steady state) szükséges gyermekpopuláción kinetikai vizsgálat.

A *helyi készítmények*nél helyi tolerancia és farmakodinamikai vizsgálatok javasoltak gyermekeken.

A *biológiai egyenértékűség* vizsgálata típusos esetben felnőttek bevonásával zajlik.

A *hatékonysági vizsgálatok*nál felmerül a különböző korcsoportok, különböző fejlődéstan érettséget mutató kiskorúak számára eltérő végpontok kifejlesztése és validálása. [7] A dózistitració céljára szolgáló vizsgálatok különböző korcsoportú kiskorúakban történnek. A gyermekgyógyászati farmakokinetikai vizsgálatok általában beteg gyermekek bevonásával zajlanak, amely ugyan nagyobb interindividuais szórással jár, de a nyert adatok értékesebbek a klinikai gyakorlat számára.

A vizsgálat okozta lelki-fizikai terhelés csökkentése érdekében gyermekgyógyászati vizsgálatokban gyakor-

lott, empathikus személyzet hajtsa végre kutatást, a vizsgálóhelyen a résztvevők korosztályának megfelelő játszószo-  
szoba kialakítása szükséges, branült helyezzünk fel az  
egyedi véaszúrások helyett, javasolt a biztonsági és far-  
makokinetikai mintavételek „egy ülésben” történő elvég-  
zése és a lehető legérzékenyebb analitikai módszer alkalmazása, a mintavételi mennyiség minimalizálása céljából.

### 3.5.3. A gyógyszerfejlesztők kötelmei és kedvezményei

A gyermekgyógyászati klinikai gyógyszerfejlesztés  
serkentését az EU vonatkozó jogszabály kötelezettségek  
és előjogok rendszerével tervezi elérni [19]:

Ennek szabályozására az Európa Parlament és Tanács új  
rendeletet alkotott, amelyik ez év január 26-án lépett hatály-  
ba. A rendelet részletesebb ismertetését lásd *dr. Bor-  
vendég János*: „Gyermekek gyógyszeres kezelésének  
hiányosságai, ezek okai, az Európa Tanács és Parlament  
intézkedései a problémák orvoslására” című, a Gyógy-  
szereink e számában megjelenő közleményét.

Az Egyesült Államok jogrendszere már évek óta tar-  
talmaz az európaihoz hasonló kötelmi és kedvezményi  
elemeket, így a szabályozás hatásáról többé-kevésbé már  
képet alkothatunk. Sajnálatos, ám korántsem meglepő  
módon a licensz meghosszabbítások közel fele az összes  
gyógyszerforgalom 2%-át adó csúcsgyógyszereknél kö-  
vetkezett be – tehát nem feltétlenül azoknál a hatóanya-  
goknál, amelyekre leginkább szüksége lenne a kiskorú  
betegeknek, hanem amelyek felnőttkori változata a leg-  
nagyobb hozadékot eredményezi forgalmazójának. Az  
FDA becslése szerint a szabadalmi védettség kiter-  
jesztése az eljövendő húsz évben mintegy 100 gyógy-  
szert érinthet, és összesen 30 milliárd USD bevételt je-  
lenthet a gyógyszeriparnak. A gyermekgyógyászati kli-  
nikai vizsgálatok viszonylag alacsonyabb költségeinek  
ismeretében hangoznak el tehát olyan vélemények,  
misperint a fogyasztók kiemelt tarifával fizetik meg a  
gyógyszeriparnak a gyermekgyógyászati gyógyszerfej-  
lesztést. [13]

### 4. Összegzés

A „gyermek nem más, mint apró termetű felnőtt”  
klasszikus, téves hiedelme noha immár szertefoszlóban  
van, a gyermekgyógyászat farmakoterápiás szempontból  
még mindig mostoha korszakát éli. Egy etikai és élettani  
szempontból egyaránt sérülékeny, fejlődéstanilag – így a  
gyógyszerek szervezeten belüli sorsát illetően is – inho-  
mogén populációt, a kiskorúakat igyekszik gyógyítani,  
nemeszser kényszerűen kilépve az általa használt  
gyógyszerek alkalmazási előiratának szakmai és jogi  
védettséget nyújtó kereteiből. Fél pillantás az egyik ol-  
dalra: a gyógyult kis beteg hálás, felszabadult mosolya,

jólétbe simult arcvonásai. A másik oldalpillantással pe-  
dig fölvillog a nem jóváhagyott gyógyszeralkalmazás  
kapcsán felmerülő jogi retorzió rémképe. Az intéz-  
ményes keretek a kétségek eloszlatására, a törvényen  
kívüli állapot felszámolására rövidesen adottak lesznek:  
az EU felfigyelt a népességének egyötödét érintő áldat-  
lan helyzetre, s a gyermekgyógyászati gyógyszerfejlesztés  
serkentésére mind a jogalkotás, mind a jövőbeni for-  
rásbiztosítás terén fellép. Az európai gyermekgyógyá-  
szati piac a körvonalazott incentívák nyomán úgy tűnik,  
izgalmassá válik a gyógyszeripar részére, és ezt minden  
szereplő lelkesen üdvözölheti: a kiskorú betegek, sze-  
retteik-családjuk, a kezelőorvos, a gyógyszerhatóság, a  
jogalkalmazó, s nem utolsósorban a gyógyszeripar.  
...Talán csak a gyermekorvos-perekre szakosodott jogá-  
szoknak biggyedhet grimaszba arcuk. Nos, csak biggyed-  
jen – vagy váltsanak térfelet.

### Irodalomjegyzék

1. *Bonati M, Pandolfini C*: Is it time for a European formu-  
lary of paediatric medicines? Arch Dis Child 2004;89:890-891
2. *Choonara I, Conroy S*: Unlicensed and off-label drug use  
in children: implications for safety. Drug Saf. 2002;25(1):1-5
3. *Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al*: Survey of  
unlicensed and off label drug use in paediatric wards in Euro-  
pean countries. BMJ Vol. 320, 8 Jan 2000, 79-82
4. *Conroy S, McIntyre J, Choonara I*: Unlicensed and off  
label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed  
1999;80:F142-F145 F142
5. *Hoff DS, Jensen PD*: Pediatric Pharmacotherapy – Phar-  
macotherapy Self-Assessment Program, 4th Edition. Ameri-  
can College of Clinical Pharmacology, 2001.
6. Paediatric medicines: proposed EU Regulation (20th  
report of session 2005/06, HL paper 101. Report, 2 February  
2006.
7. ICH: Clinical Investigation of Medicinal Products in the  
Paediatric Population, Topic E 11, Step 5: Note For Guidance  
On Clinical Investigation Of Medicinal Products In The Pae-  
diatric Population (CPMP/ICH/2711/99)
8. *Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pan-  
dolfini C, Bonati M*: Incidence of adverse drug reactions in  
paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-ana-  
lysis of prospective studies. Br J Clin Pharmacol, 52, 77-83
9. *Johnsrud EK et al*: Human Hepatic CYP2E1 Expression  
during Development. Journal of Pharmacology And Experi-  
mental Therapeutics, September 3, 2003
10. *Kearns GL et al*: Medical biology: developmental phar-  
macology. New Engl. J. Med. 2003 349:1157
11. *Koukouritaki SB et al*: Human Hepatic Flavin-Contain-  
ing Monooxygenases 1 (FMO1) and 3 (FMO3) Developmen-  
tal Expression. Pediatric Research 2002, 51:236-243

12. *McCarver DG: Applicability of the Principles of Developmental Pharmacology to the Study of Environmental Toxicants. Pediatrics Vol. 113 No. 4 April 2004, pp. 969-972*

13. *McClay N: 'Better medicines for children' – Which is the right way forward for Europe? Journal of Generic Medicines. Vol. 1. No 4. 305-312. July 2004*

14. *McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I: Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child 2000;83:498-501 498*

15. *Nahata MC: Lack of Pediatric Drug Formulations. Pediatrics Vol. 104 No. 3 Supplement September 1999, pp. 607-609*

16. *National Institute of Child Health and Human Development, National Institute on Drug Abuse, National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Developmental pharmacology. RFA: HD-00-001. January 5, 2000.*

17. *Nunn AJ: Making medicines that children can take. Arch. Dis. Child. 2003, 88: 369-371*

18. *O'Donnell P : Pediatric Trials: A New Approach Is Born. Applied Clinical Trials, Nov 1, 2004*

19. *Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004, Brussels, 29.9.2004, COM(2004) 599 final, 2004/0217 (COD)*

20. *Royal College of Paediatrics and Child Health: Safer and Better Medicines for Children – Developing the Clinical and Research Base of Paediatric Pharmacology in the United Kingdom, May 2004*

21. *Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW: Risk Factors for Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Outside the Hospital. Pediatrics 2003;111:291-295*

22. *Szabó I: Klinikai farmakológia, in: Gyermekgyógyászati farmakoterápia (ed. Gyurkovits K, Fekete F). B+V Kiadó, 2006*

23. *Stephenson T: Medicines for children – the last century and the next. Arch Dis Child 2001;85:177-179*

24. *Turner S, Longworth S, Nunn AJ, Choonara I: Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. BMJ 1998;316:343-345*

Ildikó Szabó, Géza Lakner, Béla Gachályi: *Aspects of childhood in the clinical pharmacology*

A notable ratio of the total population appears as minors, aged 0-18 years: according to EU15 data, 22%, approximately 84 million capita, and with the expansion of EU from 2004, in the EU25 more than 100 million persons. Several demographical, physiological, pharmacological and clinical points should be considered when dealing with this special, under-age population – this review intends to expand these topics:

- They account for a considerable part of the population in developed countries, and in the developing afro-asian continents their impact on the geometry of age pyramid is even more profound;
- Minors form a very heterogenous group in regard to physiological, pathological yet pharmacological attributes, thus application of the term 'minors' collectively for this enormously wide age range might well be justified in a legal context but such a homologisation is far from recommended in the medical setting;
- Numerous diseases with a typical onset in the adulthood manifest with different course, different dynamics in minors;
- Several birth defects (e.g. enzymopathies) manifest exclusively in minors and in some cases these pathologies require administration of "orphan" drugs – chemical entities developed for curing rare diseases, for a "niche" market;
- The fate of drugs in the body of an under-age is different from adults due to the ontogenesis of parenchymatous organs, while drug toxicity and drug interactions expose more danger in children;
- 'Off-label' and 'unlicensed' prescribing of drugs are more of a stressing commonplace than a rare, random practice because most of the drugs on market do not have authorized application in paediatric indications;
- Participation of this vulnerable population in preclinical and clinical studies has many obstacles – ethical, professional, organisational aspects, profit-incentives versus product liability etc. – and so the underrepresentation of this age group in clinical drug development is a relevant concern.

Közlésre érkezett: 2006. december 26.

Cím: Szabó Ildikó dr., Budapest, Bethesda utca 3/5. – 1146