

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

**ALEKSANDRA KARNER**

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ALEKSANDRA KARNER

**IZPOSTAVLJENOST NOVOROJENČKOV ZDRAVILOM IN POMOŽNIM  
SNOVEM NA ODDELKU ZA NEONATALOGIJO PEDIATRIČNE KLINIKE**

**EXPOSURE OF NEWBORNS TO DRUGS AND EXCIPIENTS ON NEONATAL  
WARD OF PEDIATRIC CLINIC**

Ljubljana, 2012

Diplomsko nalogo sem opravljala na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani, pod mentorstvom prof. dr. Mojce Kržan, dr. med. in somentorstvom izr. prof. dr. Darje Paro Panjan, dr. med.

### **Zahvala**

Iskreno se zahvaljujem mentorici prof. dr. Mojci Kržan za vse nasvete, pomoč, strokovno vodstvo, vzpodbudo in temeljit pregled diplomske naloge.

Zahvala gre tudi somentorici izr. prof. dr. Darji Paro Panjan za strokovno pomoč, razlago in pregled diplomske naloge.

Matej, hvala ker si ob meni in mi lepšal dni.

Zahvaljujem se tudi mojim puncam Urški, Mateji in Saneli, ki so me vedno poslušale in mi stale ob strani.

### **Izjava**

**Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Mojce Kržan, dr. med. in somentorstvom izr. prof. dr. Darje Paro Panjan, dr. med.**

Aleksandra Karner

## KAZALO VSEBINE

1 UVOD.....	9
2 NOVOROJENČEK.....	9
2.1 Posebnosti v sestavi telesa novorojenčka in velikosti telesnih predelkov.....	11
3 ZDRAVILA.....	13
4 FARMAKOKINETIKA PRI NOVOROJENČKIH.....	13
5 NAMEN DELA IN HIPOTEZE.....	20
6 PREISKOVANCI IN METODE.....	21
6.1 Preiskovanci .....	21
6.2 Metode.....	22
7 REZULTATI.....	23
8 RAZPRAVA.....	37
9 SKLEP.....	40
10 LITERATURA .....	41

## KAZALO SLIK

<b>Slika 1:</b> Od starosti odvisno spreminjanje sestave telesa.....	12
<b>Slika 2:</b> Deleži zdravil glede na način aplikacije .....	24
<b>Slika 3:</b> Deleži predpisanih zdravil glede na mesto delovanja .....	26
<b>Slika 4:</b> Deleži predpisanih zdravil glede na način izdelave.....	28
<b>Slika 5:</b> Deleži predpisanih zdravil po farmakodinamskih skupinah.....	31
<b>Slika 6:</b> Delež zdravil glede na odobreno/neodobreno uporabo (on/off-label).....	33

## KAZALO PREGLEDNIC

<b>Preglednica I:</b> Primerjava absorpcije nekaterih zdravil iz prebavil pri novorojenčkih in odraslih .....	15
<b>Preglednica II:</b> Seznam mikrosomalnih oksidaz z mešano funkcijo, ki sodelujejo pri razgradnji zdravil in aktivnost v neonatalnem obdobju. ....	17
<b>Preglednica III:</b> Zdravila, ki imajo podaljšan razpolovni čas pri novorojenčkih v primerjavi z odraslimi. ....	19
<b>Preglednica IV:</b> Razdelitev zdravil glede na način aplikacije .....	23
<b>Preglednica V:</b> Razdelitev glede na mesto delovanja .....	25
<b>Preglednica VI:</b> Razdelitev glede na magistralno ali tovarniško izdelano zdravilo .....	27
<b>Preglednica VII:</b> Razdelitev zdravil po farmakodinamskih skupinah .....	29
<b>Preglednica VIII:</b> Razdelitev glede na odobreno/neodobreno uporabo (on/off-label).....	32

## **POVZETEK**

Novorojenček je otrok od rojstva do izpolnjenega 28. dneva po rojstvu.

Zaradi nezrelosti organskih sistemov so novorojenčki najbolj ranljiva subpopulacija otrok.

Kljub temu, da je splošno sprejeto, da otroci drugače odreagirajo na zdravila kot odrasli, je le malo dejstev podprtih z znanstvenimi dokazi.

Odmerjanje zdravil bolnikom v neonatalnem obdobju je navadno empirično. Temelji namreč na prilagajanju podatkov o odmerjanju zdravil, ki so jih pridobili v kliničnih študijah, opravljenih na odraslih preiskovancih.

V diplomskem delu sem se posvetila preučevanju zdravil in pomožnih snovi, ki so jih prejeli novorojenčki na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani. Naključno sem izbrala mesec marec 2011 in popisala zdravila ter pregledala odobrenost oz. neodobrenost uporabe teh zdravil pri novorojenčkih.

Rezultate sem zbrala v preglednice in jih predstavila tudi slikovno. V skupini 48 otrok je bilo predpisanih 28 različnih zdravil, več za sistemske kot za lokalno zdravljenje. Novorojenčki so v večini primerov dobivali zdravila, ki niso odobrena za uporabo pri tej populaciji. Predpisanih je bilo več tovarniško kot magistralno izdelanih zdravil. Zaradi tega so novorojenčki prejeli tudi pomožne snovi, ki morda niso primerne za uporabo v tej starostni skupini in bi morebiti lahko bile zanje tudi toksične.

## **ABSTRACT**

A new-born infant is a child from the moment of birth up until the completed 28th day after birth. Because of the immaturity of organ systems, the new-born infants are the most vulnerable sub-population of children.

Despite the commonly accepted fact that new-born infants react differently to medicaments from adults, only very few facts are backed with proofs. The dosing of medication to patient in neonatal phase is usually empirical. It is based on adapting information about medicine dosage, obtained in clinical studies on adult test subjects.

In my graduation thesis I devoted my attention to investigating medicines and their auxiliary substances which were received by the new-born infants at the Clinical Department of Neonatology of the Division of Paediatrics of the Children's Hospital at the University Medical Center Ljubljana. I chose the month of March 2011 randomly and listed all the medication prescribed. I checked the approval (or lack of approval) for the use of all these medication with new-born infants.

I gathered the result into tables and presented them also in the visual form. In the group of 48 infants there were 28 different prescribed medicines, more for systemic than for local treatment. In most cases, infants received medicine which was not approved for the use on this specific population. There were more factory-made than tailor-made medicines prescribed. For this reason the new-born infants received many auxiliary substances which may not be suitable for the use in this age group and may even be toxic to them.



## 1 UVOD

Otroci predstavljajo posebno ogroženo skupino prebivalcev, zato jim je v večini razvitih držav (tudi v Sloveniji) omogočeno posebno zdravstveno varstvo. Z zdravstvenim varstvom otrok se ukvarja pediatrija. **Pediatrija** (iz grščine *paidi* (παῖδι) - fant, *iatros* (ιατρός) - zdravnik) je veja medicine, ki združuje preventivo, kurativo in socialno zdravstveno dejavnost ter rehabilitacijo v razvojnem obdobju. Obravnava bolnike, od rojstva do odrasle dobe.

Otroštvo glede na starost razdelimo na naslednja obdobja:

- novorojenček: 0 - 28 dni
- dojenček: 28 dni – 12 mesecev
- malček: 12 – 36 mesecev
- predšolski in šolski otrok
- adolescent

Najbolj ranljivo starostno skupino predstavljajo novorojenčki.

## 2 NOVOROJENČEK

Novorojenček je otrok od rojstva do izpolnjenega 28. dneva po rojstvu. Glede na gestacijsko starost je novorojenček lahko donošen (če je nosečnost trajala vsaj 37 tednov) ali nedonošen (če je nosečnost trajala manj kot 37 tednov) oz. prenošen, če je nosečnost trajala več kot 42 tednov. Poleg gestacijske starosti je pri novorojenčku pomembna opredelitev primernosti telesnih mer (porodne teže, dolžine in obsega glave) za gestacijsko starost. Telesne mere so na eni strani pokazatelj razmer in pogojev, ki jih je otrok imel med razvojem v maternici, po drugi strani pa telesne mere novorojenčka predstavljajo tudi prognostični dejavnik za nadaljnji razvoj otroka (2).

Po rojstvu se mora novorojenček hitro prilagoditi na novo okolje, ki je drugačno od tistega v maternici. Sposobnost prilagajanja na novo okolje se ocenjuje z lestvico po Apgarjevi. Virginija Apgar je v pediatrijo uvedla preprosto ocenjevalno lestvico, s pomočjo katere se

ocenjuje splošno stanje novorojenčka. Pri ocenjevanju stanja se upošteva barvo kože novorojenčka, dihanje (jok), frekvenco bitja srca ter tonus in vzdražnost mišičja. Vsak opazovan parameter dobi številčno oceno 0, 1 ali 2 (3).

Najvišje možno številko točk je 10. Vrednosti med 8 in 10 pomenijo, da novorojenček nima težav pri navajanju na novo okolje, medtem ko imajo novorojenčki z vrednostmi manjšimi od 7 predvsem v peti in deseti minuti po rojstvu, večje tveganje za obolevnost ali umrljivost.

Poleg motenj v fiziologiji prilagajanja na življenje izven maternice se novorojenček lahko sooča tudi s številnimi boleznimi. Bolezni, ki prizadanejo novorojenčke, so lahko prirojene ali pridobljene. Bolezni večkrat zdravimo z zdravili (4).

Kljub temu, da je splošno sprejeto, da otroci drugače odreagirajo na zdravila kot odrasli, je le malo dejstev podprtih z znanstvenimi dokazi.

V znanstveni literaturi najdemo zapise o z razvojem povezanih spremembah števila, gostote, porazdelitve in funkcije receptorjev za zdravila. Poleg tega so v znanstveni literaturi tudi podatki, da imajo zdravilne učinkovine za vezavo na posamezne podtip receptorjev pri otrocih drugačno afiniteto za vezavo kot pri odraslih osebah. Poleg receptorjev po rojstvu dozorevajo še druga mesta delovanja zdravil: encimi, transporterji in kanalčki. Bistveno več podatkov o drugačnih tarčah za zdravila pri mlajših osebkih kot jih najdemo pri odraslih osebah izvira iz rezultatov raziskav na poskusnih živalih. Za opioidne receptorje je znano, da se začnejo izražati že pri zarodku. Najprej se pojavijo v podaljšani hrbtenjači v bližini kardiovaskularnega centra in centra za dihanje, kasneje pa še drugje v osrednjem živčevju. Gostota vezavnih mest za opioide je pri novorojenčkih 3-7 krat manjša kot pri odraslih, zato pri njih težko dosežemo zadostno analgezijo (14). Bistveno prej oz. pri nižjih koncentracijah opioidov v plazmi kot pri odraslih osebah, se pri otrocih pojavita dva neželena učinka, bradikardija in depresija dihanja. Obratna situacija pa obstaja pri izražanju serotoninskih receptorjev, saj njihova gostota v osrednjem živčevju z razvojem pada (15). Razporeditev in funkcija receptorjev za prostanoide, angiotenzin II, dopamin in podtip gabanergičnega receptorja  $GABA_A$  se tudi zelo spreminjajo. Podtip receptorja  $GABA_A$  ima v fetalnem obdobju drugačno funkcijo kot v odrasli dobi.

Stimulacija tega receptorskega podtipa GABA v fetalnem obdobju povzroči depolarizacijo, kasneje v razvoju pa hiperpolarizacijo živčnih celic. Včasih se fetalne oblike receptorja GABA<sub>A</sub> izražajo še po rojstvu in ti otroci drugače odreagirajo na splošne anestetike in antikonvulzivna zdravila.

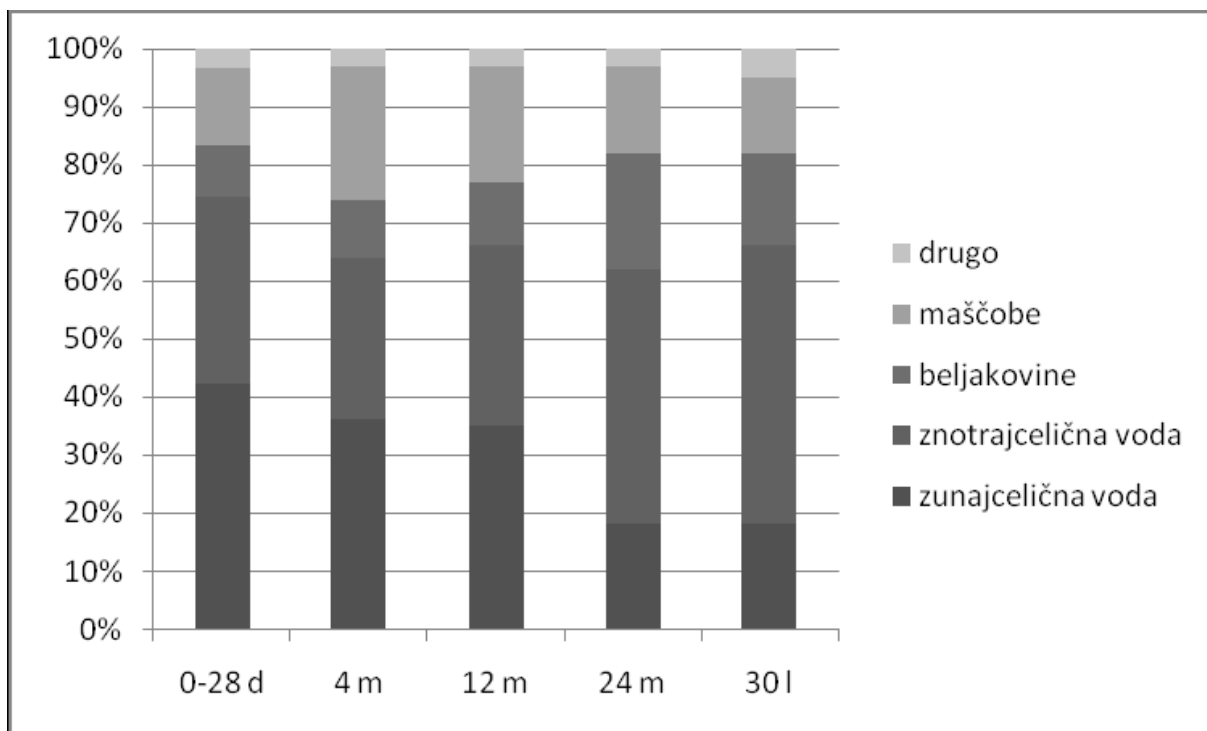
## **2.1 Posebnosti v sestavi telesa novorojenčka in velikosti telesnih predelkov**

Poleg opisanih razvojnih posebnosti pri novorojenčku, je potrebno pri farmakološkem zdravljenju upoštevati posebnosti v sestavi telesa. Novorojenčki imajo zaradi večje količine telesne vode večji volumen distribucije vodotopnih zdravil. Zaradi manjšega deleža beljakovin v plazmi, ki so nosilec in delno tudi skladišče za številna zdravila, so koncentracije prostega zdravila v plazmi večje. Biološke pregrade, npr. pregrada med možgani in krvjo, so bolj prepustne kot pri starejših otrocih. V prvem mesecu po rojstvu je izločanje zdravila iz organizma zmanjšano zaradi zmanjšane presnove v jetrih in zmanjšane glomerulne filtracije v ledvicah.

Kot je razvidno iz Slike 1, novorojenčkovo telo sestavlja predvsem voda (78 %). Beljakovin in maščob je manj kot 10 %. Po rojstvu se začne delež celokupne vode in znotrajcelične tekočine manjšati. Delež celokupne vode se iz 78 % zmanjša in pri starosti 4 mesecev predstavlja približno 60 % mase telesa. Vzporedno z naraščanjem telesne vode začne naraščati količina beljakovin in maščob v telesu. Prav tako se s starostjo zmanjšuje odstotek izvencelične tekočine in povečuje odstotek znotrajcelične tekočine. Slednja ob rojstvu predstavlja približno 1/3 telesne teže, kasneje pa 40 %. V prvih mesecih življenja se opazno poveča delež telesne maščobe. Le-ta se začne zmanjševati šele v drugem letu življenja, ko začne naraščati delež beljakovin v telesu. Sestava novorojenčkovega telesa je zelo pomembna za farmakokinetiko zdravil (1).

Zaradi večje vsebnosti vode pri otrocih moramo otrokom praviloma predpisovati relativno višje odmerke predvsem vodotopnih zdravil v primerjavi z odmerki za odrasle, saj le tako lahko dosežemo primerljive koncentracije zdravil plazmi in tkivih. Med razvojem se spreminjata tudi teža jeter in ledvic glede na težo celotnega telesa (13). To razmerje je

največje v drugem letu življenja – takrat sta tudi najbolj izrazita metabolizem in eliminacija zdravil iz telesa.



**Slika 1: Od starosti odvisno spreminjanje sestave telesa.**

### **3 ZDRAVILA**

Učinek zdravila je odvisen od njegove koncentracije na mestu delovanja. Na količino zdravila na mestu delovanja vplivajo odmerek in farmakokinetične lastnosti zdravila (1).

Odmerjanje zdravil v neonatalnem obdobju je največkrat empirično, saj za večino zdravil ni podatkov o varnosti in učinkovitosti, ki bi jih dobili v kontroliranih kliničnih študijah, opravljenih na tej posebni populaciji. Po navadi zdravniki, ki morajo predpisovati zdravila novorojenčkom, odmerke, pridobljene v kliničnih študijah, preračunajo in prilagodijo telesni masi in/ali telesni površini bolnika (13). Problem nastane, ker se pri tem navadno ne upošteva razvojnih sprememb, ki bistveno vplivajo na farmakokinetične lastnosti zdravila.

Uporabi zdravila izven odobrenega indikacijskega območja pravimo neodobrena uporaba oz. uporaba "off-label".

### **4 FARMAKOKINETIKA PRI NOVOROJENČKIH**

Novorojenčki predstavljajo najbolj ranljivo subpopulacijo otrok, pri kateri je učinek zdravil zaradi nezrelosti organskih sistemov lahko bistveno drugačen kot pri odraslih.

V neonatalnem obdobju je večina organskih sistemov še funkcionalno nezrela. Na stopnjo nezrelosti vpliva tudi nedonošenost ali zahiranost in morebitna dodatna bolezenska stanja. Funkcionalna nezrelost ima neposreden vpliv na farmakokinetiko zdravil, posledica česar sta lahko neustrezen terapevtski odgovor in nepričakovani neželeni učinki (1).

Farmakokinetika opisuje naslednje procese: absorpcijo, distribucijo, metabolizem in eliminacijo.

### *Absorpcija:*

Je proces, s katerim zdravilo vstopi v telo. Po navadi zdravilo zaužijemo, nato pa se prenese iz prebavil v krvni obtok. Večina zdravil se absorbira iz lumna črevesa v krvni obtok z pasivno difuzijo, nekatera pa z olajšano difuzijo in aktivnim transportom. Na količino zdravila, ki vstopi v sistemski krvni obtok vplivajo: fizikalno – kemijske lastnosti zdravila, farmacevtska oblika, izločanje želodčne kisline, hitrost praznjenja želodca (prisotnost hrane), aktivnost prenašalnih proteinov za zdravila in količina ter aktivnost encimov prisotnih v steni prebavil, ki sodelujejo pri razgradnji zdravil. Le-ti lahko presnovijo zdravila v neaktivne presnovke, še preden vstopijo v sistemski krvni obtok.

Novorojenčki imajo pogosto izrazit gastroezofagealni refluks, ki lahko bistveno zmanjša količino zdravil, ki preidejo v spodnji del prebavil.

pH želodca je ob rojstvu nevtralen (pH 6,0 – 8,0), v nekaj urah po rojstvu postane kisel (pH 1,0-3,0). V prvem mesecu po rojstvu se izločanje kisline zmanjša, pri 3 mesecih se začne izločanje želodčne kisline ponovno večati in pri približno 2 letih postane pH želodčne kisline podobno kisel, kot je pri odraslih.

Zaradi zmanjšane izločanja klorovodikove kisline pri novorojenčkih, se pri njih bolje absorbira penicilin kot pri dojenčkih, otrocih in odraslih (16).

Absorpcijo zdravil pri novorojenčkih oteži tudi počasna in neredna peristaltika (pri nedonošenčkih traja tudi 8 do 96 ur) (17). Novorojenček ima tudi bistveno manjšo površino črevesja glede na telesno težo v primerjavi z odraslo osebo. Stena črevesja še ni popolnoma razvita in prepušča tudi velike molekule, kot so beljakovine in zdravila z veliko molekulsko maso (18).

Redno hranjenje z materinim mlekom ali nadomestno mlečno formulo povzroča stalno puferiranje želodčne vsebine. Počasnejše praznjenje želodca in redni obroki zagotavljajo stalno prisotnost hrane v prebavilih, zato je absorpcija zdravil pri novorojenčkih počasnejša kot pri starejših otrocih.

Odsotnost črevesnih bakterij pri novorojenčkih lahko poveča biološko uporabnost nekaterih zdravil npr. digoksina (19), ker se prepreči razgradnja tega zdravila v prebavilih, ki jo lahko opravijo črevesne bakterije.

Hitrost absorpcije lahko bistveno povečamo z dajanjem zdravil v tekoči obliki – npr. raztopine, sirupi in suspenzije (14).

Rektalna aplikacija zdravil je primerna, ko je oteženo jemanje zdravil skozi usta (npr. zaradi bruhanja) (14). Zdravila se različno absorbirajo, zato ni najbolj zanesljiva, pri tem jih ovira tudi prisotnost blata in pogoste defekacije. Rektalno aplicirana zdravila zaobidejo jetra in se izognejo metabolizmu prvega prehoda. Hemoroidalne vene se drenirajo neposredno v veno iliaco, zato večja količina zdravila najprej preide v sistemski krvni obtok, ker ob prvem prehodu zaobide jetra. Skozi rektalno sluznico relativno dobro prehajajo diazepam, valprojska kislina, fenobarbiton in kortikosteroidi (14).

### **Preglednica I: Primerjava absorpcije nekaterih zdravil iz prebavil pri novorojenčkih in odraslih**

<b>Zvečana pri novorojenčkih</b>	<b>Nespremenjena</b>	<b>Zmanjšana pri novorojenčkih</b>
<b>Penicilin</b>	Teofilin	Fenitoin
<b>Ampicilin</b>	Sulfonamidi	Paracetamol
<b>Eritromicin</b>		Fenobarbiton
<b>Digoksin</b>		
<b>Zidovudin</b>		

#### *Distribucija:*

Distribucija zdravil je odvisna od fizikalno – kemijskih lastnosti zdravila (topnost v vodi, maščobah), afinitete zdravila za vezavo na plazemske proteine, molekulske mase zdravila in stopnje ionizacije pri fiziološki vrednosti pH.

Zdravila, ki se zelo topijo v maščobah (inhalacijski anestetiki, sedativi in hipnotiki), imajo manjši volumen distribucije pri novorojenčkih kot pri starejših otrocih in odraslih (20). Pri novorojenčkih je pregrada med možgani in krvjo bolj prepustna kot pri starejših otrocih, zato je prehajanje splošnih anestetikov, sedativov in antiepileptičnih zdravil v osrednje živčevje hitrejše.

Distribucija zdravila je odvisna tudi od telesne sestave (razmerja med zunajcelično tekočino in maščobami). Ker imajo novorojenčki večje razmerje med količino zunajcelične tekočine in maščob, ter manjšo količino proteinov v plazmi, se v plazmi nahajajo povečane koncentracije prostega zdravila.

Zaradi bistveno večje količine telesne vode ter manjše količine proteinov v plazmi (predvsem albuminov in kislega proteina  $\alpha$ ) pri novorojenčkih v primerjavi z otroci drugih starosti in odraslimi, imajo vodotopna zdravila (npr. sulfonamidi, penicilini, cefalosporini in aminoglikozidi) večji volumen distribucije kot pri dojenčkih, otrocih in odraslih.

Novorojenčki imajo večji volumen distribucije vodotopnih zdravil kot odrasli. Izjemi sta zdravili aminofilin (21) in fenobarbital (22), ki imata pri novorojenčkih približno enak volumen distribucije kot pri odraslih.

#### *Metabolizem:*

Izločanje zdravil iz telesa je odvisno od razgradnje v jetrih, kjer se predvsem v maščobah topna zdravila presnovijo v bolj vodotopna, da se lahko izločijo z urinom. Vodotopna zdravila se lahko tudi nespremenjena izločajo preko ledvic.

Metabolizem zdravil v jetrih v večini primerov poteka v dveh fazah. V prvi fazi potekajo reakcije oksidacije, redukcije, hidrolize, katere katalizirajo mikrosomalne oksidaze z mešano funkcijo ter nekateri mitohondrijski in citosolni encimi. V drugi fazi sledi konjugacija metabolita z glukuronsko ali žvepleno kislino, glicinom ali glutationom.



Ob rojstvu jetra še niso popolnoma razvita. Nekatere metabolne poti so že aktivne, druge pa še ne, kar je prikazano v preglednici II. Dokaz za to je razpolovni čas ibuprofena, ki pri nedonošenčkih znaša 30 ur, pri odraslih pa le 2 uri (23).

Aktivnost encimov supredružine CYP je odvisna tudi od morebitne izpostavljenosti zdravilom v obdobju *in utero*.

**Preglednica II: Seznam mikrosomalnih oksidaz z mešano funkcijo, ki sodelujejo pri razgradnji zdravil in aktivnost v neonatalnem obdobju.**

Družina	Člani	Funkcija	Podatki o aktivnosti v neonatalnem obdobju
CYP1	<a href="#">CYP1A1</a> , <a href="#">CYP1A2</a> , <a href="#">CYP1B1</a>	Metabolizem zdravil in estrogenov	CYP1A1 aktiven CYP1A2 pri 4-5 mesecih
CYP2	<a href="#">CYP2A6</a> , <a href="#">CYP2A7</a> , <a href="#">CYP2A13</a> , <a href="#">CYP2B6</a> , <a href="#">CYP2C8</a> , <a href="#">CYP2C9</a> , <a href="#">CYP2C18</a> , <a href="#">CYP2C19</a> , <a href="#">CYP2D6</a> , <a href="#">CYP2E1</a> , <a href="#">CYP2F1</a> , <a href="#">CYP2J2</a> , <a href="#">CYP2R1</a> , <a href="#">CYP2S1</a> , <a href="#">CYP2U1</a> , <a href="#">CYP2W1</a>	Metabolizem zdravil in steroidov	CYP2D6, CYP2C8/9 CYP2C18/19 aktivni ob rojstvu
CYP3	<a href="#">CYP3A4</a> , <a href="#">CYP3A5</a> , <a href="#">CYP3A7</a> , <a href="#">CYP3A43</a>	Metabolizem zdravil in steroidov vključno testosterona	CYP3A7 prisoten že fetalno

Encim alkohol-dehidrogenaza se pri ljudeh ne razvije do petega leta starosti. Encimi za glukuronizacijo niso polno aktivni do tretjega leta, konjugacija s sulfatom pa deluje že v fetalnem obdobju. To potrjuje metabolizem paracetamola. Le-ta se pri dojenčkih izloča pretežno konjugiran s sulfatom, pri starejših otrocih in odraslih pa z glukuronidom. V neonatalnem obdobju se drugače metabolizira tudi teofilin. Novorojenček ima že dobro razvito metabolno pot, ki povzroči da z metilacijo na mestu N<sub>7</sub> iz teofilina nastane kofein, medtem ko do demetilacije teofilina ne pride. Posledica tega je, da se pri novorojenčkih, ki dobivajo teofilin več kot 10 dni zapored, akumulira kofein v farmakološko aktivnih koncentracijah. Ta metabolna posebnost aminofilina je ohranjena do pubertete (1).

#### *Eliminacija:*

Ledvice so ob rojstvu še nezrele, zato se večina zdravil izloča počasneje kot pri starejših otrocih in odraslih. Ledvice novorojenčkov imajo manjšo hitrost glomerulne filtracije in tubulne sekrecije. Hitrost glomerulne filtracije ob rojstvu znaša 10-15 mL/min/m<sup>2</sup>, pri nedonošenčkih pa je še za polovico manjša. V prvem tednu življenja se hitrost glomerulne filtracije podvoji, nato pa v prvem letu življenja postopoma narašča, da doseže enako hitrost, kot jo imajo odrasli. V prvem letu narašča tudi hitrost tubulne sekrecije. Ledvični funkciji se razvijata neodvisno druga od druge.

Zdravila se v tem razvojnem obdobju izločajo počasneje, zato se mora dojenčkom zmanjšati odmerke. Izjema so aminoglikozidi, ki pri novorojenčkih zahtevajo večje odmerjanje kot pri odraslih.

**Preglednica III: Zdravila, ki imajo podaljšan razpolovni čas pri novorojčkih v primerjavi z odraslimi.**

Zdravilo	$t_{1/2}$ novorojenčka (ure)	$t_{1/2}$ odraslega (ure)
Amikacin	5,0-6,5	2,3
Ampicilin	4,0	1,0-1,5
Amoksicilin	3,7	0,6-1,5
Cefotaksim	4,0	1,1
Cefoksitin	3,8	0,8
Ceftazidim	4,5	1,8
Ceftriakson	17	7,8
Cefuroksim	5,5	1,5
Gentamicin	4,0	2-3
Mezlocilin	3,7	1,0
Midazolam	6,3	4,8
Moksalaktam	5,4	2,2
Paracetamol	4,9	3,6
Sulfadiazin	40	10-15
Sulfametoksipiridazin	280	50
Sulfisoksazol	18	8
Teofilin	30	8,1
Tikarcilin	5-6	1,3
Tobramicin	4,6	2-3

Zdravnik, ki predpisuje zdravila novorojenčkom, se mora zavedati, da otroci različnih starosti na zdravila odreagirajo različno, zato je nujno poznavanje razvojnih posebnosti, ki vplivajo na učinkovanje zdravil. Poleg tega je za optimalno predpisovanje zdravil v neonatalnem obdobju nujno potrebno tudi znanje, kako rast in razvoj vplivata na biološko uporabnost zdravil ter hitrost eliminacije le-teh (1).

## **5 NAMEN DELA IN HIPOTEZE**

Novorojenčki predstavljajo posebej ranljivo subpopulacijo otrok, pri kateri je učinek zdravil zaradi nezrelosti organskih sistemov lahko bistveno drugačen kot pri starejših otrocih in odraslih. Večino zdravil bolnim novorojenčkom predpisujejo pediatri neonatologi.

Predpisovanje zdravil novorojenčkom je navadno empirično, saj se ocenjuje, da je le 25 do 30 % zdravil, ki se uporabljajo v neonatologiji ustrezno preizkušenih na tej populaciji.

V diplomskem delu sem preučevala, katera zdravila se predpisuje novorojenčkom na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike UKCL.

V diplomskem delu sem preverila naslednje delovne hipoteze:

- novorojenčkom se predpiše več magistralnih kot tovarniško izdelanih zdravil
- novorojenčki bodo z zdravili prejeli manj pomožnih snovi, ker dobivajo v večini magistralno in ne tovarniško pripravljena zdravila
- novorojenčkom se bo predpisalo več zdravil za sistemske kot za lokalno zdravljenje
- večina predpisanih zdravil bo takih, ki niso bila preizkušena za uporabo pri novorojenčkih

## **6 PREISKOVANCI IN METODE**

Podatke sem pridobila na Kliničnem oddelku za neonatologijo Pediatrične klinike UKCL.

### **6.1 Preiskovanci**

V raziskavo sem vključila bolnike, ki so se zdravili na oddelku od 1. - 31. marca 2011. Mesec marec sem izbrala naključno. Na ta način sem zbrala skupino 48 bolnikov starih od 0 do 28 dni. Med njimi je bilo 25 dečkov in 23 deklic, razlika po spolu v skupini ni bila statistično značilna. Devetintrideset (81 %) otrok je bilo donošenih (z gestacijsko starostjo med izpolnjenimi 37 – 42 tedni), devet otrok (19 %) je bilo nedonošenih (gestacijska starost pod izpolnjenimi 37 tedni), medtem ko prenošenih otrok (gestacijska starost nad 42 tedni) v skupini ni bilo. Njihova povprečna porodna teža je bila 3150 g (min 1100 g, max 4720 g, standardna deviacija 760,00), povprečna teža ob vključitvi v raziskavo pa 3280 g (min 2300 g, max 4875 g, standardna deviacija 567,53).

Bolniki so bili na oddelku obravnavani zaradi :

- kardiovaskularnih bolezni
- nevroloških bolezni
- infekcij urogenitalnega trakta
- zlatenice
- hipoglikemije
- infektov zgornjih dihal
- zahiranosti

## 6.2 Metode

Naredila sem seznam zdravil, ki so jih novorojenčki prejeli in preučila njihovo sestavo ter v povzetku glavnih značilnosti zdravila preverila, če je zdravilo namenjeno za uporabo v neonatalnem obdobju.

Zdravila sem razdelila glede na način aplikacije, mesto delovanja, način izdelave (magistralno ali tovarniško izdelano), farmakološko delovanje in vrsto uporabe zdravila (odobrena/neodobrena).

V drugem delu naloge sem pogledala pomožne snovi, ki jih farmacevtske oblike vsebujejo in želela preveriti v kakšnih koncentracijah se nahajajo v farmacevtski obliki in če so morebiti toksične za novorojenčke.

## 7 REZULTATI

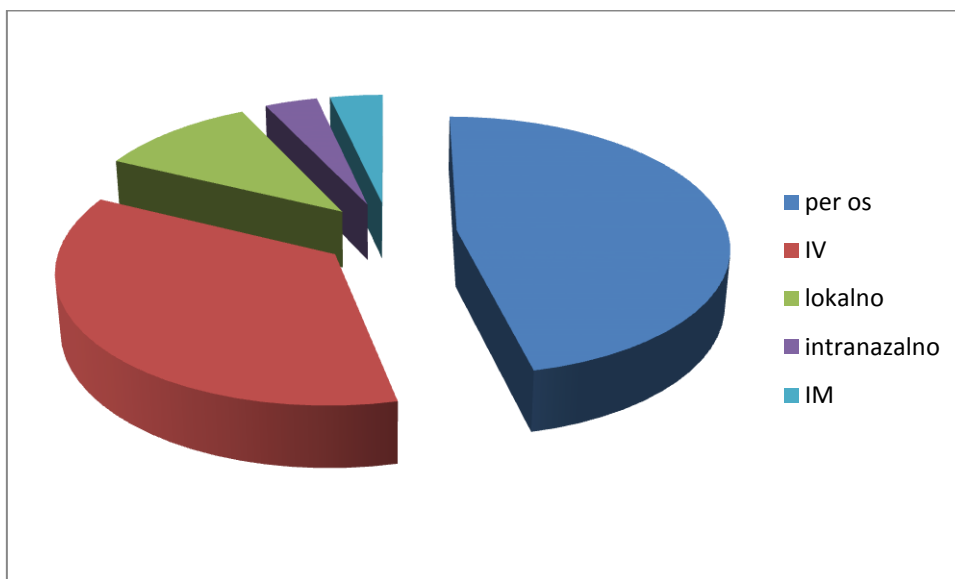
### Razdelitev zdravil glede na način aplikacije (dajanja)

V preiskovani skupini otrok je bilo predpisanih 28 zdravil. Največ zdravil (13) je bilo apliciranih peroralno, 10 intravensko, 3 lokalno, po 1 zdravilo pa je bilo aplicirano intranazalno in intramuskularno (preglednica IV, slika 2).

### **Preglednica IV: Razdelitev zdravil glede na način aplikacije**

<b>Zdravilo</b>	<b>Način aplikacije</b>
AD 3 kapljice	Per os
Betrimon 20 mg/g mazilo	Lokalno
Ceclor 125mg/ 5 ml zrnca za peroralno suspenzijo	Per os
Chloralhydrat sirup 40 mg/ml	Per os
Dormicum 1 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	IV
Daktarin 20 mg/g oralni gel	Lokalno
Euthyrox 25 mcg pulvis	Per os
Eprex 1000 IE/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski	IV
Edemid 10 mg/ml raztopina za infundiranje	IV
Fucidin 20 mg/g mazilo	Lokalno
Fluclox Stragen 1g	IV
Ferrum lek 50 mg/5 ml sirup	Per os
Garamicin 80 mg/2 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	IV
Gentamicin Krka 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	IV
Gobemicina 500	IV
Intrafer 50 mg/ml kapljice	Per os
Kofein sirup 10 mg/ml	Per os
Legofer 40 mg/5 ml peroralna raztopina	Per os

Morfijev klorid suspenzija 0,1 mg/0,1 ml	Per os
Operil za otroke 0,25 mg/ml kapljice za nos, raztopina	Intranazalno
Pan Peni G Sodium 1.000.000 IE	IV
Penbritin prašek za raztopino za injiciranje 500 mg	IV
Plivit D3 kapljice	Per os
Synagis 50 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	IM
Theophylin suspenzija 2,5 mg/ml	Per os
Vitamin E pulvis	Per os
Zinnat zrnca za peroralno suspenzijo 125 mg/5 ml	Per os
Zinacef 750 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	IV



**Slika 2: Deleži zdravil glede na način aplikacije**



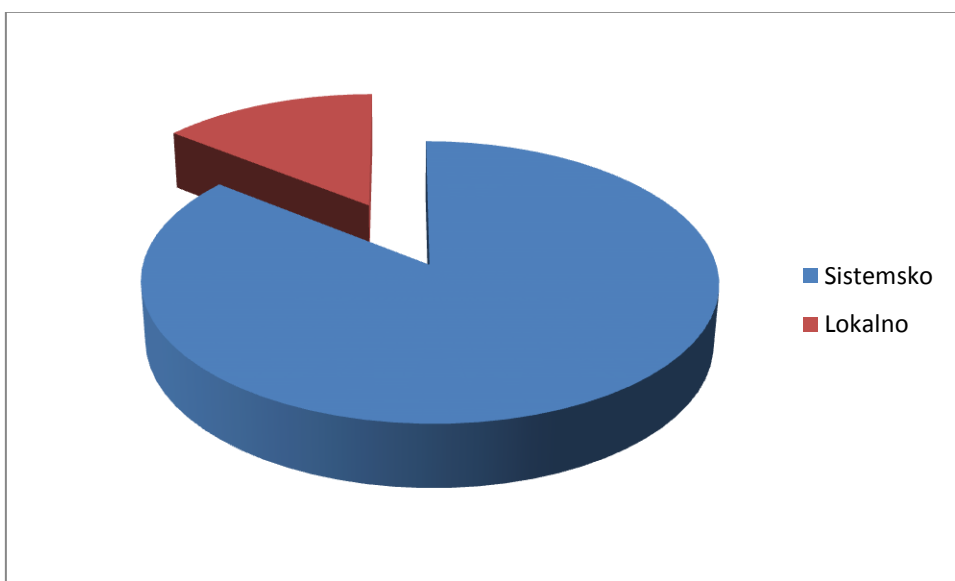
### Razdelitev zdravil glede na mesto delovanja

Večina zdravil (24), ki so bila predpisana v preiskovani skupini otrok, so bila zdravila s sistemskim delovanjem in le 4 z lokalnim delovanjem (preglednica V, slika 3 ).

#### **Preglednica V: Razdelitev glede na mesto delovanja**

<b>Lokalno delujoča zdravila</b>	<b>Sistemska delujoča zdravila</b>
Betrion 20 mg/g mazilo	AD <sub>3</sub> kapljice
Daktarin 20 mg/g oralni gel	Ceclor 125mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo
Fucidin 20 mg/g mazilo	Chloralhydrat sirup 40 mg/ml
Operil za otroke 0,25 mg/ml kapljice za nos, raztopina	Dormicum 1 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
	Euthyrox 25 mcg pulvis
	Epex 1000 IE/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski
	Edemid 10 mg/ml raztopina za infundiranje
	Fluclox Stragen 1g
	Ferrum lek 50 mg/5 ml sirup
	Garamicin 80 mg/2 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
	Gentamicin Krka 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
	Gobemicina 500
	Intrafer 50 mg/ml kapljice
	Kofein sirup 10 mg/ml
	Legofer 40 mg/5 ml peroralna raztopina
	Morfijev klorid suspenzija 0,1 mg/0,1 ml
	Penbritin prašek za raztopino za injiciranje 500 mg
	Pan Peni G Sodium 1.000.000 IE
	Plivit D <sub>3</sub> kapljice
	Synagis 50 mg prašek in vehikel za raztopino za

	injiciranje
	Theophylin suspenzija 2,5 mg/ml
	Vitamin E pulvis
	Zinnat zrnca za peroralno suspenzijo 125 mg/5 ml
	Zinacef 750 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje



**Slika 3: Deleži predpisanih zdravil glede na mesto delovanja**

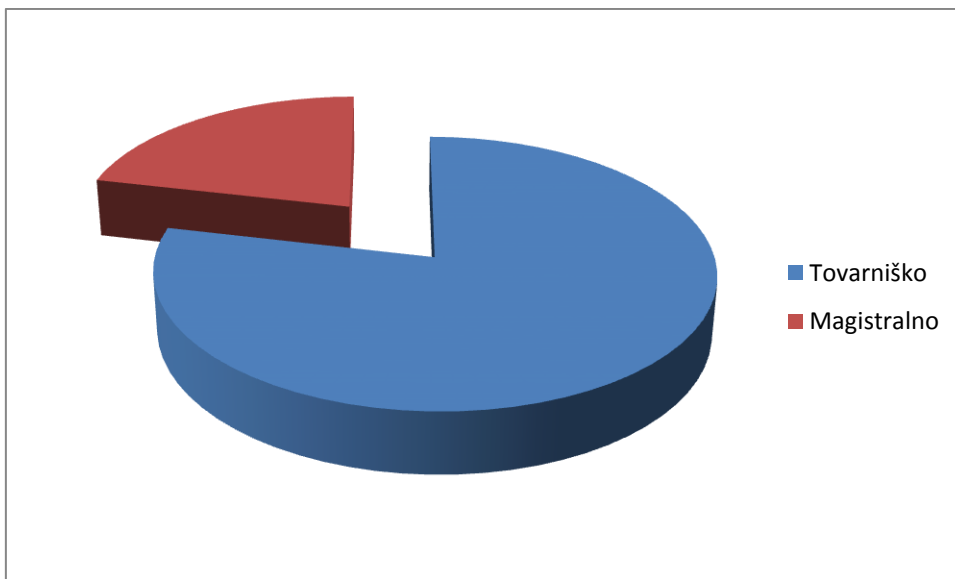
Razdelitev zdravil glede na način izdelave

Večina zdravil (22), ki so jih prejeli novorojenčki, so bila tovarniško izdelana zdravila, le majhen delež predpisanih zdravil (6) je bil pripravljen magistralno (preglednica VI, slika 4).

**Preglednica VI: Razdelitev glede na magistralno ali tovarniško izdelano zdravilo**

<b>Magistralno izdelano zdravilo</b>	<b>Tovarniško izdelano zdravilo</b>
Chloralhydrat sirup 40 mg/ml	AD 3 kapljice
Euthyrox 25 mcg pulvis	Betrimon 20 mg/g mazilo
Kofein sirup 10 mg/ml	Ceclor 125mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo
Morfijev klorid suspenzija 0,1 mg/0,1 ml	Daktarin 20 mg/g oralni gel
Theophylin suspenzija 2,5 mg/ml	Dormicum 1 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
Vitamin E pulvis	Eprex 1000 IE/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski
	Edemid 10 mg/ml raztopina za infundiranje
	Fluclox Stragen 1g
	Ferrum lek 50 mg/5 ml sirup
	Fucidin 20 mg/g mazilo
	Garamicin 80 mg/2 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
	Gentamicin Krka 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje
	Gobemicina 500
	Intrafer 50 mg/ml kapljice
	Legofer peroralna raztopina 40 mg/5 ml
	Operil za otroke 0,25 mg/ml kapljice za nos, raztopina
	Penbritin prašek za raztopino za injiciranje 500 mg
	Pan Peni G Sodium 1.000.000 IE

	Plivit D3 kapljice
	Synagis 50 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
	Zinnat zrnca za peroralno suspenzijo 125 mg/5 ml
	Zinacef 750 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje



**Slika 4: Deleži predpisanih zdravil glede na način izdelave**

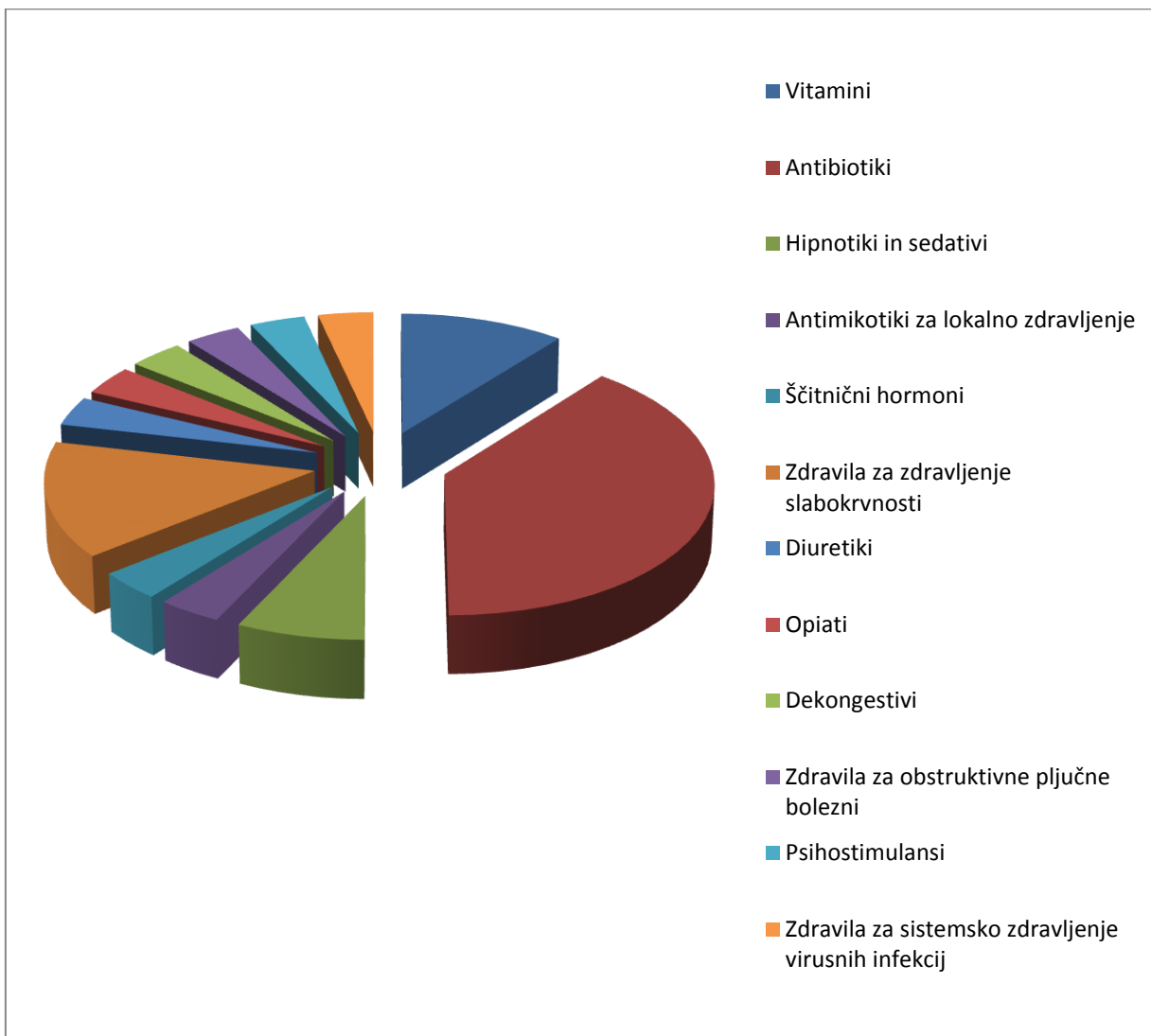
### Razdelitev zdravil po farmakodinamskih skupinah

Največji delež zdravil, ki so bili predpisani v preiskovani skupini predstavljajo antibiotiki, sledijo jim zdravila za zdravljenje slabokrvnosti in vitamini, v manjši meri pa so bila predpisana tudi zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, hipnotiki in sedativi, antimikotiki za lokalno zdravljenje, ščitnični hormoni, diuretiki, opiaty in dekongestivi (preglednica VII, slika 5).

#### **Preglednica VII: Razdelitev zdravil po farmakodinamskih skupinah**

<b>Zdravilo</b>	<b>Farmakodinamska skupina</b>
AD <sub>3</sub> kapljice	Vitamina A in D ter njune kombinacije
Betrimon 20 mg/g mazilo	Antibiotiki za lokalno zdravljenje
Ceclor 125mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo	Cefalosporini druge generacije
Chloralhydrat sirup 40 mg/ml	Hipnotiki in sedativi
Dormicum 1 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	Hipnotiki in sedativi
Daktarin 20 mg/g oralni gel	Antimikotiki za lokalno zdravljenje
Euthyrox 25 mcg pulvis	Ščitnični hormoni
Eporex 1000 IE/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski	Druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti
Edemid 10 mg/ml raztopina za infundiranje	Diuretiki Henleyeve zanke, sulfonamidi
Fucidin 20 mg/g mazilo	Antibiotiki za lokalno zdravljenje
Fluclox Stragen 1g	Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, betalaktamski antibiotiki
Ferrum lek 50 mg/5 ml sirup	Zdravila s trovalentnim železom za peroralno uporabo
Garamicin 80 mg/2 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	Drugi aminoglikozidni antibiotiki
Gentamicin Krka 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	Drugi aminoglikozidni antibiotiki
Gobemicina 500	Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, betalaktamski antibiotiki

Intrafer 50 mg/ml kapljice	Zdravila s trovalentnim železom za peroralno uporabo
Kofein sirup 10 mg/ml	Psihostimulansi in učinkovine za ADHD in za obnavljanje celic CŽS, derivati ksantina
Legofer peroralna raztopina 40 mg/5 ml	Zdravila s trovalentnim železom za peroralno uporabo
Morfijev klorid suspenzija 0,1 mg/0,1 ml	Opiati
Operil za otroke 0,25 mg/ml kapljice za nos, raztopina	Dekongestivi in druga zdravila za lokalno zdravljenje nosne sluznice
Penbritin prašek za raztopino za injiciranje 500 mg	Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, betalaktamski antibiotiki
Pan Peni G Sodium 1.000.000 IE	Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, betalaktamski antibiotiki
Plivit D <sub>3</sub> kapljice	Vitamin D in analogi
Synagis 50 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	Druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij
Theophylin suspenzija 2,5 mg/ml	Druga sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, ksantini,
Vitamin E pulvis	Drugi enokomponentni vitaminski pripravki
Zinnat zrnca za peroralno suspenzijo 125 mg/5 ml	Cefalosporin druge generacije
Zinacef 750 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Cefalosporini druge generacije



**Slika 5: Deleži predpisanih zdravil po farmakodinamskih skupinah**

Razdelitev zdravil glede na odobrenost uporabe

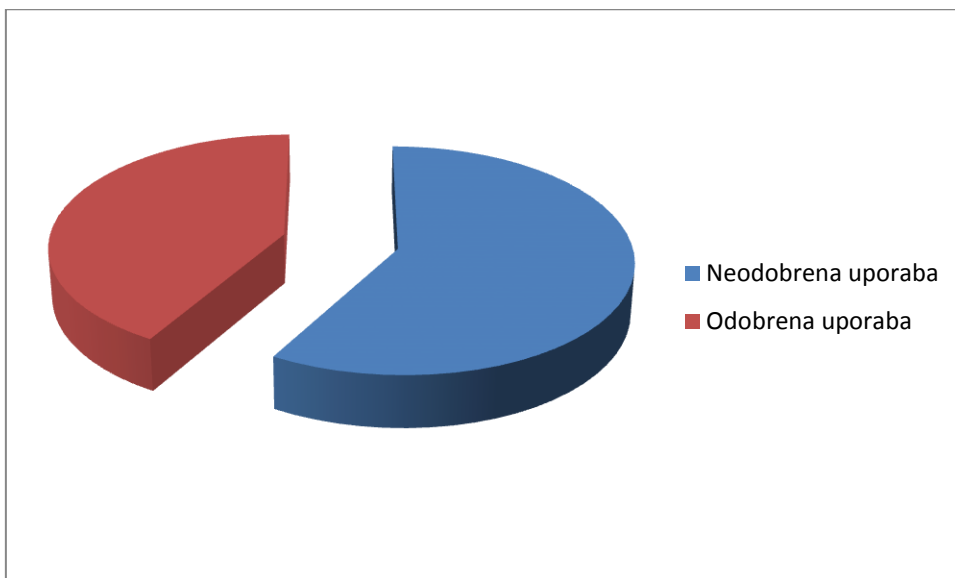
V večini primerov novorojenčki dobivajo zdravila, ki niso odobrena za uporabo pri tej populaciji (takih je kar 60 % zdravil, ki so jih prejeli).

**Preglednica VIII: Razdelitev glede na odobreno/neodobreno uporabo (on/off-label)**

<b>On-label uporaba</b>	<b>Off-label uporaba</b>	<b>Kdaj on-label (v primeru off-label)</b>
Dormicum 1 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	AD <sub>3</sub> kapljice	od 6. tedna naprej.
Intrafer 50 mg/ml kapljice	Betrimon 20 mg/g mazilo	otroci
Euthyrox 25 mcg pulvis	Ceclor 125mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo	otroci
Garamicin 80 mg/2 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	Daktarin 20 mg/g oralni gel	dojenčki
Gentamicin Krka 40 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje	Eprex 1000 IE/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski	otroci
Pan Peni G Sodium 1.000.000 IE	Edemid 10 mg/ml raztopina za infundiranje	se ne priporoča do 15 leta starosti.
Penbritin prašek za raztopino za injiciranje 500 mg	Ferrum Lek 50 mg/5 ml sirup	dojenčki do 1. leta
Synagis 50 mg prašek in vehikel za raztopino za injiciranje	Fluclox Stragen 1g	od 14. leta naprej
Vitamin E pulvis	Fucidin 20 mg/g mazilo	ni podatka
Zinacef 750 mg prašek za raztopino za injiciranje ali infundiranje	Gobemicina 500	od 1. leta naprej
	Legofer peroralna raztopina 40 mg/5 ml	otroci
	Operil za otroke 0,25 mg/ml	otroci 2-7 let



	kapljice za nos, raztopina	
	Plivit D3 kapljice	otroci do 1. leta
	Zinnat zrnca za peroralno suspenzijo 125 mg/5 ml	nad 3 meseci



**Slika 6: Delež zdravil glede na odobreno/neodobreno uporabo (on/off-label)**

### Seznam pomožnih snovi

V skupini zdravil, ki so jih prejeli novorojenčki, so bile uporabljene naslednje pomožne snovi:

- aroma pomaranče
- aroma jagode
- aroma kakava
- aroma višnje
- aroma mešanega sadja
- aspartam (E 951)
- barvilo E127 (eritrozin)
- benzalkonijev klorid
- butilhidroksitoluen (E 321)
- cetilalkohol
- citronska kislina, brezvodna (E 330)
- dimetikon
- dinatrijev edetat
- esenca kremna
- etanol, 96 odstotni
- glicerol (E422)
- glicin
- histidin
- kalijev acesulfamat
- kalijev sorbat
- karagenan
- kloridni ioni
- klorovodikova kislina, koncentrirana
- ksantanski gumi
- laktoza monohidrat
- lanolin
- magnezijev stearat
- makroglicerol hidroksistearat
- makrogol 3350

- makrogol 400
- malinovec (sirup rubi)
- metilceluloza
- metilparaben
- metilparahidroksibenzoat (E 218)
- mikrokristalna celuloza
- natrij karboksimetilceluloza
- natrijev benzoat (E 211)
- natrijev citrat
- natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
- natrijev hidroksid (E524)
- natrijev hidrogenfosfat, brezvodni
- natrijev hidrogenfosfat dihidrat
- natrijev karmelozat, premrežen
- natrijev klorid
- natrijev lavrilsulfat
- natrijev metabisulfit (E 223)
- natrijev metilparahidroksibenzoat (E 219)
- natrijev fosfat
- natrijev propilparahidroksibenzoat (E 217)
- natrijev saharinat
- parafin, tekoči
- polisorbat 20
- polisorbat 80 (E 433)
- povidon K30
- prečiščena voda
- propilenglikol
- propilparaben
- propilparahidroksibenzoat (E 216)
- redestilirana voda
- saharoza
- simetikon
- sirup simplex za predelavo

- sorbitol (E 420)
- sorbitol, 70 odstoten (nekrystalizirajoči)
- stearinska kislina
- škrob, koruzni
- škrob, predgelirani
- vazelin, beli
- voda za injekcije
- vseracemni-alfa-tokoferol
- želatina

## 8 RAZPRAVA

V sodobni medicinski praksi bi morala uporaba vsakega zdravila temeljiti na podatkih o varnosti in njegovi učinkovitosti. Podatki, zbrani v predkliničnih in kliničnih raziskavah so osnova, na podlagi katere se odobri uporaba določenega zdravila za natančno opredeljeno indikacijo. V okviru indikacije je natančno določeno tudi starostno obdobje bolnika, pri katerem je uporaba odobrena. Uporaba zdravila zunaj odobrenega indikacijskega območja se obravnava kot neodobrena raba oz "off-label".

Na področju pediatrije se je poraba neodobrenih zdravil v zadnjih letih zelo povečala. Evropski parlament in Svet Evropske unije sta z namenom pospešitve razvoja in povečanja dostopnosti zdravil za uporabo pri pediatrični populaciji sprejela Uredbo št.1901/2006 o zdravilih za pediatrično uporabo, ki je stopila v veljavo 26.1.2007. Cilj te uredbe je zagotoviti, da so zdravila namenjena otrokom dokazano varna in učinkovita. Učinkovitost mora biti dokazana v pravilno izvedenih kontroliranih kliničnih študijah na otrocih izbrane starosti.

Raziskovalci so soočeni s specifičnimi težavami, predvsem na področju kliničnih raziskav na otroških populacijah, med katerimi sta skupini novorojenčkov in nedonošenčkov še posebej ranljivi. Pri načrtovanju raziskav neonatalne populacije naletimo na številne težave, kot so npr. etični zadržki, tehnične težave zaradi omejene količine materiala za vzorčenje, težave pri ocenjevanju farmakodinamskih učinkov, potreba po razvoju primernih farmacevtskih oblik zdravila itd.

Novorojenčki predstavljajo posebej ranljivo populacijo otrok, pri kateri je učinek zdravila zaradi nezrelosti nekaterih organskih sistemov bistveno drugačen kot pri odraslih. Kljub temu pa je le 25 do 30 % zdravil, ki se uporabljajo v neonatologiji ustrezno klinično preizkušenih.

Stanje glede uporabe zdravil v neonatologiji v Sloveniji je po rezultatih enodnevne presečne študije o stanju na področju pediatrične farmakoterapije, izvedene v letu 2008, primerljivo s stanjem v ostalih državah članicah EU (12).

V diplomskem delu smo analizirali 28 zdravil, ki so bila predpisana 48 bolnikom sprejetim na Klinični neonatalni oddelek Pediatrične klinike UKCL marca 2011. 48 bolnikom (39 donošenčkov in 9 nedonošenčkov) so predpisali 28 različnih zdravil. 24 zdravil se je dajalo sistemsko, le 4 so bila namenjena za lokalno uporabo. Lokalno so se uporabljali: antimikotik Daktarin, antibiotika Betrion in Fucidin ter kapljice Operil.

Le 40 % od 28 različnih zdravil se je uporabljalo v skladu z odobreno indikacijo (odobrena uporaba), kar 60 % pa je neodobrene uporabe (indikacije zdravila niso bile odobrene pri nedonošenčkih / novorojenčkih), bila pa so odobrena za določeno bolezensko stanje.

Podobno študijo kot mi, so izvedli na Neonatalnem oddelku Univerzitetne bolnišnice v Bariju v Italiji (Dell Alero, 2007). V obdobju od 1.7. – 31.8.2004 so 34 novorojenčkom predpisali 61 različnih zdravil. Dobili so sledeče rezultate: 88 % zdravil je bilo registriranih, 12 % pa ne. Le 37 % registriranih zdravil pa se je novorojenčkom predpisalo za odobreno indikacijsko področje, kar je skoraj enak odstotek, kot smo ga dobili v našem diplomskem delu, 27 % od predpisanih zdravil je bilo odobrenih za rabo v pediatriji, vendar ne za opazovano starost, dozo ali način aplikacije, 23 % zdravil pa ni bilo odobrenih za rabo v neonatalni dobi.

Najbolj pogosto predpisana zdravila na Nizozemskem, ki niso odobrena za rabo v otroškem obdobju, so bila fusidična kislina (mazilo za oči), salbutamol (aerosol), depropincitrat, amoksisilin in flutikazon (aerosol) (T Jong et al 2002) (10). Pri nas so bila to zdravila: AD<sub>3</sub> kapljice, Betrion 20 mg/g mazilo, Ceclor 125mg/5 ml zrnca za peroralno suspenzijo, Daktarin 20 mg/g oralni gel, Eprex 1000 IE/0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski, Edemid 10 mg/ml raztopina za infundiranje, Ferrum Lek 50 mg/5 ml sirup, Fucidin 20 mg/g mazilo, Legofer peroralna raztopina 40 mg/5 ml, Operil za otroke 0,25 mg/ml kapljice za nos, raztopina ter Plivit D3 kapljice.

Rezultati diplomskega dela so pokazali, da so novorojenčkom predpisali 79 % tovarniško izdelanih in 21% magistralnih zdravil, kar je bilo v nasprotju z našimi pričakovanji. V eni izmed redkih dostopnih raziskav, ki so jo opravili na pediatričnem oddelku Erasmus Medical Centra v Rotterdamu so 238 otrokom starim od 0-17 let predpisali 2139 zdravil. 725 od 2139 zdravil (34 %) je bilo odobrenih za rabo v otroškem obdobju; 1024 (48 %) ni

bilo odobrenih, 760 zdravil (36 % od vseh) so izdelali ali predelali v bolnišnični lekarni (T Jong et al 2000) (9). V nizozemski bolnišnici so otroci dobili več magistralno pripravljenih zdravil kot pri nas. Rezultati žal niso popolnoma primerljivi, ker niso zajeli le neonatalnih bolnikov, ampak bolnike, ki so bili stari nekaj dni do 17 let.

V raziskavi smo želeli preveriti še morebitno izpostavljenost bolnih novorojenčkov pomožnim snovem v zdravilih. Študija, ki so jo opravili na neonatalnem oddelku v Leicesteru, v Veliki Britaniji je razkrila, da so nedonošenčki, pri katerih so diagnosticirali kronično bolezen pljuč (1500 g, gestacijska starost manj kot 30 tednov), bili izpostavljeni vsaj 20 različnim pomožnim snovem v zdravilih npr. sorbitolu, etanolu, propilen glikolu v količinah, ki so bile večje kot so priporočene za uživanje pri odraslih (Whittaker et al, 2009). Za te tri snovi je bilo dokazano nevrotoksično delovanje. Tem trem snovem so bili izpostavljeni tudi novorojenčki v naši študiji, vendar iz povzetkov temeljnih značilnosti zdravil nismo mogli ugotoviti količine sorbitola, etanola ali propilenglikola, kateri so ji bili izpostavljeni otroci. Lahko bi le predvideli največjo možno količino, ki bi bila enaka razliki med maso farmacevtske oblike in maso zdravilne učinkovine v pripravku ter preverili toksičnost odmerka. Najbolj izpostavljeni propilenglikolu so kritično bolni otroci, ki dobivajo zdravila s kontinuirano infuzijo.

Količin pomožnih snovi, ki so jih prejeli novorojenčki, žal nismo mogli preveriti, ker zaradi patentnih razlogov nismo dobili podatkov o količinah pomožnih snovi, ki jih zdravilo vsebuje.

Zaključimo lahko, da so bolni nedonošenčki še vedno zelo ranljiva populacija, ki za zdravljenje bolezni prejema zdravila, ki so učinkovita za zdravljenje njihovih bolezni, niso pa vedno varna za uporabo v tem občutljivem starostnem obdobju. V bodoče bo potrebno več zdravil preizkusiti tudi na tej populaciji oz. izdelati smernice, kako naj se rezultati kliničnih študij prilagodijo rabi v neonatalnem obdobju.

## 9 SKLEP

Med zastavljenimi hipotezami smo v diplomskem delu 2 delovni hipotezi potrdili in 2 ovrgli.

1. Novorojenčki ne dobivajo več magistralnih kot tovarniško izdelanih zdravil, ampak je ravno obratno – v našem primeru so dobili kar 22 tovarniško izdelanih zdravil in le 6 magistralno izdelanih.
2. Ker dobivajo več tovarniško izdelanih zdravil, dobivajo tudi več pomožnih snovi.
3. Novorojenčki dobivajo več zdravil za sistemsko kot lokalno zdravljenje – v našem primeru so dobivali 24 zdravil za sistemsko in le 3 za lokalno zdravljenje.
4. Novorojenčki so v večini primeov dobivali zdravila, katerih uporaba ni bila odobrena za to populacijo.



## 10 LITERATURA

1. Zbornik predavanj, Mednarodni simpozij, november 2009. Neonatalna farmakologija
2. Wikipedia, the free encyclopedia. Newborn. <http://en.wikipedia.org/wiki/Newborn>, html [dostop 31.10.2012]
3. Wikipedia, the free encyclopedia. Apgar score. [http://en.wikipedia.org/wiki/Apgar\\_score](http://en.wikipedia.org/wiki/Apgar_score), html [dostop 15.11.2012]
4. MedLine Plus. Apgar. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003402>, htm [dostop 18.11.2012]
5. Baza podatkov o zdravilih. <http://www.zdravila.net/>, html, [dostop 31.10.2012]
6. Draggle, seznam vseh zdravil. <http://si.draagle.com/#!/browse/group/root/>, html [dostop 31.10.2012]
7. Inrafer kapljice  
[http://www.torrimedica.it/farmaci/schedetecniche/INTRAFER\\_gocce.asp](http://www.torrimedica.it/farmaci/schedetecniche/INTRAFER_gocce.asp) html [dostop 31.10.2012]
8. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, Solarino B, Quaranta R, Dell'Erba AS. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci.* 2007 Aug; 29 (4): 361-7.
9. 'T Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med.* 2000 Oct 12; 343(15): 1125.
10. 'T Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Stricker BH. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ.* 2002 Jun 1; 324(7349): 1313-4.
11. Whittaker A, Currie AE, Turner MA, Field DJ, Mulla H, Pandya HC. Toxic additives in medication for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Jul;94(4): F236-40.
12. Jamnik K. Implementacija uredbe o zdravilih za pediatrično uporabo v slovenski zdravstveni system. Diplomsko delo. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2008.
13. Fox E, Balis FM. Drug therapy in neonates and pediatric patients. In: Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL, Grudzinskas CV, Markey SP. *Principles of clinical pharmacology.* Academic Press San Diego 2001; pp 293-305.
14. Kauffman RE. Drug action and therapy in infant and child. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and pediatric pharmacology 3.rd edition.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins 2005; pp 20-31.

15. Zec N, Filiano JJ, Panigrahy A, et al. Developments changes in <sup>3</sup>H-lysergic acid diethylamide binding to serotonin receptors in the human brainstem. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 114-26.
16. Routledge P. Pharmacokinetics in children. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: Suppl A: 19-24.
17. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestine length: a factor essential for gut adaptation. *Gut* 1991; 32: 1321-1323.
18. Heimann G. Enteral absorption and bioavailability in children in relation to age. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 43-50.
19. Lindenbaum J, Rund DG, Butler Jr VP, et al. Inactivation of digoxin by the gut flora: reversal of antibiotic therapy *N Engl J Med* 1981; 305: 789-827.
20. Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants: age-related differences and therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 484-527.
21. Hendeles L, Weinberger M. Theophylline: a state of the art review. *Pharmacotherapy* 1983; 3: 2-44.
22. Heimann G, Glatke E. Pharmacokinetics of phenobarbital in childhood. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 305-310.
23. Aranda J, Varvarigou A, Beharry K et al. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant. *Acta Paediatr* 1997; 86: 289-293.