

## ÚJ KORSZAK A GYÓGYSZEREK GYERMEKKORI ALKALMAZÁSÁBAN\* ELEK SÁNDOR DR.

*A gyógyszerek gyermekekben történő felhasználása rendkívül megnőtt, kiderült azonban, hogy alkalmazásuk olyan veszélyekkel jár, amelyekre korábban nem gondoltunk. Mára egyértelművé vált, hogy a gyógyszerek gyermekkori és felnőttkori alkalmazását el kell választani egymástól: a gyermekek nem kis felnőttek, gyermekekben nem feltétlenül ugyanazon mechanizmusok vezetnek egy adott betegség kialakulásához, mint felnőttekben, az sem ritka, hogy bizonyos betegségek tünettana különbözik.*

Sajnos ma kevés a kifejezetten gyermekgyógyászati alkalmazásra kifejlesztett gyógyszer, az esetek többségében törzskönyvezéskor (engedélyezéskor) sokkal kevesebb információ áll rendelkezésre a gyógyszerek gyermekekben történő alkalmazására vonatkozóan, mint a felnőttkori alkalmazást illetően. A gyógyszerek kipróbálása általában nem gyermekeken történik, ezért törzskönyvezéskor, az alkalmazás első éveiben gyermek viszonylatban keveset tudunk az adott gyógyszer mellékhatásprofiljáról, különösen huzamos alkalmazás esetében. A mellékhatások jelentkezését, felismerését nehezítik a gyógyszerek felnőtt- és gyermekkori hatásai, mellékhatásai közötti különbségek, a felnőttekéhez képest más farmakokinetikai sajátosságok (felszívódás, plazma koncentráció, kiürülés, kumuláció). Gyermekekben gyakran más a gyógyszerek metabolizmusa, mint felnőttekben, emiatt különbségek lehetnek a gyógyszerinterakciókban is. Mivel a gyógyszerkipróbálási vizsgálatokban gyermekek általában nem vesznek részt, a törzskönyvezéskor hiányosak a kinetikára vonatkozó ismeretek, a hatékonysághoz tartozó vérszintek hiányos ismerete alul-, vagy felüldozírozáshoz vezethet. Az aluldozírozás miatt nem megfelelő a hatás, könnyebben alakul ki hozzászokás, a túladagolás következtében fokozódnak az A típusú mellékhatások (farmakodinámiai hatások nemkívánatos mértékű felerősödése). A gyógyszerek kiszerezése, különösen szájon át történő adás esetén, jelentős mértékben befolyásolja a gyermekek compliance-ét, orvossal, szülővel való együttműködését, végső soron a gyógyszer hatását.

A fentiek jelentőségét felismerve az Európai Unió gyógyszerügyi hatósága (EMA, European Medicine Evaluation Agency) szakmai szervezetekkel, jogalkotókkal és a gyógyszeriparral együttműködve az utóbbi években több, a gyógyszerek megfelelőbb gyermekkori felhasználását célzó rendeletet és irányelv szintű tervezetet dolgozott ki. Az alábbiakban röviden ismertetjük ezeket.

*Az Európai Parlament és Tanács Rendelete a Gyógyszerkészítmények Gyermekgyógyászati Felhasználásáról (Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council) című rendeletet lapunk jelen számában Prof. Dr. Borvendég János ismerteti.*

A gyermekeken történő klinikai vizsgálatokra vonatkozó irányelv (*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, CPMP/ICH2711/99*) ismerteti azokat a körülményeket, amelyeket a vizsgálatok előtt elsősorban mérlegelni szükséges (az indikációban jelzett betegség gyakorisága, az érintett gyermekpopuláció nagysága, a betegség súlyossága, alternatív kezelési lehetőségek, a vizsgálandó gyógyszer újszerűsége, van-e a készítménynek valamilyen gyermekgyógyászati indikációja, a hatások, mellékhatások meghatározásához szükség van-e valamilyen végpontra, van-e valamilyen, akár állatkísérletes utalás arra vonatkozóan, hogy az adott gyógyszer veszélyes lehet gyermekekben). Az irányelv részletesen foglalkozik egyéb kérdésekkel is, mint: megfelelő kiszerezés alkalmazása, a vizsgálatok optimális időzítése a gyógyszerfejlesztési folyamaton belül, gyermekeken történő farmakokinetikai vizsgálatok szempontjai, a hatékonyság, biztonságosság mérése, speciális életkorral kapcsolatos szempontok (koraszülöttek, újszülöttek, csecsemők, kisgyermekek, serdülők), etikai kérdések, betegborzolás, önkéntességi nyilatkozat, betegtájékoztató, kockázat minimalizáció.

A megfelelő formuláció kiválasztására vonatkozó tervezet (*Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population, EMA/CHMP/PEG/194810/2005*) gyermekgyógyászati felhasználásra kerülő különböző gyógyszerformák kifejlesztésének szempontjaival foglalkozik. A tanulmány felhívja a figyelmet arra, hogy a nem megfelelő kiszerezés (pl. ízesítés, tablettá-, kapszula

\* A szerkesztőség felkérésére írt tanulmány.

méret) miatt gyakran kerül sor gyermekek által könnyebben „fogyasztható”, de a hatás szempontjából kedvezőtlenebb készítmények használatára. A gyógyszerek vivőanyagaira a gyermekek sokszor érzékenyebbek, mint felnőttek és speciális problémát jelent a koraszülöttekben történő gyógyszer alkalmazás (pl. egyes, a gyógyszerek kiválasztásában, megoszlásában részt vevő szervek, a megoszlási barrierék, fiziológiás regulációs mechanizmusok fejletlensége miatt). A különböző gyógyszerformák felhasználhatósága (elfogadása) változik a gyermekek korával, fizikai, szellemi fejlettségével, koordinációs képességével. Példaként említhetők az asztmában használt inhalátorok, amelyekből különböző típusok szükségesek újszülöttkortól a serdülőkorig. Alapvető fontosságú annak ismerete, hogy milyen korban képes egy gyermek biztonságosan lenyelni egy szilárd gyógyszerformát, pl. tablettát, kapszulát. Ez szintén kortól, fizikai, szellemi fejlettségtől függő, de egyéni adottságok miatt esetenként jelentős különbség tapasztalható egy-egy korosztályon belül is. A gyógyszerek íze, szaga, alakja, felülete különösen fontos a p.o. alkalmazás esetén, a buccalis alkalmazáskor fontos szerepe van a megfelelő kioldódásnak, a gyógyszer szájgaratüregben történő megtartásának. A gyermekek fokozottan idegenkednek olyan gyógyszerek huzamos alkalmazásától, amelyek beszedése kényelmetlen, esetleg fájdalmas. A gyógyszer alkalmazást befolyásoló tényezők közé tartozik a megbetegedés is. Hirtelen kialakuló betegség, különösen láz, fájdalom jelentkezése esetén a gyermekek megriadhatnak, kevésbé együttműködők, mint máskor. Ilyenkor folyékony gyógyszerformák alkalmazása célszerű, mert a szilárd gyógyszerforma erőltetése félrenyeléshez, aspirációhoz, felülfertőzéshez vezethet. Ezzel szemben huzamos, esetleg több hónapos, éves alkalmazás esetén a szilárd gyógyszerformák lehetnek alkalmasabbak, ezekkel kapcsolatban ugyanis ízekkel kapcsolatos averzióra kevésbé kell számítani. Speciális problémát jelenthet az iskolában történő gyógyszeresedés. Ebből a szempontból is nagyon fontos, hogy minél több gyermekgyógyászati alkalmazásra kifejlesztett, nappali egyszeri szedést lehetővé tevő készítmény álljon rendelkezésre. Speciális figyelmet, odaadást igényel a fogyatékosok esetében történő alkalmazás, különösen a kanülön át történő gyógyszerelés, a gyógyszer-táplálék interakciók miatt.

Végül, de nem utolsósorban kell szólni a gyermekekben alkalmazott gyógyszerekre vonatkozó farmakovigilanciás tervezetről (*The Draft Guideline on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population*, EMEA/CHMP/235910/2005). A tervezet

alapján készítendő irányelv mindazon gyógyszerek mellékhatásainak felfedését, követését célozza, amelyek gyermekekben alkalmazásra kerülhetnek (vakcinák kivételével, melyekre külön irányelv van készülőben). A tervezetet az EMEA gyógyszerbiztonsági munkacsoportja (Pharmacovigilance Working Party) több éves szakértői konzultáció, megbeszélés alapján dolgozta ki, a végleges változat a közeljövőben várható. Kidolgozását a már említett problémák mellett (megfelelő klinikai vizsgálatok hiányában a kinetika, a mellékhatásprofil hiányos ismerete, a kinetika hiányos ismerete miatt alul-, felüldozírozás, ebből adódóan nem megfelelő terápiás, fokozott toxikus hatások kialakulásának veszélye, gyermekgyógyászati felhasználás szempontjából megfelelő gyógyszerforma hiánya, emiatt formuláció szempontjából előnyösebb, de hatástanilag kedvezőtlenebb készítményekre való áttérés veszélye) az indokolja, hogy az orvosok gyakran írják fel gyermekek részére felnőttkori alkalmazásra kifejlesztett gyógyszereket, amelyek alkalmazási előírásában, betegtájékoztatójában azonban nem szerepelnek adatok a gyermekkori adagolásról, várható mellékhatásokról, továbbá hogy a gyermekekben jelentkező mellékhatások felismerése, jelentése lényegesen alacsonyabb szinten áll, mint a felnőttkori gyógyszerek vonatkozásában. A mellékhatások felismerése szempontjából speciális problémát jelent, hogy a gyermekek nem mindig képesek megfelelően kommunikálni a gyógyszerek okozta kedvezőtlen eseményeket, ill. gyakran még a szülőknél sem merül fel annak gyanúja, hogy a gyermekekben tapasztalt kedvezőtlen események gyógyszerhatás következményei lehetnek. A tervezet a problémák bemutatása után részletesen útmutatóban ismerteti, hogy a nagyobb gyógyszerbiztonság érdekében milyen intézkedésekre van szükség az orvosok, a gyógyszeripar és a gyógyszerügyi hatóságok részéről. Elsősorban orvosokra háruló feladat a gyermekek korától függő különböző adatgyűjtési módszerek, pl. kikérdezés, kérdőívek, mellékhatás bejelentő lapok alkalmazása, megfelelő csatornák kialakítása az orvosok/beteg hozzátartozók/gyógyszerügyi hatóságok és az előállítók közötti közvetlen kommunikáció céljára, rendszeres továbbképzések az orvosok, hozzátartozók részére, különösen neonatológiai vonatkozásban szorosabb együttműködés kialakítása a gyermekkorházak és a házi gyermekorvosok között, pediátriai farmakológus képzés erősítése, bevezetése, pediátriai farmakológus szorosabb bevonása a gyermekgyógyászati tevékenységbe. Gyógyszeripart érintő feladatok: részletes irodalmi adatok benyújtása törzskönyvezéskor, törzskönyvezés után időszakos tájékoztató jelentések benyújtása a hatóságok felé a készítményeikkel gyer-

mekekben tapasztalt mellékhatásokról, klinikai-epidemiológiai vizsgálatok elvégzése újabb mellékhatások, az ismert mellékhatások gyakoriságának megismerése céljából. A gyógyszerügyi hatóságra hárul (i) engedélyezéskor annak ellenőrzése, hogy a törzskönyvezni kívánt gyógyszert a kipróbálás során alkalmazták-e gyermekeken, ha nem, milyen módszerekkel felügyeli az előállító az esetleges gyermekgyógyászati felhasználást, a gyermekekre vonatkozó információk miként tükröződnek az alkalmazási előírásban, betegtájékoztatókban, (ii) fokozott aktivitás a gyógyszerek gyermekkori alkalmazásával összefüggő előny-kockázati értékelés szempontjából, (iii) kedvezőtlen előny-kockázati értékre utaló megfigyelések esetén megfelelő intézkedések megtétele,

pl. orvosok felé történő figyelemfelhívás, alkalmazási előírás módosítás, szükség esetén a gyógyszeralkalmazás felfüggesztése.

Úgy gondoljuk, hogy a fentiekben leírtak ráébresztenek arra, hogy a gyógyszerek gyermekgyógyászati alkalmazásának jelenlegi gyakorlata milyen sok buktatót, hiányosságot, ki nem használt lehetőséget rejt magában és hogy a tervezett rendeletek, irányelvek, útmutatók életbe lépése milyen komoly változásokat, fejlődést hoz majd. Joggal feltételezhetjük, hogy új korszak kezdődik a gyógyszerek gyermekgyógyászati alkalmazásában.

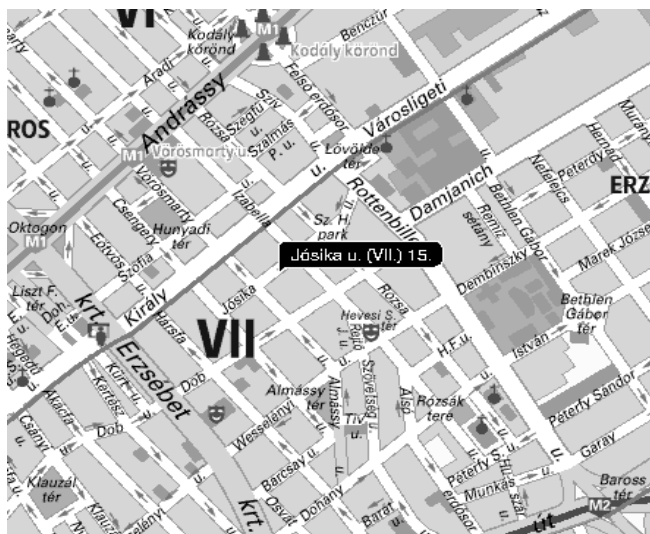
Sándor Elek: *New era in the pediatric use of drugs.*

Közlésre érkezett: 2007. január 25.

Cím: Elek Sándor dr., Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest Zrínyi utca 3. – 1051

### A Melania Kiadó Szaküzletében megtalálhatja

a MELANIA Kft., valamint a jelentősebb hazai és több külföldi orvosi könyvkiadó szakkönyveit, jegyzeteit. Kínálatunkban szerepel még számos termék, amelyre az orvosi gyakorlatban szüksége lehet: Különböző gyártmányú, illetve típusú orvosi eszközök, műszerek, készülékek, számítógépek és tartozékaik, CD-ROM-ok, videofilmek, továbbá TDK termékek teljes választéka.



ÚJ CÍMÜNK:

1077 Budapest, Jósika U. 15.

Tel.: 266-13-19; 235-03-13

Fax: 235-0312

E-mail: melania2@eqnet.hu