

**RACIONALNA FARMAKOTERAPIJA U PEDIJATRIJI - UVOD**

BOŠKO FICNAR\*

*Iskustva Komisije za pomoć djeci tijekom Domovinskog rata u Hrvatskoj ukazala su na nedostatnu edukaciju medicinara kod prepoznavanja doniranih lijekova i njihove primjene. Nedovoljna dodiplomska i poslijediplomska edukacija na području farmakoterapije, posebice u pedijatriji, vodila je nekritičnom prihvaćanju terapijskih navika starijih kolega, te nedovoljnu kritičnost prema prezentacijama novih lijekova. To su neki od razloga pisanja priručnika iz Racionalne farmakoterapije u pedijatriji 1996. godine, i kasnije ponavljanih edukacija iz ovoga područja kako kroz programe poslijediplomske nastave liječnika koji provode zdravstvenu zaštitu djece, tako i kroz teme stručnih skupova i seminara poput ove XVIII. Proljetne pedijatrijske škole. Uz navod uočenih farmakoterapijskih zabluda, u članku se uvodno ističe značaj rada i potrebu unaprijeđivanja i razvoja bolničkih komisija za lijekove. Nadalje se razmatraju osobitosti farmakoterapije u djece, od problema doziranja lijekova u djece, preko osobitosti pojedinih načina aplikacije lijekova djeci, do poštivanja upute liječnika o korištenju lijeka (compliance) koju provode odrasli iz okoline djeteta.*

Ključne riječi: farmakoterapija, pedijatrija.

Područje farmakoterapije pedijatrijskih bolesnika tradicionalno je malo obuhvaćeno u farmakoterapijskim priručnicima u našoj zemlji. Kod mladih liječnika ono se često svodi na preuzimanje zatečene farmakološke prakse starijih kolega Doma zdravlja ili Dječjih odjela. Kako je i medicinska periodika, pa i stručni skupovi posvećeni bolestima djeteta, oskudna sistematiziranim podacima i novim saznanjima o liječenju djece - i u daljnjem se stručnom radu i razvoju liječnika informacije prikupljaju ponajčešće iz publikacija proizvođača lijekova, te komercijalnih predstavnika koji liječnike ponajviše primarne zaštite češće posjećuju.

Iz tih i mnogih drugih razloga, ne rijetko smo svjedoci "terapijskih navika": davanja pripravaka kalcija kao antihistaminika kod urtikarija i težih alergijskih reakcija u djece; priprema penicilinske injekcije sa kalcieptom -

da se prevenira moguća alergijska reakcija na penicilin; ordinacija deksametazona u stanjima visoke febrilnosti djece; primjena parenteralnog oblika metami-zola također kod hiperpireksije u djece; pozivanje za antiemetikom kod recidivnih povraćanja djece; ordinacija diazepam-a intra-muskularnom injekcijom kod prekidanja konvulzivnog napadaja... Daleko bi nas odvelo nabranje ovakvih i sličnih zabluda, ali i potencijalno opasnih terapijskih navika.

U minulom Domovinskom ratu u okviru rada Komisije za pomoć djeci Ministarstva zdravstva RH bili smo izloženi prosudbi o primjeni doniranih lijekova djeci. Preduvjet za racionalno raspolaganje i sigurnu primjenu doniranih lijekova iz mnogih zemalja Europe i Sjeverne Amerike - bilo je manje poznavanje farmakopeje i farmakološke prakse tih zemalja, a više poznavanje generičkog nazivlja lijekova i njihove primjene u zdravstvenoj zaštiti djece. Kroz taj smo se rad imali prilike uvjeriti da je nedostatna kliničko-farmakološka obrazovanost naših klega liječnika praktičara, iz najmanje dva razloga:

o nedostatna dodiplomska izobrazba iz područja farmakologije i primijenjene farmakoterapije na medicinskim fakultetima u nas;

o u kasnijem radu bilo to u zdravstvenoj stanici, Domu zdravlja, bolnici ili klinici - reducirao se broj ljekovitih pripravaka na desetak ili dvadeset koje liječnik u uvjetima svoga rada najčešće primjenjuje, a upamćivao ih je tim slijedom u pravilu preko prodajnih komercijalnih naziva.

Suočeni u Domovinskom ratu sa nestašicom dotadašnjih "domaćih" lijekova s jedne strane, te obiljem lijekova sasvim nepoznatog nazivlja poklonjenih iz inozemstva s druge strane - javila se ne samo osobna nesigurnost u farmakoterapiji, već često i frustrirajuće reakcije negiranja i neprihvaćanja vrijednih lijekova. Rijede se događala kriva primjena.

Iz ovih nekoliko navedenih razloga mišljenja smo da treba nastojati na kontinuiranoj poslijediplomskoj izobrazbi liječnika iz područja pedijatrijske kliničke farmakologije. S tim smo ciljem uz pomoć UNICEF početkom 1996. godine tiskali priručnik "Racionalna farmako-

\* Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Mr. sc. dr. Boško Ficnar  
Klinika za dječje bolesti  
10000 Zagreb, Klaićeva 16

terapija u pedijatriji", koji je iako nepotpun i možda stručno neujednačen, ipak bio od pomoći liječniku praktičaru u primarnoj zdravstvenoj zaštiti djece u lakšem i racionalnijem odabiru lijeka i/ili načinu liječenja kod češćih bolesti djece u Hrvatskoj.

Ukazuje se potreba da se periodično (svakih 3-5 godina?) priručnik upotpunjuje novim saznanjima iz ovoga područja, promjenama u farmakološkoj legislativi u našoj zemlji, te dodacima novih kliničko-farmakoloških tema. Također se zalažemo za jačanje rada postojećih bolničkih Komisija za lijekove, koje ispunjenjem svojih zadaća mogu biti značajni trajni izvor edukacije liječnika kako u primarnoj tako i u bolničkoj zdravstvenoj zaštiti.

#### ZADAĆE BOLNIČKE KOMISIJE ZA LIJEKOVE

- Lista lijekova za bolnice
  - uvrštenje novih lijekova na Listu
  - isključenje lijekova sa Liste
- Rezistencija uzročnika
  - praćenje rezistencije uzročnika u bolnici
  - preporuke za rezervni antimikrobni lijek
- Potrošnja lijekova
  - praćenje potrošnje i prijedlozi racionalizacije
  - usporedbe s hospitalnom morbiditetnom strukturom
  - usporedbe s drugim bolničkim ustanovama
- Nuspojave farmakoterapije
  - sustavno prijavljivanje nuspojava lijekova
  - suradnja s Centrom za nuspojave
- Kliničko ispitivanje lijekova
  - odobrenje kliničkog ispitivanja
  - komentar rezultata kliničkog ispitivanja
  - uska suradnja s Etičkim povjerenstvom
- Uvođenje novih terapijskih metoda i/ili lijekova

- davanje suglasnosti za nove metode i lijekove
- uska suradnja s Etičkim povjerenstvom
- Terapijski savjeti
  - prema upitu liječnika
- Suradnja
  - s bolničkom Komisijom za hospitalne infekcije (na njen poziv)
  - s drugim bolničkim komisijama za lijekova u Hrvatskoj

#### Osobitosti farmakoterapije u djece

Karakteristike rasta i razvoja, anatomskog i funkcionalnog sazrijevanja organa i organskih sustava, te objektivno zavisna socijalna pozicija djeteta u procesu farmakoterapije (pomoć i nadzor odraslih) - samo su neki razlozi još nedovoljnog poznavanja osobina farmakokinetike, farmakodinamike i specifičnih osobina pojedinih lijekova primijenjenih u djece. Općenito je prihvaćeno motrište da se djelovanje mnogih lijekova u djece može značajno razlikovati od djelovanja kod odraslih (podrazumijeva se pažljivo određena doza prema uzrastu, tjelesnoj težini i površini tijela) - jer su funkcija rasta, razvoja, zrelosti metaboličkih mehanizama, pa i samog utjecaja bolesti na ove mehanizme.

Racionalna primjena lijekova podrazumijeva razumijevanje varijabilnosti lijeka u organizmu djeteta i odgovora tog organizma na lijek. Farmakokinetika poučava kako se organizam ophodi s lijekom, a farmakodinamika što lijek čini organizmu.

Iz opsežne teorije o farmakokinetici, možda treba samo naznačiti neke bitne odrednice. Apsorpcija je pojam koji obuhvaća put lijeka od mjesta primjene kroz tkiva do krvi. Najčešći put primjene lijeka per oralnim putem upozorava da moramo voditi računa o čimbenicima koji mogu utjecati na apsorpciju: brzina pražnjenja želuca, stupanj kiselosti u enteralnom traktu, istovremena prisutnost hrane, metaboličke osobine crijevne stijenke, crijevna mikroflora, itd. Oblik lijekovitog pripravka također ima utjecaja - kod djece je to najčešće tekući pripravak. Biološka raspoloživost označava postotak doze lijeka koji je dosegao sistemnu cirkulaciju - smanjuju je meta-

boličke promjene u crijevnoj stijenci, kao i prvi prolaz kroz jetru.

Raspodjela lijeka u organizmu različita je kod vodotopivih lijekova u djece i odraslih, u prvome redu zbog omjera izvanstanične i stanične tekućine, pa se tome podređuje i proračun doze - što je vidljivo iz gornje Tablice 1. Za većinu lijekova biološka pretvorba se događa u jetri, pa nisu zanemarive bolesti jetre kao i stupanj zrelosti metaboličkih procesa u funkciji rasta i razvoja djeteta. Kako se većina lijekova, nepromijenjena ili metabolizirana, izlučuje iz organizma bubrezima i ovdje postoji potreba poznavanja razvojnih promjena glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Naznačeni su samo neki razlozi zbog kojih treba voditi računa o mogućem utjecaju na liječenje istovremene bolesti jetre, ili bubrega, ili ne rijetkih malapsorptivnih stanja.

#### Odluka o izboru lijeka i načinu aplikacije

Nemoguće je, a niti je cilj ovih redova, dati precizna motrišta i napatke o području farmakoterapije određenom u najmanju ruku osobitostima bolesnika, vrsti bolesti, osobitostima lijeka, te znanjem i iskustvom liječnika. Međutim, zalažemo se za neke opće polazne temeljne odrednice na koje treba misliti i prema danim uvjetima koliko je to moguće i primijeniti u praksi. Najefikasniji lijek za predmetnu pretpostavljenu ili utvrđenu bolest, raspoloživ i dostupan roditeljima bolesnog djeteta - znači optimalni izbor stručno kompetentnog liječnika primarne zaštite koji prati i informiran je o novim medicinskim i farmakoterapijskim saznanjima. Glede načina primjene lijeka, važno je prosuditi (kada je to moguće) manje učestalu i manje bolnu aplikaciju lijeka uz isti ili podjednaki očekivani učinak. Kod toga je korisno podsjetiti se na neke osobine puteva primjene lijekova u djece:

- Lokalno
  - Potrebit je oprez u:
    - vrsti primijenjenog lijeka
    - duljini primjene
    - veličini površine na koju se nanosi

## ○ Intramuskularno

## Prednosti:

- relativna sigurnost da je dana količina lijeka i resorbirana

## Nedostaci:

- bolna aplikacija
- često mala mišićna masa (novorođenče, dojenče)
- otežana resorpcija kod dulje primjene (infiltrati, abscesi)

## ○ Intravenozno

## Prednosti:

- dana količina lijeka je i resorbirana
- "prvi prolaz kroz jetru" je 20% minutnog volumena

## Nedostaci:

- povezanost sa hospitalnim liječenjem
- rizik jatrogene infekcije
- umjereno bolna aplikacija

## ○ Peroralno

## Prednosti:

- (obično) bezbolna aplikacija lijeka
- liječenje u kućnoj sredini

## Nedostaci:

- niska tolerancija digestivnog sustava na strane tvari novorođenčeta i dojenčeta
- nepouzdana resorpcija (hidro/liposolubilnost; oblik lijeka; stupanj disocijacije)
- učinak "prvog prolaza kroz jetru"
- nesigurnost redovite aplikacije od strane odraslih

Valja podsjetiti i na poseban položaj djeteta u procesu farmakoterapije: ono ovisi o odraslima iz svoje okoline i o njihovom pridržavanju upute liječnika. Zato nikada nije dostatno naglasiti da liječnik treba uzeti vremena za detaljno objašnjenje roditelju o osobinama propisanog lijeka (moguće nuspojave i kako ih uočiti, te kako tada postupiti), ritmu

davanja lijeka djetetu, vremenu davanja lijeka u odnosu na obroke hrane, duljini uzimanja terapije, te planiranom i eventualno izvanredno ranijem kontrolnom pregledu. Posebno ovdje treba spomenuti važnost pridržavanja upute liječnika o ritmu uzimanja i duljini trajanja terapije. Nedvojbeno su mnoga istraživanja pokazala da će se broj davanja lijeka tijekom dana smanjivati, kao i ukupna duljina liječenja - zavisno o poboljšanju zdravstvenog stanja bolesnog djeteta. Idealna bi bila mogućnost jednokratne jednodnevne terapije. Kako tu pogodnost u pravilu nemamo, zalažemo se da liječnik uvijek kod odluke o izboru lijeka za bolesno dijete prosudi i ako to bolest i uvjeti dozvoljavaju - odabire onaj lijek koji se daje manje puta dnevno i ukupno u kraćem terapijskom ciklusu.

Primjerice: ako za određenu bolest liječnik prosuđuje da bi podjednako korisni učinak imali i amoksicilin (3 ili 4 puta dnevno peroralni unos) i cotrimoxazol (2 puta dnevno peroralni unos) - odluka bi trebala svakako biti na strani potonjeg lijeka. Još je zorniji primjer odluke o izboru makrolidnog lijeka: u mogućnosti izbora između eritromicina (4 puta dnevno peroralni unos tijekom 8 do 10 dana) i azitromicina (1 puta dnevno peroralni unos tijekom 3 dana) - odluka se nameće sama po sebi!

Radi ilustracije važnosti izbora lijeka sa motrišta pridržavanja upute liječnika o njegovom korištenju (compliance), navodimo primjer takovog istraživanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti djece u Engleskoj (Lancet, 1986.). U 674 djece predškolskog uzrasta kod dijagnoze febrilnog otitis media ordiniran je ampicilin sirup, svakih 6 sati 1 žličica, tijekom 10 dana, potom kontrolni pregled. Kontrolni se odazvalo samo 300 djece, kod kojih je propitivanje o pridržavanju upute o korištenju lijeka dalo porazne rezultate (Tablica 1).

Samo 7% od manje od polovice bolesnika koji su se odazvali kontrolnom pregledu - pridržavalo se u potpunosti upute liječnika. To je više nego poučan rezultat koji svraća pozornost na ozbiljnost problema compliance-a. Pregled i postavljanje dijagnoze svakako nisu sebi svrhom - ako ne uslijedi učinkovito i

Tablica 1.

*Pridržavanje uputa o korištenju lijeka*

Table 1

*Keeping to drug usage instructions*

Pridržavali se upute	7 %
Prekinuli prije 4. dana	28 %
Prekinuli od 5. do 8. dana	40 %
Razbila se boca	3 %
Neredovito uzimanje	22 %

racionalno liječenje. Pridržavanjem gornjih navoda povećat ćemo za to izgled.

Pojam rezervnog lijeka  
(rezervni antimikrobni lijek)

Osjetljivost, odnosno rezistencija bakterija, uvelike ovise o potrošnji antimikrobnih lijekova. Što je primjena antimikrobnih lijekova šira i slobodnija, to je osjetljivost bakterija na široko primjenjivane antimikrobne lijekove, manja. Utjecaj antimikrobnih lijekova na razvoj rezistencije bakterija i selekciju rezistentnih sojeva, naročito je izražen u zatvorenim sredinama kao što su bolnice. U takvim sredinama, brz je prenos bakterija sa bolesnika na bolesnika i već nakon 24h boravka u bolnici u crijevnoj flori bolesnika, mogu se izolirati tzv. bolnički sojevi bakterija, koji pokazuju

Tablica 3.

*Rezervni antimikrobni lijek u bolničkim ustanovama*

Table 3

*Hospital reserve antibiotics*

imipenem sa cilastatinom (Conet)
aztreonam (Azonom)
ceftazidim (Mirocef)
cefoperazon (Cefobid)
ceftriakson (Longacef, Rocephin, Lendacin)
amikacin (Amikacin)
ciprofloksacin (Cenin, Ciprobay)
vankomicin (Vankocyn)
teikoplamin

značajan utjecaj rezistencije na antimikrobne lijekove.

Globalni utjecaj široke primjene antimikrobnih lijekova, može se uočiti prema značajnim promjenama u bakterijskoj flori, koja predstavlja terapijski problem. Tako je prije uvođenja penicilina i sulfonamida, najčešći uzročnik teških sustavnih infekcija bio *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus*. Nakon uvođenja penicilina i sulfonamida, problem postaju gram negativne bakterije. Nakon široke primjene aminoglikozida i cefalosporina II i III generacije, pojavljuju se bizarni uzročnici infekcija.

U nemogućnosti da se potpuno izbjegne utjecaj antimikrobne terapije na bakterijski spektar patogenih uzročnika, razvio se koncept tzv. rezervnog antimikrobnog lijeka u bolničkim ustanovama. Uvođenjem koncepta rezervnog antimikrobnog lijeka nastoji se produžiti vijek djelotvornosti "novog" antimikrobnog lijeka, usporediti selekcija rezistentnih sojeva i na koncu zadržati mogućnost da se i bolničke infekcije uzrokovane multirezistentnim bakterijama mogu uspješno liječiti.

Lista rezervnih antimikrobnih lijekova različita je u različitim bolnicama. U većini bolničkih ustanova na tzv. listi rezervnih antimikrobnih lijekova nalaze se lijekovi navedeni u Tablici 2. Uglavnom je princip propisivanja rezervnog antimikrobnog lijeka isti. Moraju biti ispunjeni uvjeti za izdavanje takvog antimikrobnog lijeka, a to su:

- izolacija uzročnika infekcija koji reagira samo na rezervni antimikrobni lijek;
- empirijska primjena u imunokompromitiranih bolesnika u kojih postoje znaci bakterijske infekcije, a uobičajena antimikrobna terapija nije imala učinka;
- nastavak liječenja, ako je bolesnik u drugoj ustanovi već započeo s terapijom rezervnim antimikrobnim lijekom.

#### LITERATURA

1. Drug Facts and Comparisons. Lippincott, Philadelphia, 1990.
2. Reese RE, Betts RF: A Practical approach to Infections Diseases. III izd. Little, Brown & Co. Boston, Toronto, London, 1991.

3. Kucers A, McBennett N: The Use of Antibiotics. IV izd. William Heinemann Medical Books, 1988.
4. Laurence DR, P.N. Bennett PN: Klinička farmakologija IV. Jugoslavenska medicinska naklada, 1990; 149-75.
5. Dukes MNG: Meyler's Side Effects of Drugs. XII izd. Elsevier, Amsterdam, London, New York, Tokio, 1992.
6. Vrhovac B, Simić D: Interakcije lijekova. Libelli Medici, 1980.
7. Hansten PD, Horn JR: Drug Interactions Updates. Applied Therapeutics Vancouver, Washington, 1991.
8. Drugs for children. WHO Regional office for Europe, 1987.
9. Huzjak N. Otrovanja lijekovima u djece. Klinička toksikologija u pedijatriji. Zbornik radova. Zagreb, 1992; 101-6.
10. Flanagan RJ et al. Value of Toxicological Investigation in the Diagnosis of acute drug poisoning. The Lancet, Sept 1981.
11. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. The Pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Inc, New York, 1992.
12. Clark A, Walton WW. Effect of Safety Packaging on Aspirin Ingestion by Children. Pediatrics, 1979; 63: 131.
13. Arhiva Komisije za pomoć djeci u Hrvatskoj, Radna grupa za pomoć u lijekovima, 1992-95.

#### Summary

#### RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN PEDIATRICS - INTRODUCTION

B. Ficnar

*Experience of the Committee for help to the children during the war in Croatia showed a lack of education of medicals, in recognizing of donated drugs and in their application. Insufficient undergraduate and postgraduate education in the field of pharmacotherapy, particularly in pediatrics, led to an uncritical acceptance of therapeutic habits of older colleagues, and also insufficient criticism towards presentations of new drugs. These are some of the reasons for writing the manual Rational pharmacotherapy in pediatrics in 1996, and repeated educations in that field, through postgraduate education of physicians which are dealing with child health care, as well as courses and seminars like this, the XVIII Spring Pediatric School. In this paper, the mentioned misunderstandings are discussed, as well as importance, characteristics and need for development and improvement of hospital drug committees. Furtherly, there are also the characteristics of pharmacotherapy in children considered, and problems with dosage of drugs in children, characteristics of certain ways of drug application in children as well. Finally, the physician's instructions for the use of a drug which are implemented by child's parents and others in child's environment are also considered.*

Key words: pharmacotherapy, pediatrics