

## SPECIFIČNOSTI FARMAKOKINETIKE I FARMAKODINAMIKE ANALGETIKA U DJECE

JASMINKA JAKOBOVIĆ\*

*Za veliki broj lijekova, pa tako i za analgetike, iz etičkih se razloga ne provode farmakološke studije u djece tijekom preregistracijskog ispitivanja lijeka. Dizajniranje ovakvih studija vrlo je zahtjevno i teško provedivo. Pojam „djeca“ uključuje vrlo heterogenu skupinu, od prematurne novorođenčadi do puberteta i adolescencije. To je razdoblje života u kojem se odvija kompletan razvoj i sazrijevanje metaboličkih mehanizama odgovornih za procese farmakodinamike i farmakokinetike. Procjena intenziteta boli u djece opterećena je brojnim teškoćama. Mnogi analgetici imaju relativno malu terapijsku širinu i kliničari su suočeni s realnom opasnošću od predoziranja. Preporuke za doziranje pojedinog analgetika u djece često ne postoje ili su bazirane na relativno malim kliničkim studijama. Multicentrična suradnja je u novije vrijeme omogućila pojavu kvalitetnih farmakodinamskih i farmakokinetičkih ispitivanja za osnovne analgetike kao što su paracetamol, tramadol i morfin.*

Deskriptori: BOL; DIJETE; ANALGETICI; FARMAKOKINETIKA; ACETAMINOFEN; PROTUUPALNI AGENTI, NESTEROIDI; ANALGETICI, OPIOIDI

### UVOD

Anatomske i fiziološke karakteristike u razvoju djece utječu na specifičnosti farmakokinetike i farmakodinamike analgetika. Poznavanje ove problematike olakšava doziranje lijekova koji se primjenjuju u liječenju boli. Međutim, etičnost predkliničkih istraživanja izuzima zdravu populaciju dječje dobi. Tako kliničko praćenje farmakoloških učinaka lijekova primijenjenih u terapiji bolesne djece nema adekvatnu usporedbu kao odraslih bolesnika, gdje je lijek prethodno bio testiran na zdravim dragovoljcima. Ovakvo stanje otežava dobivanje kvalitetnih farmakokinetičkih rezultata i zahtijeva povećanje uzorka (1).

### FARMAKOKINETIČKE OSOBITOSTI U DJEČJOJ DOBI

Farmakokinetičke osobitosti u djece uzrokovane su fiziološkim promjenama dječje dobi koje uključuju: promjene tjelesnih kompartnata (odjeljaka), razlike u količini proteina plazme i vezivanju na njih, progresivni porast brzine metabolizma lijekova, sazrijevanje bubrežne filtracije i ekskrecije lijekova i metabolita (2).

Djeca imaju veći volumen distribucije lijeka nego odrasli zbog slabijeg vezivanja za proteine plazme, povećane propusnosti krvno-moždane barijere i veće količine vode u odnosu na tjelesnu masu. Volumen distribucije (Vd) utječe na vrijeme poluraspada lijeka, ali ne mora utjecati na njegov klirens.

Razina plazmatskih proteina, za koje se lijekovi vežu, niska je u novorođenčadi i progresivno raste s dobi. Pri rođenju je razina serumskih albumina oko 75-80% vrijednosti u odraslih (novorođenče ima 36 g/L, odrasli 45 g/L), dok razina  $\alpha$ -1 kiselog glikoproteina iznosi 50% koncentracije u odraslih (novorođenče 0,24 g/L, odrasli 0,6 g/L).

Bilirubin i slobodne masne kiseline također se vežu za proteine plazme, pa

novorođenačka hiperbilirubinemija, kao i postporođajni porast slobodnih masnih kiselina, mogu relativno brzo povišiti nevezanu („slobodnu“) frakciju lijeka.

Masno tkivo je depo jako lipofilnih i slabo metaboliziranih lijekova, uvjetujući ponovljeno odgođeno otpuštanje lijeka u plazmu. U dojenčadi se povećava količina masnog tkiva tijekom prve godine života. Potom dijete gubi tjelesnu mast do razdoblja života kad je ima najmanje - u dobi između 5-8 godina. Od puberteta slijedi nakupljanje masnog tkiva u tijelu koje ima plato u odrasloj dobi, a koji je u žena viši nego u muškaraca (3).

Jetrenim klirensom lijekova naziva se aktivnost enzima jetre koji ih metaboliziraju. Na jetreni klirens utječe i protok krvi kroz jetru, osobito za lijekove koji imaju veliku hepatičnu ekstrakciju. Za te je lijekove klirens limitiran protokom krvi kroz jetru, što utječe na vrijeme poluraspada lijeka (4).

Djeca općenito imaju veću jetru i veći protok krvi kroz nju u odnosu na tjelesnu masu, što povisuje jetreni klirens lijeka.

Fenotipske razlike u aktivnosti enzima i varijacije u metabolizmu lijekova ovise

\* KBC „Sestre Milosrdnice“, Klinika za dječje bolesti, Zavod za dječju anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Adresa za dopisivanje:  
Jasminka Jakobović, dr. med., KBC „Sestre Milosrdnice“, Klinika za dječje bolesti, Zavod za dječju anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klaićeva 16, Zagreb, e-mail: jjakobov@inet.hr

o polimorfizmu gena uključenih u metabolizam lijeka, konstituciji, komorbiditetu i okolišu. U ranom neonatalnom životu uglavnom su posljedica ontogeneze, odnosno o dobi ovisnog sazrijevanja enzima i fenotipske aktivnosti specifičnih izoenzima (5).

Metabolizam lijekova posredovan enzimima dijeli se na metaboličke reakcije faze 1 i faze 2.

Reakcije faze 1 su nesintetske, kao oksidacija, redukcija i hidroliza.

Mikrosomalni sustav miješanih oksidaza, smješten na glatkom endoplazmatskom retikulumu hepatocita, odgovoran je za fazu 1 metabolizma, a sačinjavaju ga enzimi sustava P450 (CYP) (4). To je superfamilija enzima razdijeljena u nekoliko porodica na temelju sekvencijske sličnosti. U ljudi su najvažnije porodice 1-4.

Više od 90% klinički važnih lijekova metabolizira glavnih sedam CYP izoenzima: 3A4, 3A5, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 2E1. Izoenzim CYP3A4 najobilatiji je od CYP450 i dominantan je u metabolizmu lijekova, čineći gotovo 50% metabolizma svih komercijalnih lijekova. Aktivnost CYP3A4 može varirati čak 30 puta između pojedinih ljudi, pa se razine mnogih lijekova u krvi mogu značajno razlikovati.

U perinatalnom životu zbivaju se važne promjene u jetrenom metabolizmu i bubrežnom klirensu. Ključni razvoj koji se odnosi na uklanjanje lijekova događa se u razdoblju od jednog tjedna do dva mjeseca života (3).

Metabolizmom se lijek uglavnom pretvara u bolje vodotopiv i terapijski neaktiv metabolit. No metaboličkim procesom može doći do pretvaranja prolijeka u lijek s jačim djelovanjem (kao kodeina u morfin s CYP2D6, propacetamola u paracetamol s esterazama ili morfina u 3- i 6-glukuronid s UGT 2B7), ili u toksičnu tvar kao pretvaranje paracetamola u hepatotoksični N-acetil-p-benzokinonimin (NAPQI) pomoću oksidativnog enzima CYP2E1. NAPQI se normalno veže s rezervama glutationa ako ga ima dovoljno (5).

Kod većine opioida metabolizam se odvija preko dva CYP izoenzimska puta: CYP3A4 i/ili CYP2D6.

CYP3A4 metabolizira fentanil, oksikodon, buprenorfin, tramadol, metadon (osim navedenih analgetika, supstrati za metaboliziranje ovog enzima su: eritromicin, klaritromicin, alprazolam, ciklosporin, klorfenhidramin, diltiazem, lovasta-

tin, hidrokortizon, nifedipin, verapamil, diltiazem).

CYP2D6 metabolizira kodein, oksikodon, tramadol, dihidrokodein, dekstrometorfan (osim toga, supstrati ovog enzima su: karvedilol, propranolol, propafenon, amitriptilin, nortriptilin, paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, risperidon, lidokain).

Totalni sadržaj CYP-a fetalne jetre iznosi 30-60% vrijednosti u odraslih. Ne sazrijevaju svi enzimi istom brzinom, odnosno dinamikom.

Ontogenost važnijih enzima faze 1 istraživana je u djece.

CYP3A7 je količinski najobilniji jetreni izoenzim pri rođenju, no aktivnost mu tijekom prve godine života opada. Za vrijeme djetetovog rasta i razvoja aktivnost CYP3A4 raste i glavna je izoforma među 3A u odraslih. Prvi dan nakon porođaja aktivnost CYP3A4 iznosi svega 5% aktivnosti u odraslih, na kraju novorođenačkog razdoblja 20%, nakon prvog tromjesečja života 30%, a pretkraj prve godine života 40%. Već u drugoj godini života, zbog relativno veće jetre u odnosu na tjelesnu masu, aktivnost CYP3A4 prelazi 120% aktivnosti ovog enzima u odraslih.

CYP2D6 je samo 2% svih jetrenih CYP proteina u odraslih, ali metabolizira približno 25% klinički važnih lijekova. Prvi dan nakon porođaja aktivnost ovog enzima iznosi do 3% aktivnosti u odraslih, na kraju novorođenačkog razdoblja doseže 30% i tijekom prve godine života više se bitno ne mijenja.

Na temelju ovog istraživanja zaključeno je da CYP3A4 sazrijeva sporije od CYP2D6 (5, 6).

U skladu s postnatalnim sazrijevanjem CYP enzima, prematurusi imaju vrijeme poluraspada lijekova 3-5 puta duže od odraslih, a donešena novorođenčad 2-3 puta. Ta se razlika smanjuje u dobi od 2-6 mjeseci. Ovaj omjer enzimске aktivnosti veći je od faktora koji se inače pripisuje interindividualnoj farmakokinetičkoj varijabilnosti, a koji iznosi 3,16 (7). Također je utvrđeno da tijekom prva dva mjeseca života aktivnost CYP1A2, izoenzima koji sudjeluje u metabolizmu amidnih lokalnih analgetika, iznosi 1:4-9 u djece u odnosu na odrasle. Ovaj izoenzim „sazrijeva“ dakle sporije od prije navedenih.

No već nakon dobi od 2 mjeseca, sazrijevanjem jetrenih enzima i činjenicom da djeca imaju veću jetru u odnosu na tjelesnu masu nego odrasli, nastaje razdoblje u kojem je klirens lijekova kraći nego u odraslih. Za djecu u dobi od 6 mje-

seci i više, farmakokinetičke su različitosti najviše uvjetovane veličinom jetre.

Reakcije faze 2 su sintetske-konjugacije: glukuronidacija, sulfatacija, metilacija i acetilacija. Najvažniji su izoenzimi uridin-difosfat-glukuroniltransferaze (UGT). Metaboliziraju morfin, paracetamol, bilirubin, steroide. Morfin i oksimorfon se primarno ne metaboliziraju CYP enzimima, već glukuronidacijom.

Konjugacijski enzimi imaju manju varijabilnost u sazrijevanju nego CYP enzimi.

#### FARMAKOGENETSKI ČIMBENICI

Među čimbenicima koji utječu na individualni odgovor na lijekove, pa tako i na analgetike spadaju i varijacije gena (8-11). Polimorfizam je varijacija u genotipu koja se javi u barem 1% populacije. Polimorfizam jednog nukleotida javlja se kod gena koji kodiraju enzime metabolizma analgetika, transportere (receptore i ionske kanale), koji izbacuju analgetike iz krvno-moždane barijere, ciljne točke analgetika te putove neurotransmitora uključenih u procesuiranje boli.

Enzimi koji metaboliziraju lijekove značajno su polje istraživanja, radi pronalaženja veza između vlastitog bolesnikovog genetskog profila i odgovora na lijek. Kako opiodi imaju relativno malu terapijsku širinu, bilo bi idealno znati optimalnu dozu.

Polimorfizam enzima iz porodice citokroma P450 utječe na analgetsku učinkovitost kodeina i tramadola, za što je odgovoran CYP2D6. Poznavanje bolesnikova genotipa može popraviti učinkovitost analgezije.

Razine nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova u krvi ovise o aktivnosti CYP2C9. I na ovom području primjene analgetika moguće je u budućnosti očekivati individualizaciju terapije (12).

Studije farmakogenomike u djece još su važnije, jer pojašnjavaju učinak ontogeneze, tj. kako se od rođenja zbivaju razvojne promjene ekspresije gena koji kodiraju enzime metabolizma.

#### FARMAKODINAMSKE SPECIFIČNOSTI

Bolesnikov fenotip također utječe na prijenosnike lijeka i njegove ciljne točke 1 (npr. utjecaj genetskog polimorfizma na  $\mu$  receptore, za koje postoji 100 varijanti gena). Važan je i polimorfizam gena za P-glikoprotein, koji je prijenosnik opioida na krvno-moždanu barijeru. Ispitivanja

ovog područja farmakodinamike mnogo će pridonijeti definiranju točne doze analgetika kod pojedinca. Zasad ove spoznaje još nemaju kliničko značenje.

Genotip, odnosno mutacije u natrijskim kanalima koje inhibiraju lokalni anestetici, utječe na doživljaj intenziteta boli i nuspojave lokalnih analgetika. Od sedam podtipova natrijskih kanala, kod osjetnih je živaca najvažniji podtip 1.7. Novi će lokalni analgetici djelovati baš na ovaj podtip natrijskih kanala.

## ANALGETICI U DJEČJOJ DOBI

### Paracetamol

Najčešće je primijenjen analgoantipiretik u djece. Antipiretski učinak se postiže inhibicijom ciklooksigenaze, tj. smanjenjem sinteze prostaglandina E2 (PGE2) u mozgu, ali za razliku od nesterooidnih protuupalnih lijekova, paracetamol ne inhibira sintezu prostaglandina na periferiji, pa zato nema antiinflamatorna svojstva.

Za liječenje boli paracetamolom istraživanje Gibb i Andersona predlaže koncentraciju u efektivnom odjeljku od 10 mg/L, dok za antipirezu smatraju da je dovoljna niža koncentracija (13). Brzina nastupa učinka može se povećati povećanjem inicijalne doze ili popravljanjem apsorpcije.

Nakon *per os* primjene vršne se koncentracije postižu u roku od jednog sata; vrijeme poluraspada ( $t_{1/2}$ ) iznosi 1,8-4 sata; slabo se veže za proteine plazme. Biotransformira se u jetri konjugacijom s glukuronskom kiselinom i sulfatom. Neznan se dio pak paracetamola metabolizira oksidacijom CYP sustavom, pri čemu nastaje toksični metabolit (NAPQI), koji se mora detoksicirati konjugacijom s glutathionom. Kod trovanja i relativnog nedostatka glutathiona toksični se metabolit ireverzibilno veže s bjelanjčevinama hepatocita, što uzrokuje njihovu smrt. Antidot je N-acetilcistein. Osim što djeca imaju veći kapacitet konjugacije sa sulfatom od odraslih, do dobi od 12 godina imaju i veću sintezu glutathiona, pa je toksičnost paracetamola u djece zapravo manja nego u odraslih (14).

Paracetamol se peroralno dozira djeci do 3 mjeseca života 5-10 mg/kg, a većoj djeci 10-20 mg/kg svakih 4-6 sati.

Maksimalna dnevna peroralna doza: za novorođenčad 30-45 mg/kg, za dojenčad 60 mg/kg, za djecu iznad 1 godine 90 mg/kg (preporučeno je 15 mg/kg po

dozi svaka 4 sata) (14, 15). Doze treba smanjiti ako je dijete dehidrirano, neishranjeno i ima leziju jetre (npr. žuticu) ili uzima lijekove koji induciraju enzime jetre (najčešće antikonvulzivi). Terapijska koncentracija u serumu od 10 mg/L paracetamola postiže se u djece od 2-15 godina davanjem svakih 6 sati po 30 mg/kg (16).

Moguća nuspojava primjene paracetamola je methemoglobinemija.

Za razliku od sazrijevanja sustava CYP-oksidaža, neki drugi enzimi faze 1, kao esteraze, značajno su aktivne već nakon porođaja. Proučavati se mogu pomoću propacetamola, intravenskog prolijeka paracetamola.

Propacetamol je vodotopivi prolijek, koji se esterazama brzo hidroksilira u paracetamol. Daje se intravenski kroz 15 minuta. Klirens propacetamola raste s postkonceptijskom dobi (engl. *PCA, post-conceptual age*): u dobi od 27 tjedana PCA iznosi 1,87 l/h/70 kg, a s jednom godinom života doseže 84% vrijednosti u odraslih, koja iznosi 16,3 l/h/70 kg. Farmakokinetika propacetamola u prematurusa opisana je u članku Allegaert i sur. (17): aktivnost enzima mijenja se s veličinom, odnosno djetetovom tjelesnom masom - tzv. alometrijski ovisna metabolička aktivnost. Osim o tjelesnoj masi, većina izoenzima pokazuje i specifičnu ontogenost ovisnu o dobi. Autori zaključuju da u istraživanjima treba primjenjivati lijekove koji mogu služiti kao farmakološke probe, odnosno testovi za opis izoenzim- specifične ontogenosti. Opisali su važnost *in vivo* procjene jetrenog metabolizma, služeći se urinarnom eliminacijom paracetamola i tramadola u novorođenčadi.

Paracetamol je pogodan i za proučavanje ontogeneze enzima faze 2, jer se stvaraju paracetamol-glukuronidi i sulfati. Novorođenčad metabolizira paracetamol sulfatacijskim putem više nego odrasli, kod kojih se metabolizam uglavnom odvija glukuronidacijom.

### Metamizol

Metamizol se kod djece rijetko primjenjuje kao analgetik, zbog opasnosti od pojave agranulocitoze.

NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI  
(engl. *NSAID, nonsteroid anti-inflammatory drugs*)

### Ibuprofen

Ibuprofen ima analgetsko i antipiretsko djelovanje, jer inhibira sintezu PGE<sub>2</sub> i u

mozgu i na periferiji. Metabolizira se pomoću enzima CYP2C9 i CYP2C8, a poznato je da ovi enzimi pokazuju funkcionalni genetski polimorfizam - tako za CYP2C9 postoji 5 varijanti. Nakon primjene *per os* vršne se koncentracije postižu za 1-2 sata, veže se značajno, 99% za proteine plazme, metabolizira se u jetri oksidacijom i konjugacijom, plazmatsko  $t_{1/2}$  iznosi 2 sata, kao metabolit se izlučuje urinom. Na ibuprofenu je proučavan utjecaj farmakogenomike na farmakokinetiku: CYP2C9 aktivnost je niska prilikom porođaja i raste progresivno u djetinjstvu prema vršku aktivnosti. Klirens sazrijeva s dobi, tako da dozu treba prilagoditi djetetovoj dobi i masi (veličini) - klirens raste od 2,06 mL/h/kg s 22-31 tjedan PCA, iznosi 9,49 mL/h/kg u dobi od 28 tjedana PCA, te raste do 140 mL/h/kg u dobi od 5 godina. Ne preporuča se za djecu mlađu od 6 mjeseci. Pojedinačna je doza 5 mg/kg, svakih 6-8 sati.

I stereoselektivnost lijeka može biti važna, jer jedan stereoizomer može imati veći klirens nego drugi. Tako npr. R-ibuprofen ima klirens 12 mL/h, a S-ibuprofen 5 mL/h. Istražuju se NSAID-i koji se sastoje od samo jednog stereoizomera.

### Diklofenak

Dozira se 0,5-1 mg/kg svakih 8-12 sati, a dnevna doza iznosi oko 1-3 mg/kg.

Na primjeru diklofenaka pokazano je da genetske razlike u metabolizmu mogu otežavati studije farmakokinetike zbog individualno različitog stvaranja aktivnih metabolita. Glavni metabolit diklofenaka je 4-hidroksiderivat, koji ima 30% analgetske i antipiretske aktivnosti diklofenaka, a koji nastaje aktivnošću enzima CYP2C9. Polimorfizam enzima CYP2C9 uvjetuje razlike u ovom metaboličkom putu među pojedincima.

### Acetilsalicilna kiselina

Dozira se 10-15 mg/kg svakih 6 sati.

Analgetski učinak ima plato. Zbog povezanosti s Reyeovim sindromom (encefalopatija i masna infiltracija jetre), ne preporuča se primjena acetilsalicilne kiseline kao analgetika u djece do 14 godina.

## OPIOIDI

Opioidi su uglavnom slabe baze (pK). U alkaličnom sadržaju crijeva, predomina neionizirani dio, što omogućuje dobru resorpciju i difuziju u tkiva. Mnogi

opioidi imaju značajan učinak prvog prolaska kroz jetru, što uzrokuje nisku bioraspoloživost oralnog pripravka.

Dobra topljivost u lipidima uzrokuje brz nastup djelovanja. Većina opioida ekstenzivno se distribuira u tijelu i njihov volumen distribucije premašuje svu tjelesnu vodu (18).

Klinički kratko djelovanje nakon jedne doze intravenski primijenjenih opioida koji se rabe u anesteziji rezultat je redistribucije lijeka iz SŽS-a u druga tkiva.

Analgezija morfinom duljeg je trajanja nego fentanilom, zato jer je morfin slabo topljiv u lipidima, pa pošto uđe u SŽS, sporije izlazi nego fentanil. Iz navedenog je vidljivo da trajanje učinka ne ovisi samo o klirensu i eliminacijskom poluvremenu.

Opioidi koji imaju kratko vrijeme poluraspada (morfin i hidromorfon) postižu "steady-state" brzo nakon početka davanja terapije - za 10-12 sati (19). Za razliku od navedenih, metadon i levorfanol imaju dugo vrijeme poluraspada pa će za postizanje "steady state" trebati 70-120 sati. Kod ove je skupine potrebno smanjiti dozu između petog i desetog dana od početka terapije zbog akumulacije lijeka.

Neki aktivni metaboliti, kao normeperidin i norpropoksifen, imaju duža poluvremena nego ishodni lijekovi.

#### Tramadol

Tramadol je 4-fenil-piperidinski derivat kodeina. Analgetska snaga je slična kao kod kodeina. Parcijalni je  $\mu$  agonist, a uz to ima centralne GABA-nergične, serotoninergičke i noradrenergičke aktivnosti. Tramadol je racemat 2 enantiomera - jedan aktivira  $\mu$  receptore i inhibira ponovnu pohranu serotonina, a drugi inhibira ponovnu pohranu noradrenalina. Upravo je dvostruki mehanizam djelovanja, opioidni i monoaminergički, zaslužan za široku primjenu tramadola. Djeluje kako kod nociceptivne tako i kod neuropatske boli. Primjenjuje se *per os*, rektalno i intravenski. Danas postoje peroralni oblici s trenutnim otpuštanjem lijeka, s produženim otpuštanjem kao i tablete koje se daju samo jedan put na dan. Tramadol podliježe umjerenom učinku prvog prolaska kroz jetru - bioraspoloživost je kod oralne primjene 65%. Vršni analgetski učinak postiže se za 2 sata, a trajanje je učinka 4-6 sati (20). Kod intravenske primjene bolus doza iznosi 1-2 mg/kg, a u infuziji se daje 0,2- 0,6 mg/kg/h.

Klirens tramadola raste od 25 tjedana postkonceptijske dobi kad iznosi 5,52 l/h/70 kg i doseže 84% odrasle vrijednosti već sa 44 tjedna PCA. Raspodjela tramadola u prvim mjesecima života može se upotrijebiti kao test razvoja enzima CYP2D6 i 3A4 (5, 6). Naime, tramadol se O-demetilacijom pomoću enzima CYP2D6 pretvara u analgetski metabolit, a drugi metabolit nastaje N-demetilacijom uz pomoć enzima CYP3A4. Glavni metabolit nastaje djelovanjem enzima 2D6 i zove se O-de(s)metil tramadol (M1 derivat). Ima veći afinitet za  $\mu$  receptore od izvornog tramadola. Stoga slabi metabolizatori mogu imati lošu analgeziju.

#### Pentazocin

Opioidni agonist-antagonist pentazocin, od pojave tramadola opsolentan je kao analgetik u djece, jer se nije pokazao učinkovitijim.

#### Kodein

Ima oko 50% analgetske aktivnosti morfina. Uglavnom se primjenjuje peroralno u dozi od 1 mg/kg svaka 3-4 sata. Oralna bioraspoloživost je 50%, a vršna se koncentracija u plazmi postiže za 1 sat. Dok je u odraslih eliminacijsko vrijeme poluraspada oko 3 sata, u novorođenčadi je duže (4,5 sati), a kod dojenčadi nešto kraće (2,6 sata) (20). Metabolizira se 10% u morfin, a ostali dio lijeka u inaktivni konjugirani metabolit.

Aktivni metabolit kodeina nastaje aktivnošću CYP2D6, demetilacijom na trećem C atomu. Kodein ima 200 puta niži afinitet za opioidni receptor nego morfini metabolit. Kodein je analgetik kod kojeg je genetska predispozicija za analgetski odgovor u cijelosti ispitana.

Zbog genetske raznolikosti, CYP2D6 je vrlo polimorfan enzim, s više od 100 poznatih varijanti alela. Postoje nefunkcionalni, smanjeno funkcionalni i duplicirani aleli koji uvjetuju različite sposobnosti metaboliziranja kodeina. Poznavanje bolesnikovih alela omogućuje nam predviđanje njegovog individualnog odgovora na kodein. Kod CYP2D6 bolesnici se dijele u 4 fenotipa: 1) nefunkcionalni aleli daju slab metabolizator, 2) ako je jedan alel smanjene funkcije, imamo srednji metabolizator, 3) ako je barem jedan alel funkcionalan, radi se o najčešćem tipu, a to su ekstenzivni, brzi metabolizatori, 4) multiple kopije funkcionalnog alela daju ultrabrz metabolizator. Studije su poka-

zale da koncentracije kodeinskog metabolita u odraslih mogu biti 5-17 puta različite između slabog metabolizatora i najčešćeg tipa (ekstenzivni metabolizatori). Sporih metabolizatora kodeina ima oko 10% u populaciji. Ovi pojedinci, posebice ako još uzimaju neki drugi lijek koji je supstrat za CYP2D6, mogu patiti od nepotpune, preslabe analgezije kodeinom. Interakcije kodeina nastaju s lijekovima koji su inhibitori CYP2D6: celekoksib, bupropion, cimetidin, kokain, kao i s lijekovima koji su induktori CYP2D6: deksametazon i rifampicin.

#### Morfin

Morfin je standard s kojim se uspoređuju ostali opioidni analgetici. Nastup djelovanja morfina je relativno spor iz više razloga. Konstanta disocijacije morfina iznosi 8, pa je na fiziološkom pH krvi 80% ioniziran. Značajno je vezan za proteine plazme, brzo se konjugira s glukuronskom kiselinom, sporo prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i loše prodire u SŽS, jer je slabo topljiv u lipidima. Metabolizira se u jetri pomoću enzima uridin-glukuronil-transferaza (UGT2B7) u morfin 3-glukuronid i morfin 6-glukuronid. Aktivni metabolit morfin-6-glukuronid eliminira se bubrezima, pa se u njihovu zatajenju akumulira u tijelu. Vrijeme poluraspada morfina je 120 minuta. Za interakcije s morfinom od najvećeg su značenja lijekovi koji inhibiraju UGT2B7, a od njih su poznati: diklofenak, tamoksifen, benzodijazepini i karbamazepin, nalokson, triciklički (i heterociklički) anti-depresivi.

Kod oralne primjene morfina učinak prvog prolaza kroz jetru vrlo je značajan, pa preporučeni odnos između *per os* i intravenske doze iznosi 3:1.

Morfin se dozira peroralno 0,3 mg/kg svaka 3-4 sata. Oralni pripravci produžena djelovanja postoje za djecu i doziraju se dva puta na dan.

Intravenski bolus iznosi 0,05-0,1 mg/kg, kontinuiranom se infuzijom primjenjuje 2-30  $\mu$ g/kg/h.

Uz pomoć crpke za "patient controlled" analgeziju (PCA, analgezija koju nadzire sam bolesnik), počinje se s bolusom od 10-30  $\mu$ g/kg, bazalni je protok 10-30  $\mu$ g/kg/h uz razdoblje blokiranja (engl. *lockout*) od 10 minuta, a satni limit od 0,1- 0,15 mg/kg.

Osim uobičajenih putova primjene, tj. peroralno, intravenski i supkutano, morfin je primjenjivan i na alternativne načine,

na primjer rektalno, intranazalno, neuroaksijalno.

Pri rektalnoj primjeni bioraspoloživost morfina u djece procjenjuje se oko 30% (raspon od 6-99%), a maksimalna koncentracija se postiže unutar jednog sata (30-90 min).

U studiji s intranazalnom primjenom morfina vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije bilo je 0,36 sati, srednje eliminacijsko vrijeme poluraspada 2 sata, a bioraspoloživost velika u usporedbi s primjenom *per os* (21).

U djece od 2-15 godina epiduralno davanje morfina rezultira kratkim vremenom do postizanja maksimalne koncentracije (10 min.). Epiduralno se daje 10% parenteralne doze, a davan je i kaudalno. Intratekalno je primjenjivano oko 1% parenteralne doze.

Intramuskularna primjena rezultira brzo apsorpcijom, vršna plazmatska koncentracija ( $c_{max}$ ) doseže se za 15 minuta, a bioraspoloživost je 100%.

Poznato je da novorođenčad sporije metabolizira opioide. Prilikom primjene u ovoj dobnoj skupini postoji realna opasnost od akumuliranja opioida zbog nezrelih jetrenih enzima. Renalna je ekskrecija također snižena, jer novorođenčad ima sniženu brzinu glomerularne filtracije i kapacitet tubularne sekrecije. Eliminacijsko vrijeme poluraspada morfina je značajno povišeno u prematurusa (12-20 sati) i novorođenčadi u usporedbi s odraslima (6-8 h: 2-4 h) (21).

Totalni plazmatski klirens morfina mijenja se s dobi: u prematurusa iznosi 0,5-3 mL/kg/min., ostaje snižen do dobi od 3 mjeseca, a potom raste. Smatra se da pretkraj dojenačke dobi klirens morfina doseže vrijednosti u odraslih. Za vrlo malu djecu treba početi primjenu morfina sa 25-30 % doze po kilogramu tjelesne mase u usporedbi sa starijom djecom.

Nasuprot novorođenčadi, vrijeme poluraspada morfina u dječjoj dobi iznosi 1-2 sata, što je kraće nego u odraslih. Klirens morfina u predškolske djece iznosi 20-40 mL/kg/min. (u odraslih iznosi 10-20 mL/kg/min.). Prosječna doza za početak analgezije iznosi kod veće djece 1,5-2 mg/kg/dan.

Preporuke za koncentraciju morfina u krvi kojom se postiže analgezija u djece nisu čvrste. Kontroverzna je objavljena studija koja je preporučila 26 µg/L za dojenčad, a oko 5 µg/L za djecu od 2-6 godina. Zaključuju da je novorođenčad slabije osjetljiva na analgetske učinke morfina (1).

Ipak, za kontinuiranu analgeziju u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) preporuča se ciljna koncentracija morfina u „steady stateu“ oko 15 ng/mL, što se postiže sljedećim intravenskim doziranjem: počinje se s 0,015 mg/kg u prva tri mjeseca života, a kod veće djece s 0,02-0,03 mg/kg. Nastavlja se s kontinuiranom infuzijom: 7,5 µg/kg/h pri porođaju donešene djece; 12,5 µg/kg/h u dobi od jednog mjeseca; 20 µg/kg/h u dobi od 3 mjeseca; 25 µg/kg/h u dobi od 1-3 godine. Kod još starije djece ovu dozu treba opet smanjiti, jer ne postoji linearan odnos između tjelesne mase i klirensa. Važno je spomenuti da se studija provodila kod djece na strojnoj ventilaciji. Za sedaciju djece u JIL -u treba postići višestruko veću koncentraciju morfina u krvi nego za analgeziju (22-24).

Vrijedna je pozornosti studija farmakokinetike intravenskog morfina u prematurusa i terminske novorođenčadi: klirens morfina u fetusa raste s trajanjem gestacije na 7,8 mL/min/kg u dobi od 36-39 tjedana PCA, što znači da je u prematurusa reduciran u odnosu na terminsku novorođenčad. Klirens morfina iznosi 50% vrijednosti u odraslih u dobi od 52 tjedna PCA. Enzimski klirens pomoću glukuronil-transferaze doseže vrijednosti u odraslih u dobi od jedne godine (iznosi 80% sa 6 mjeseci, a 96% s jednom godinom). Biološki procesi koji s vremenom variraju opisuju se sigmoidnom krivuljom (kinetika 1. reda). Sigmoidna krivulja koja opisuje sazrijevanje klirensa morfina pomaknuta je udesno u prematurusa u odnosu na terminsku novorođenčad (23, 24).

U prematurusa je volumen distribucije morfina snižen, no drugog i oko petog dana života on je povećan. Autori smatraju da su mogući razlozi: balans tekućine i akumulacija ekstracelularne tekućine, loša funkcija bubrega, iv. resuscitacija tekućinama poslije porođaja, kapilarni „leak“ zbog sepse, neadekvatna sekrecija antiidiuretičkog hormona, akumulacija tekućine uzrokovana otvorenim ductus arteriosusom u dobi od 5.-7. dana života.

#### Meperidin

Meperidin se u djece ne primjenjuje, jer njegov metabolit normeperidin može izazvati konvulzije.

#### Fentanil

Konstanta disocijacije fentanila iznosi 8,4, pa je pri fiziološkom pH 7,4 svega 10% lijeka neionizirano.

Poželjna koncentracija fentanila u plazmi odraslih koja dovodi do analgezije, a bez respiratorne depresije je 0,6-2 ng/mL (µg/L). Intravenski se dozira 0,5-1 µg/kg svakih 1-2 sata, a prilikom intravenske infuzije primjenjuje se 0,5-3 µg/kg/h. Fentanil je jako liposolubiln, pa je kod intravenskog davanja nastup djelovanja brz, a volumen distribucije u „steady state“ velik, oko 7 l/kg. Lipofilni lijekovi, kao fentanil i njegovi analozi, u adipoznih ljudi imaju povećan volumen distribucije (veća je ukupna količina lijeka u tijelu) i produženo eliminacijsko vrijeme poluraspada, a to vodi u produljeni učinak. Fentanil se metabolizira u hidroksifentanil i norfentanil. Bolesnici koji uzimaju CYP3A4 inhibitore (neki antidepressivi npr.), mogu imati povišenu razinu fentanila u krvi.

Vrijeme poluraspada fentanila je produženo u novorođenčadi, no smatra se da doseže vrijednosti u odraslih u dobi od jednog mjeseca. Klirens fentanila u djece predškolske dobi veći je nego u odraslih.

Osim intravenski, primjenjivan je alternativnim putovima, kao što su mukozni, intranazalni ili transdermalni

Mukoznom primjenom (fentanil „lizalica“) preko sluznice usne šupljine izbjegava se učinak prvog prolaza kroz jetru. Tzv. „Fentanyl Oralette“ davan je djeci od 3-10 godina, u dozi od 10-15 µg/kg. Proučavana je farmakokinetika: bioraspoloživost je bila niska (36%), niska je bila i plazmatska koncentracija, jer su djeca značajan dio doze zapravo progutala. To je dovelo do niske vršne koncentracije, a i vrijeme potrebno do nje bilo je dugo (56 min. +/- 40 min.); krivulja koncentracija/vrijeme bila je široka i niska (25).

Fentanil je intranazalno davan djeci postoperativno, 0,5-2 µg/kg nakon manjih operacija (26, 27). Zaključeno je da kliničko djelovanje nastupa brzo, za 13 minuta. Ozbiljne nuspojave nisu uočene.

U transdermalnom pripravku, kao naljepak, fentanil je u rutinskoj uporabi kod kronične i maligne boli. Preduvjet za početak primjene fentanilskog naljepka je stabilna bol, u bolesnika koji su već pod terapijom opioidima. Kod odraslih se terapijski učinak razvija 6(8)-16 sati nakon primjene, „steady state“ se postiže za 3-6 dana, a koncentracija nakon skidanja naljepka opada za 50% tek nakon 16 sati. Naime, kad se flaster skinje supkutani rezervoar ostaje, a klirens preostalog fentanila može trajati i do 24 h.

Za transdermalni fentanil od 25 µg/h studirana je farmakokinetika u djece tjele-

sne mase od 11-20 kg. Srednja maksimalna koncentracija je bila 1,7 ng/mL, vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije ( $t_{max}$ ) bilo je 18 sati, eliminacijsko vrijeme poluraspada 14,5 sati. Maksimalna je koncentracija fentanila u negativnoj korelaciji s dobi (28). Poboljšani transportni sustav u novim fentanilskim naljepcima omogućili su proizvodnju takvih koji mogu otpuštati 12,5  $\mu\text{g/h}$  fentanila (29). Ovakav se pripravak može primijeniti već kod dvogodišnje djece.

Fentanil se daje i neuroaksijalno. Kod djece podvrgnute kardiokirurškim operacijama pokazalo se da je intratekalo davanje 2  $\mu\text{g/kg}$  fentanila jednako učinkovito kao 10  $\mu\text{g/kg}$  intravenski (30).

Epiduralno je djeci davan i noviji opioid koji se rabi u anesteziji, sufentanil (31).

### Oksikodon

Oksikodon je semisintetski  $\mu$  agonist. Često je upotrebljavan opioid u Europi - intravenski, rektalno, u obliku tableta s trenutnim i produženim otpuštanjem (aglomerirani hidrofilni matriks) (32). Bioraspoloživost nakon oralne primjene je visoka, vrijeme poluraspada iznosi 2,5-3 sata. Ima relativno malu topljivost u lipidima, a vezanje za proteine plazme iznosi samo 38% (33). Za razliku od kodeina, aktivan je kako osnovni lijek tako i metabolit. Glavni metabolički put je preko CYP3A4, ali se metabolizira i pomoću 2D6 u oksimorfon. Međutim, preko 2D6 metabolizira se samo 11% lijeka, pa tako polimorfizam malo utječe na učinak lijeka, odnosno CYP2D6 fenotip malo utječe u praksi. Interakcije s lijekovima koji su inhibitori 2D6 više su teoretske. Konjugacijom s glukuronskom kiselinom nastaje noroksikodon.

Farmakokinetika intravenskog oksikodona jako je varijabilna u dojenčadi do 6 mjeseci i male djece: posebno je dugo eliminacijsko vrijeme poluraspada - od 7 do 32 sata; klirens je nizak - od 2,3-17 mL/min/kg (34). Kod peroralne primjene dozira se 0,2 mg/kg svaka 3-4 sata. Oksikodon se može resorbirati i preko sluznice usne šupljine i bukalna mu je bioraspoloživost 55% (AUC buccal/AUC iv) (35). Okus je neutralan i ne nadražuje sluznicu usta. Kako se resorbira i preko sluznice probavnog trakta i progutati će dio doze djelovati, no odloženog nastupa.

Djeca u dobi od 2- 12 godina imaju veću vrijednost klirensa i kraći  $t_{1/2}$  nego odrasli.

### Hidromorfon

Hidromorfon je hidrogenirani keton morfina. U odraslih je snažniji od morfina 7-10 puta. Nakon oralne primjene pripravka s intermedijarnim otpuštanjem djelovanje nastupa za 30 minuta, a trajanje je učinka oko 4 sata. Značajan je učinak prvog prolaza kroz jetru (62% doze). Primarno se metabolizira u hidromorfon 3-glukuronid, pa ne ovisi o CYP polimorfizmu.

U parenteralnom obliku daje se intravenski, supkutano, intramuskularno, a davan je i neuroaksijalno. Djeci je davan kao "patient-controlled" analgezija i pokazano je da je 6 puta potentniji od morfina (36). Za djecu se predlažu ove doze hidromorfona: oralno 0,06 mg/kg svaka 3-4 sata, intravenski 0,0015 mg/kg svaka 3-4 sata, a kao PCA bolus 3-5  $\mu\text{g/kg}$ , bazalno 3-5  $\mu\text{g/kg/h}$ , uz limit na sat 0,015-0,02 mg/kg i lockout period 10 minuta.

### Buprenorfin

Buprenorfin je semisintetski parcijalni opioidni agonist, koji sporo disocira s receptora, što mu uzrokuje produljeno djelovanje. Jači je od morfina 30 puta. Pokazuje „učinak platoa“ u analgeziji. Za  $\mu$  receptore ima visok afinitet, ali nisku učinkovitost. Na kapa receptorima je antagonist. To ga čini pogodnim za opioidnu detoksikaciju kod ovisnika kao i za terapiju održavanja.

Metabolizira se uglavnom uz pomoć enzima CYP3A4. Zbog snažnog utjecaja prvog prolaza kroz jetru, ima nisku bioraspoloživost kod primjene *per os*. Nasuprot tome, zbog izvrsne topljivosti u lipidima, ima i izvrsnu sublingvalnu mukoznu bioraspoloživost: djelovanje počinje za 30-60 minuta, a vršni učinak (peak) postiže se za 90-120 minuta. Primjenom u obliku sublingvalne tablete izbjegava se učinak prvog prolaza kroz jetru. Osim kao oralni i sublingvalni pripravak, postoji i kao transdermalni pripravak u trajanju od 72 sata, koji na sat otpušta 35; 52,5 ili 70  $\mu\text{g}$  lijeka.

Farmakokinetičke studije u djece s buprenorfinom su rijetke, npr. davan je djeci za postoperacijsku bol. Klirens u djece starije od 4 godine bio je 3 puta veći nego u odraslih, a  $t_{1/2}$  tri puta kraće (37).

### OSVRT NA SPECIFIČNOSTI PRIMJENE ANALGETIKA U DJEČJOJ DOBI

Opisali smo vrste sistemskih analgetika i načine primjene kod djece prilikom

liječenja akutne i kronične, nemaligne i maligne boli.

Procjena intenziteta boli u djece nije jednostavna, no svijest o potrebi primjene analgetika u pedijatrijskoj populaciji u stalnom je porastu. Ono što u novije vrijeme opterećuje kliničare suočene s problemom boli u djece, djetetov je individualni odgovor na primijenjeni analgetik, odnosno utjecaj dobi i genetike na primjenu adekvatne doze izabranog analgetika. Za mnoge vrijedne novije analgetike nisu još razvijene formulacije prikladne za djecu. Sve ove teškoće zasad onemogućuju donošenje internacionalnih i nacionalnih smjernica za liječenje boli u djece.

### LITERATURA

- Walker SM. Pain in children: recent advances and ongoing challenges. *BJA* 2008;101:101-10.
- Olkola KT, Hamunen K, Maunukela EL. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:385-404.
- Hattis D, Ginsberg G, Sonawane B, Smolenski S, Russ A, Kozlak M, Goble R. Differences in pharmacokinetics between children and adults-II. Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modeling. *Risk Anal* 2003;23:117-42.
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147-61.
- Allegaert K, Van den Anker JN, Naulaers G, De Hoon J. Determinants of drug metabolism in early neonatal life. *Curr Clin Pharmacol* 2007;2:23-9.
- Allegaert K, Van den Anker JN, Verbesselt R, De Hoon J, Vanhole C, Tibboel D, Devlieger H. O-demethylation of tramadol in the first months of life. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:837-42.
- Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, Russ A, Banati P, Kozlak M, Smolenski S, Goble R. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol Sci* 2002;66:185-200.
- Lotsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. *Pharmacol Ther* 2009;124:168-84.
- Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006;58:521-90.
- Stamer UM, Stuber F. The pharmacogenetics of analgesia. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:2235-45.
- Kim H, Clark D, Dionne RA. Genetic contributions to clinical pain and analgesia: avoiding pitfalls in genetic research. *J Pain* 2009;10:663-93.
- Drendel A. Pharmacogenomics of analgesic agents. *Clin Ped Emerg Med* 2007;8:262-7.
- Gibb IA, Anderson BJ. Paracetamol (acetaminophen) pharmacodynamics: interpreting the plasma concentration. *Arch Dis Child* 2007;93:2441-7.
- Huzjak N. Antipiretici i analgetici. *Paediatr Croat* 2001;45:123-8.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, eds. *Pediatric Dosage Handbook*. 15. izd. Hudson: Lexi-Comp, 2008.
- Anderson BJ, Palmer GM. Recent pharmacological advances in paediatric analgesics. *Biomed & Pharmacoth* 2006;60:303-9.

17. Allegaert K, Verbesselt R, Rayyan M, Debeer A, De Hoon J. Urinary metabolites to assess in vivo ontogeny of hepatic drug metabolism in early neonatal life. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 2007;29:251-6.
18. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hausen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:133-53.
19. Sinatra R. Opioid analgesics in primary care: challenges and new advances in the management of non-cancer pain. *J Am Bord Fam Med* 2006;19:165-77.
20. Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson BJ. Use of opioids for the management of pain. *Pediatr Drugs* 2009;11:129-51.
21. Fitzgibbon D, Morgan D, Docter D, Barry C, Kharasch ED. Initial pharmacokinetic, safety and efficacy evaluation of nasal morphine gluconate for breakthrough pain in cancer patients. *Pain* 2003;106:309-15.
22. Nandi R, Fitzgerald M. Opioid analgesia in the newborn. *Eur J Pain* 2005;9:105-8.
23. Bouwmeester NJ, Anderson BJ, Tibboel D, Holford NHG. Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children. *BJA* 2004;92:208-17.
24. Collins JJ. Cancer pain management in children. *Eur J Pain* 2001;5:37-41.
25. Wheeler M, Birmingham PK, Dsida RM, Wang Z, Cote CJ, Avram MJ. Uptake pharmacokinetics of the Fentanyl Oralet in children scheduled for central venous access removal: implications for the timing of initiating painful procedures. *Paed Anaesth* 2002;12:594-9.
26. Finkel JC, Cohen IT, Hannallah RS, Patel KM, Kim MS, Hummer KA et al. The effect of intranasal fentanyl on the emergence characteristics after sevoflurane anaesthesia in children undergoing surgery for bilateral myringotomy tube placement. *Anesth Analg* 2001;92:1164-8.
27. Manjushree R, Lahiri A, Ghosh BR, Laha A, Handa K. Intranasal fentanyl provides adequate postoperative analgesia in pediatric patients. *Can J Anaesth* 2002;49:190-3.
28. Paut O, Camboulives J, Viard L. Pharmacokinetics of transdermal fentanyl in perioperative period in young children. *Anaesthesia* 2000;55:1202-07.
29. Zernikow B, Michel E, Anderson B. Transdermal fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive literature review. *J Pain* 2007;8:187-207.
30. Pirat A, Akpek E, Arslan G. Intrathecal versus intravenous fentanyl in pediatric cardiac anesthesia. *Anesth Analg* 2002;95:1207-14.
31. Kokki H, Tuovinen K, Hendolin H. Intravenous ketoprofen and epidural sufentanil analgesia in children after combined spinal-epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:755-9.
32. Biancofiore G. Oxycodone controlled release in cancer pain management. *Ther Clin Ris Manag* 2006;2:229-34.
33. Poyhia R, Seppala T. Liposolubility and protein binding of oxycodone in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1994;74:23-7.
34. Pokela ML, Anttila E, Seppala T, Olkkola KT. Marked variation in oxycodone pharmacokinetics in infants. *Ped Anesth* 2005;15:560-5.
35. Kokki H, Rasanen I, Reinikainen M, Suhonen P, Vanamo K, Ojanperä I. Pharmacokinetics of oxycodone after intravenous, buccal, intramuscular and gastric administration in children. *Clin Pharmacokin* 2004;43:613-22.
36. Collins JJ, Geake J, Grier HE, Houck CS, Thaler HT, Weinstein HJ et al. Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: a morphine and hydronorphone. *J Pediatr* 1996;129:722-8.
37. Oikkola KT, Manuksela EL, Korpela R. Pharmacokinetics of intravenous buprenorphine in children. *Br J Clin Pharmacol* 1989;28:202-4.

### S u m m a r y

#### THE PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC CHARACTERISTICS OF ANALGESICS IN CHILDREN

J. Jakobović

*For a large number of medicines, analgesics included, ethical obligations do not permit pharmacological studies in children during pre-registration medicine testing. The very design of such studies is demanding and they are difficult to conduct. The term "children" includes a number of highly diverse groups, from premature neonates to children in puberty and adolescence. Childhood is a period of life in which the complete development and maturation of metabolic paths occurs, including maturation of the metabolic mechanisms responsible for pharmacokinetic and pharmacodynamic processes. The assessment of pain intensity in children presents a number of difficulties, too. Numerous analgesics have a relatively narrow therapeutic width and therefore clinicians are faced with the objective danger of overdosing. Dosage recommendations for specific analgesic agents in children either do not exist or they are based on relatively small clinical studies. Recent multicentric cooperation has made it possible to conduct high quality pharmacodynamic and pharmacokinetic testing for basic analgesics such as acetaminophen, morphine and tramadol.*

Descriptors: PAIN; CHILD; ANALGESICS; PHARMACOKINETICS; ACETAMINOPHEN; ANTI-INFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDAL; ANALGESICS, OPIOID

*Primljeno/Received: 28. 10. 2010.*

*Prihvaćeno/Accepted: 18. 2. 2011.*