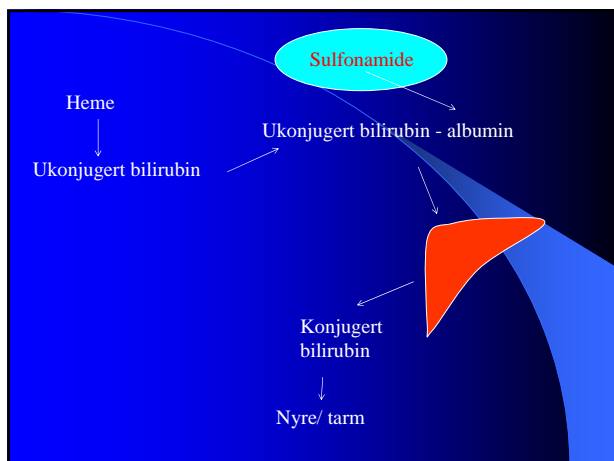


Farmakokinetikk Hva er spesielt hos barn?

Leif Brunvand
Oslo Universitetssykehus

1956

- Kjerneikterus hos barn behandlet for sepsis
- Serumbilirubin ikke spesielt høy



1959

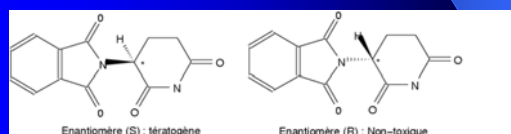
- Nyfødte/ premature
- Oppkast, hypotoni, sirkulatorisk kollaps - død
- Ingen hjertefeil
- Behandlet med Kloramfenikol

Gray baby syndrom

- Redusert aktivitet av glucuronyl transferase hos premature / nyfødte
- Redusert evne til å utskille ukonjugert medikament
- Ukonjugert kloramfenikol kardiotoxisik

Thalidomid

Syntetisert første gang i 1953
Solgt mot morgenkvalme til gravide kvinner i 1960-70
1961 første rapport om sammenheng med ameli
Rammet 10 000–15 000 barn
2003 – skadene kan overføres til neste generasjon??



Trent D. Stephens, Rock Brynner, Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine, Perseus Publishing 2001

Bronkopulmonal dysplasi

- Kronisk lungesykdom hos premature
- En av de store problemene for barn født med gestasjonsalder 24-28 uker

Deksametason mot bronkopulmonal dysplasi

- 1990.. meget god effekt
- 2000.. gitt til premature assosiert med cerebral parese/ hemmet vekst av hjernen

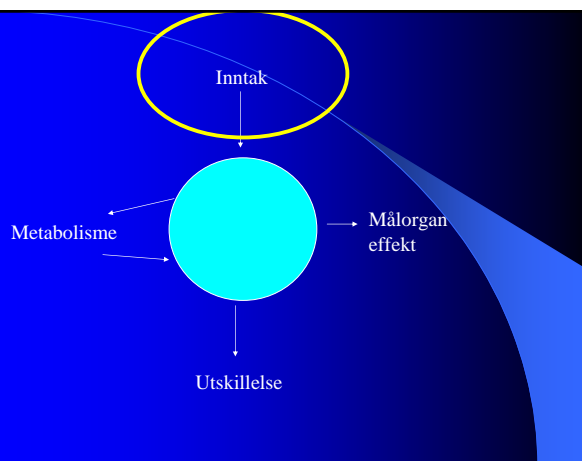
Bajeva R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol 2006; 30: 209-18.

Hva er så spesielt med barn?

- Farmakokinetikk
 - Opptak av legemidler – biotilgjengelighet
 - Metabolisme (omdannelse)
 - Utskillelse
- Effekt av legemiddel

Hva er så spesielt med barn?

- Større forskjell
 - Jo lavere vekt
 - jo lavere alder
 - jo lavere gestasjonsalder



Biologisk tilgjengelighet

- Intravenøs
- Peroral
 - Syreproduksjon i ventrikkel (lav hos premature)
 - Ventrikkelmotilitet (lav hos premature)
 - First pass effekt i lever
 - Mat kan hemme opptak

Egenproduserte miksturer

- Smakstilsetning
- Kvalitetskontroll
- Holdbarhetsgaranti
- Bruk av benzylalkohol...

Premature lokal applikasjon systemisk effekt

- Hudkrem (steroider/ soppmidler)
- Nese dråper (adrenerge) kan gi systemeffekt
- Øyedråper (adrenerge/ cholinerge)
- Navlelenekateter posisjon??

Raktalt

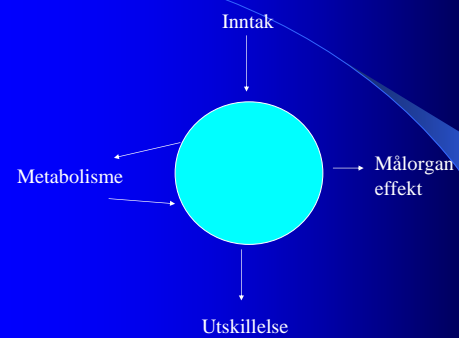
- Lokal metabolisme
- Variabelt usikkert opptak
- Ikke first pass i lever
 - Diazepam
 - Paracet

Trakealtube

- Lokal irritasjon
- Kuldepåvirkning
- Lite kommer helt ned i bronchioler
 - Surfactant
 - Adrenalin
 - Astmamedikamenter
 - Racemisk adrenalin

Fordeling av legemiddel

- Fett
- Vann
- Celler - vev
- Intracellulær – beinvev
- 3dje rom



Fordelingsvolum

- Teoretisk:
 - Total mengde medikament gitt (100% tilgjengelig)
 - Delt på serumkonsentrasjon før metabolisme/utskillelse etter full likevekt

Premature

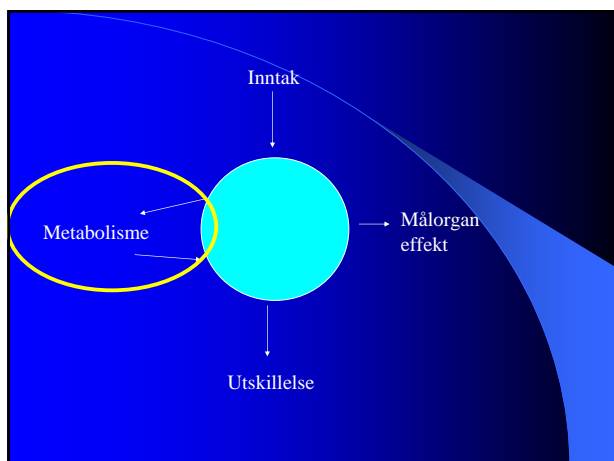
- Lite fett – mye vann
- Redusert nyrefunksjon – korrelasjon med gestasjonsalder
- En del enzymer i lever lav aktivitet – øker gradvis etter fødsel

Proteinbinding

- Ulik grad av proteinbinding
- Prematurt albumin:
 - Lavere konsentrasjon
 - Færre bindesteder

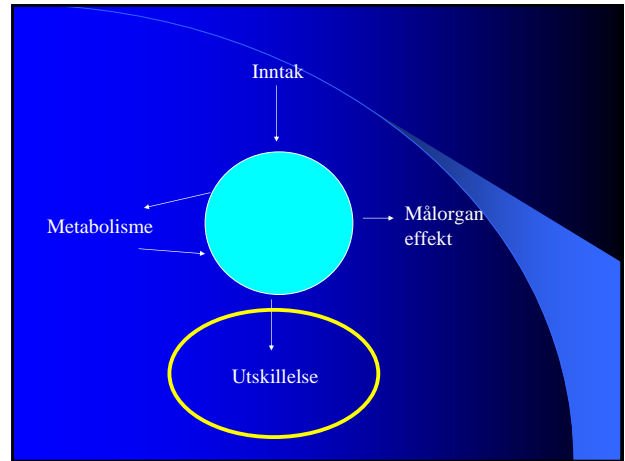
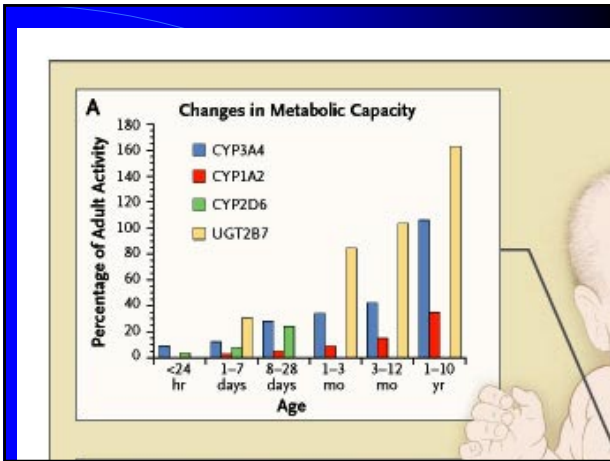
Proteinbinding - bilirubin

- Bilirubin fettløselig og bundet til albumin i serum
- Medikamenter kan konkurrere om bindested for bilirubin – displacement
 - Sulfapreparater
 - Ibuprofen



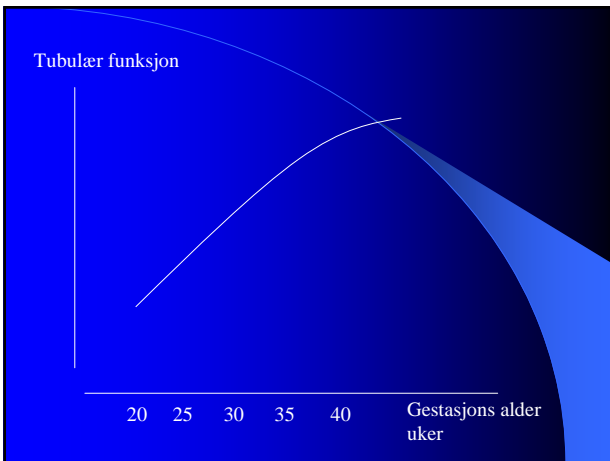
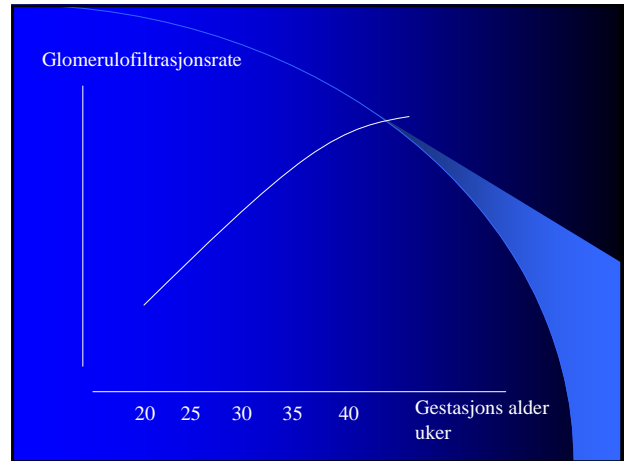
Metabolisme

- Cytocrom P450
- Fenytoin svært redusert metabolisme
- Diazepam – desmetyl diazepam
- Cloramfenicol – gray baby syndrom
- Paracetamol – glukuronering/ sulfonering



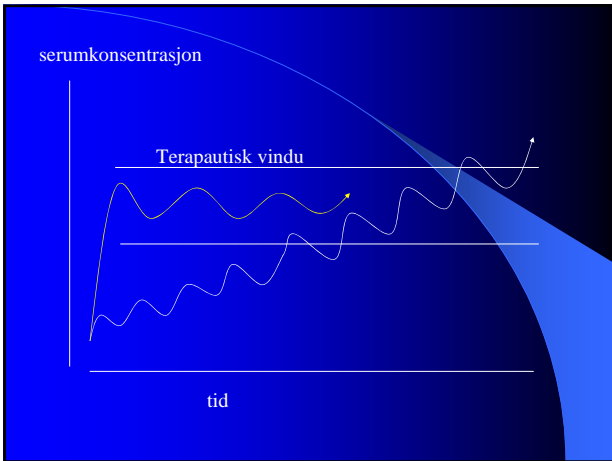
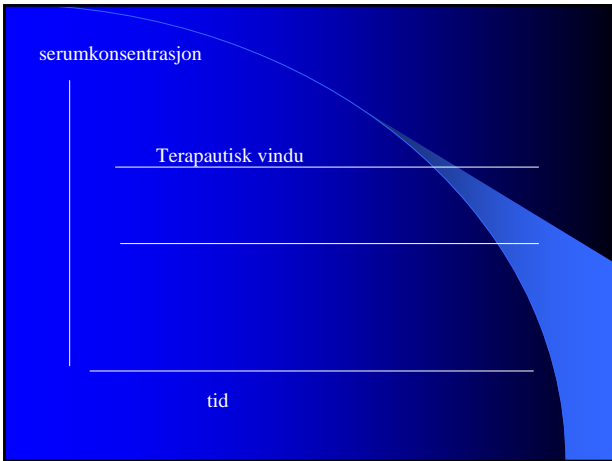
Utskillelse

- Hovedsakelig renal
- Noe via galle – tarm – (reopptak) – lever – Digitalis



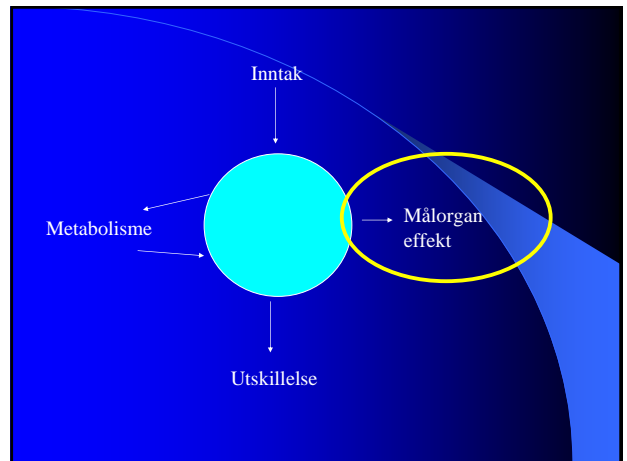
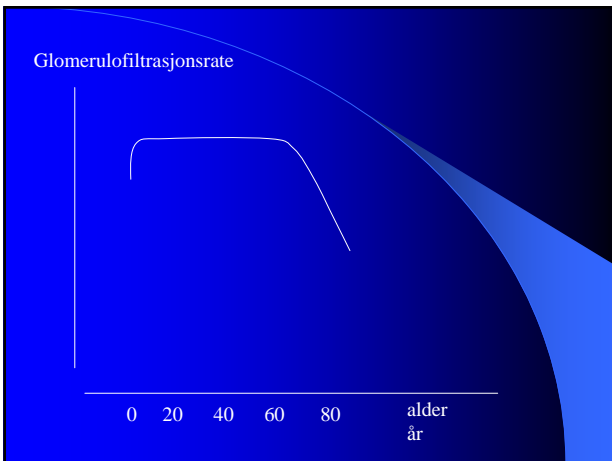
Nyfødte premature

- Lenger halveringstid - redusert utskillelse av medikament!!!!!!!!!!!!



Medikamenter til premature/ nyfødte

- Riktig dose
- Riktig doseintervall
- Høy første dose kan være aktuelt



Farmakodynamikk

- Samme serumkonsentrasjon – ulik respons
- Genetiske forskjeller
- Reseptor
 - Modenhet
 - Antall - fordeling
 - cellulært apparat
- Vekst og utvikling
- Paradoks effekt
 - (Ritalin mot hyperaktivitet
 - paradoks effekt av midazolam/ diazepam)

Konklusjon

For å gi riktig dosering bruk oppdatert
anerkjent legemiddelhåndbok for barn.