

# POUŽÍVANIE PPI U PEDIATRICKÝCH PACIENTOV

V lekárenskej praxi sa často stretávame s predpisovaním inhibítorov protónovej pumpy (PPI) pre novorodencov, dojčiat a deti. Gastroezofagiálny reflux u dojčiat je bežným problémom, rozlíšenie gastroezofagiálneho refluxu a gastroezofágovej refluxovej choroby (GERD) môže byť ale náročné. Príznaky môžu byť nešpecifické a postupne pribúdajú dôkazy, že väčšina príznakov nemusí súvisieť so žalúdočnou kyselinou. Napriek tomu sa PPI používajú bez objektívnych dôkazov alebo vyšetrení.

■ Príspevkom by sme chceli poukázať na možné vedľajšie účinky tejto skupiny liekov, na ich prípravu podľa správnej lekárenskej praxe a správne používanie.

## Deti a reflux

Prospektívna kohortová štúdia 693 detí sledovaných od narodenia uviedla, že 41 % dojčiat vo veku od 3 do 4 mesiacov malo regurgitáciu pri väčšine kŕmení, pričom ich počet klesol na menej ako 5 % vo veku od 13 do 14 mesiacov. Tento výsledok dokazuje fakt, že gastroezofagiálny reflux (GER) možno považovať za fyziologický jav u dojčiat, ktorý súvisí s vekom a pravdepodobne sa úplne vyrieši v čase, keď dieťa začne chodiť.

Naproti tomu GERD je definovaná ako GER s pretrvávajúcimi príznakmi alebo komplikáciami ako je ezofagitída, zlyhanie prospievania alebo aspirácia stravy. Ak malo dieťa diagnostikované GER, môže mať nadmerný a častý plač, regurgitáciu na reflux i koliku. Nadmerný plač bol definovaný mnohými spôsobmi, a to trvaním plaču, neutíšiteľnosťou dieťaťa alebo stresom ošetrovateľa spôsobeného plačom dieťaťa.

Dojčenská kolika je popisovaná záchvatom plaču 3 alebo viac hodín denne a 3 alebo viackrát týždenne u inak dobre kŕmených dojčiat. Medzi ďalšie definície patrí prudký plač niekoľko hodín denne alebo plač do bodu, keď si rodičia myslia, že už nie sú schopní zvládnuť tento problém. Plač je však prirodzeným vývojovým javom u zdravých dojčiat, ktorý vrcholí medzi 6. týždňom a 3. mesiacom života. Preto je v západných krajinách nadmerný plač v prvých mesiacoch najčastejším dôvodom na vyhľadanie lekárskej pomoci.

Hoci nadmerný plač v dojčenskom veku je možné považovať za bežný a niekedy triviálny problém, zvykne sa spájať s váž-

nymi problémami týrania detí, depresie matiek, s problémami s pripútanosťou a vzťahmi v rodine.<sup>3</sup>

## Deti a PPI

Retrospektívna štúdia s 2 469 dojčiatami v USA zaznamenala počas jej trvania viac ako 7-násobné zvýšenie užívania PPI počas 5 rokov. Zároveň sa ukázalo, že používanie kvapalnej liekovej formy PPI sa zvýšilo až 16-násobne počas tejto doby. U 50 % dojčiat sa začala liečba s PPI do veku 4 mesiacov.<sup>3</sup>

Nedávno publikované pokyny pre klinickú prax v oblasti pediatrického gastroezofágového refluxu v USA a v Európe neodporúčajú empirické použitie terapie na potlačenie žalúdočnej kyseliny u dojčiat s nevysvetliteľným plačom alebo trápením, ktoré sú inak zdravé.<sup>6</sup> Dôvodom sú zaznamenané nepriaznivé účinky u dojčiat po použití PPI, ako sú bakteriálne premnoženia prejavujúce sa akútnou gastroenteritídou alebo infekciou – zápalom pľúc. Ďalej alergická senzibilizácia na bielkoviny obsiahnuté

“Hoci nadmerný plač v dojčenskom veku je možné považovať za bežný a niekedy triviálny problém, zvykne sa spájať s vážnymi problémami.”

Cochranova štúdia z 12 štúdií ukázala, že PPI neboli účinné pri znižovaní príznakov GERD u dojčiat.<sup>4</sup> Ďalšia štúdia sa tiež zamerala na účinnosť PPI a zistila, že omeprazol v porovnaní s placebom významne znížil expozíciu žalúdočnej kyseliny, ale nie podráždenosť bábätka. Podráždenosť sa časom zlepšila, bez ohľadu na liečbu.<sup>5, 12</sup>

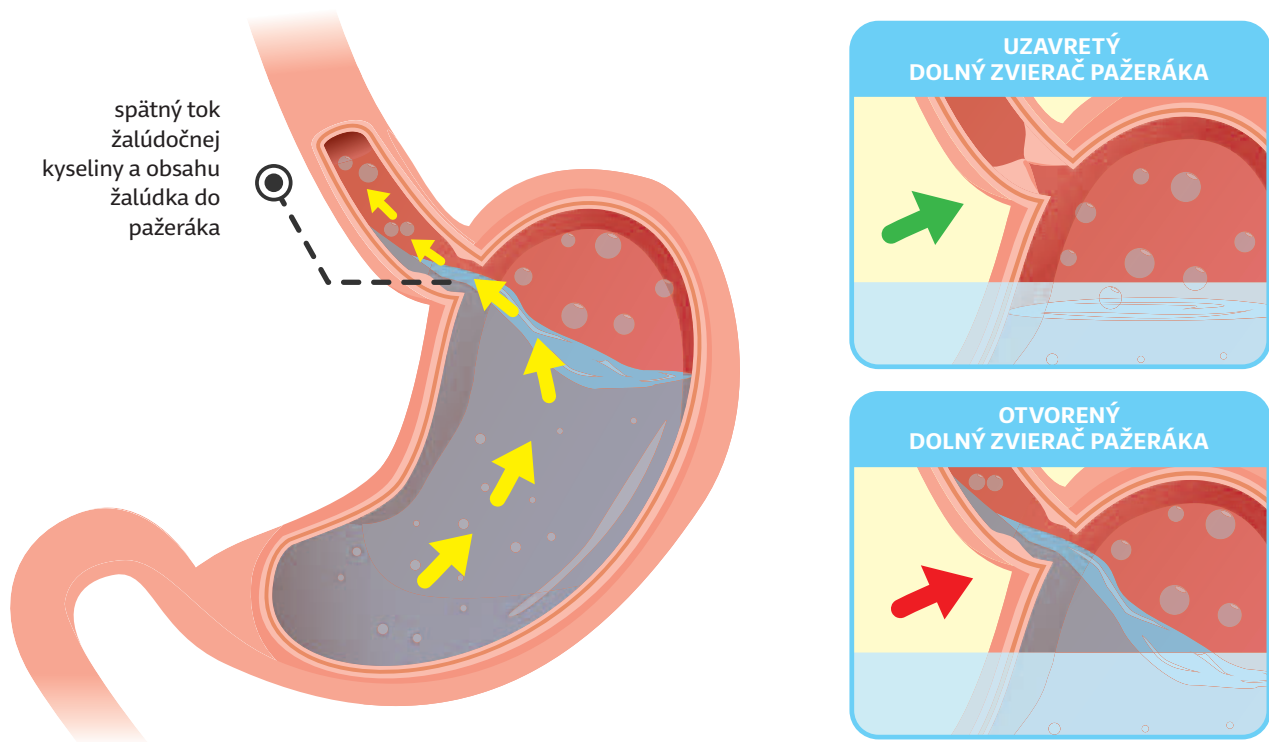
v potravinách, alebo nedostatočné vstrebávanie vitamínov B12, železa, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, až zlomeniny kostí.<sup>7, 8</sup>

Deti, ktoré užívali PPI, mali o 22 % vyššiu pravdepodobnosť zlomenín kostí. Navyše počet zlomenín u detí sa zvyšoval s počtom dní, počas ktorých užívali lieky PPI. Tí, ktorí začali s liečbou do veku

■ Tabuľka 1 Dávkovanie omeprazolu

perorálne	novorodenci	0,7 mg/kg raz denne vyššia dávka až 1,4 mg/kg, ak je potrebná po 7 – 14 dňoch niektorí novorodenci si vyžadujú dávku až 2,8 mg/kg 1× denne
	0 mesiacov – 2 roky	0,7 mg/kg 1× denne, zvyšovať len ak je to potrebné na dávku až 3 mg/kg (max. 20 mg) 1× denne
	Dieťa s hmotnosťou 10 – 20 kg	10 mg 1× denne, zvyšovať ak je potrebné na dávku 20 mg 1× denne (v závažných indikáciách, ako napr. pri ulcerujúcej refluxnej ezofagitíde, maximálne po dobu 12 týždňov)
	Dieťa s hmotnosťou nad 20 kg	20 mg 1× denne, zvýšiť dávku ak je potrebné až na 40 mg 1× denne (v závažných indikáciách, ako napr. pri ulcerujúcej refluxnej ezofagitíde, maximálne po dobu 12 týždňov)

Zdroj: British National Formulary 2011 – 2012



6 mesiacov, mali zvýšené riziko zlomenín. Ale tie deti, ktoré začali s liečbou po dosiahnutí veku 2 rokov, nemali zvýšené riziko zlomenín, rovnako ako deti, ktorým neboli predpísané lieky na potlačenie žalúdočnej kyseliny v prvých 5 rokoch života.<sup>9</sup>

Podráždeným deťom s nekomplikovanou GERD sa odporúča, aby pokračovali v úpravách životosprávy, ako sú zmeny spôsobu stravovania (menšie porcie jedla viackrát – 6 – 8× denne) alebo zloženie výživy (v prípade mliečnej formuly alebo príkrmu). Ak je potrebné liečiť liekmi PPI, mala by sa použiť minimálna účinná dávka a mali by sa čo najskôr vysadiť.<sup>8</sup>

Na liečbu GERD podobne ako u dospelých tak aj u detí sú PPI účinnejšie ako H<sub>2</sub>-antagonisty. Pre pediatrickú populáciu sú schválené v USA a vo Veľkej Británii lanzoprazol, ezomeprazol, omeprazol, v Európskej únii (vrátane Slovenska) sú schválené zatiaľ ezomeprazol a omeprazol.<sup>5,11</sup> Na Slovensku najčastejšie používaným PPI je omeprazol. Tolerovaná dávka je 0,7 mg/kg alebo 1 mg/kg až 3,5 mg/kg denne.<sup>12</sup> Ezomeprazol bol skúmaný a jeho účinnosť a bezpečnosť boli hodnotené u dojčiat vo veku od 1 do 11 mesiacov s GERD. Podával sa podľa hmotnosti od 2,5 mg do 10 mg jedenkrát denne počas 2 týždňov. Medzi deťmi, ktoré dostávali ezomeprazol a tými, čo dostávali placebo nebol žiadny rozdiel.<sup>10</sup>

### Omeprazol

Omeprazol je biely alebo takmer biely prášok, slaboz rozpustný vo vode. Stabilita vo vodnom prostredí závisí od pH, optimálna stabilita je okolo 11, rozkladá sa pri pH <7,8. Rozpúšťa sa vo vyššom pH (napr. v zriedených roztokoch hydroxidu). Drvené enterosolventné pelety (následne pripravované s výplňovou zmesou kapsúl ako *praescriptionales magistraliter*) alebo infúzie obsahujúce sodnú soľ ome-

**Indikácie omeprazolu:** GERD, dyspepsia súvisiaca s kyselinou, liečba duodenálnych a benígnych žalúdočných vredov vrátane tých, ktoré komplikujú liečbu NSAID, profylaxia aspirácie kyselinou, Zollinger-Ellisonov syndróm, malabsorpcia tukov napriek substitučnej liečbe pankreatickými enzýmami pri cystickej fibróze, eradikácia *Helicobacter pylori* (v kombinácii s antibakteriálnymi látkami).<sup>1,11</sup>

„ Ak malo dieťa diagnostikované GER, môže mať nadmerný a častý plač, regurgitáciu na reflux i koliku.“

prazolu podané *per os* nie sú účinné, pretože sa rozkladajú v kyslom prostredí žalúdka. Omeprazol je špecifickým inhibítorom H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPázy (t. j. protónovej pumpy) v intracelulárnych kanáloch parietálnych buniek. Absorpcia nastáva v tenkom čreve v dvanástniku. Preto je potrebné ho podávať na prázdny žalúdok, teda približne pol hodinu až 1 hodinu pred jedlom. Vo forme enterosolventných peliet je odolný voči kyselinám. Nástup účinku je asi za 1 hodinu, v tekutej forme (napr. v roztoku hydrogénuhlíkatu sodného) je nástup účinku rýchlejší, cca. o 30 min. Po opakovanom podaní sa biologická dostupnosť omeprazolu zvyšuje. Normálna sekrécia kyseliny chlorovodíkovej sa obnoví 72 – 96 hodín po ukončení liečby.<sup>1</sup>

V štúdií sa zisťovala účinnosť omeprazolu podávaného do konečníka porovnaním s aplikáciou *per os*. Jediná rektálna dávka omeprazolu (1 mg/kg), rovnaká ako pri perorálnom podaní, vyvolala podobné konzistentné zvýšenie intraezofageálneho a žalúdočného pH u dojčiat s diagnózami GERD, atréziou pažeráka alebo vrodenou bránicovou herniou.<sup>2</sup>

Vo verejných lekárnach sa môžeme stretávať s požiadavkou na prípravu individuálne pripraveného lieku s obsahom omeprazolu pre pediatrických pacientov predpísanou na lekárske predpis. Lenže z hore uvedených dôvodov zapracovávanie enterosolventných peliet s obsahom omeprazolu nie je najvhodnejšou

metódou. Ak nemáme inú možnosť, dá sa pelety z kapsúl jemne zamiešať do mierne kyslej tekutiny, napr. ovocného džúsu alebo jablčného pretlaku.<sup>13</sup>

Ďalšími možnosťami spracovávania omeprazolu do vhodných liekových foriem pre pediatrických pacientov je príprava zo substancie (*Omeprazolom*). Tú môžeme zapracovať buď do kapsúl alebo suspenzie. Pri príprave kapsúl si môžeme zvoliť vhodné plnivo (*Glucosum anhydricum*, *Glucosum monohydricum*, *Lactosum*, *Saccharum*) podľa požiadavky pediatra, v závislosti od zdravotného stavu pacienta (napr. v prípade laktózovej intolerancie si zvolíme sacharózu alebo glukózu), a následne plniť do želatínových kapsúl.

#### ■ **Omeprazoli 7 mg cps.**

Rp.

Omeprazoli 0,007

Glucosí q. s.

M. f. plv.

D. t. D. No. ... ad caps.

D. S. Ráno nalačno 30 min pred jedlom.

Obsah kapsuly zamiešať do mliečka.

Ďalšou možnosťou pre podávanie omeprazolu ako substancie je jeho zamiešavanie do suspenzného základu *SyrSpend® ALKA Dry* (od spoločnosti Fagron).

#### ■ **Omeprazol v suspenznom základe *SyrSpend® ALKA Dry***

Rp.

Omeprazoli 1 mg/kg

*SyrSpend® ALKA Dry* 6,3

*Aquae purificatae ad 100 ml (po rysku)*

M. f. susp.

D. S. Ráno nalačno 30 min pred jedlom.

Pred použitím potriať!

Omeprazolová suspenzia v suspenznom základe sa môže podávať samostatne, alebo v prípade potreby ju zapíť s malým množstvom vody. Požadovaná dávka sa má podávať pomocou pipety alebo striekačky. Suspenziu je potrebné uchovávať v chladničke pri teplote 2 až 8 °C, pred použitím potriať. Doba použitia je pri správnom skladovaní 60 dní.

„Podráždeným deťom s nekomplikovanou GERD sa odporúča, aby pokračovali v úpravách životosprávy.“

V nemocničnom prostredí pre naše pediatrické oddelenie najčastejšie poskytujeme individuálne pripravovaný liek s obsahom omeprazolu v suspenznom základe *SyrSpend® ALKA Dry*.

Českí kolegovia pripravujú nasledovné individuálne pripravované lieky s obsahom omeprazolu:

■ *Omeprazolová suspenzia p.o. 2 mg/ml viskózna ochutená;*

■ *Omeprazolová suspenzia p.o. 2 mg/ml pre podanie do sondy. 14*

V našej verejnej lekární máme zopár malých pacientov v dispenzácii ambulatných pediatrov.

Prvé je 6 mesačné dieťa s diagnózou atrézia pažeráka s fistulou medzi priedušnicou a pažerákom (Dg. Q391). Dávkovanie má 7 mg denne vo forme kapsúl.

Druhý pediatrický pacient trpí *M. Down*, po atrézii ezofágu, opakovane operovaným a dilatovaným ezofágom.

Tretí pacient je predčasne narodené dieťa, hypotroické, po stómii. Omeprazol začalo užívať len po 2. roku života.

A čo môžeme my, farmaceuti a farmaceutickí laboranti spraviť pre lepšiu zdravotnú starostlivosť? Individuálne pripravovaný liek pripraviť podľa správnej lekárenskej praxe. Zároveň vieme poskytnúť správne dispenzačné minimum pre rodiča. V prípade, že zistíme, že prípad pacienta nie je ešte dovýšetovaný, môžeme sa informovať u rodiča,

či sa chystá na návštevu u špecialistu, resp. u lekára a ponúknuť mu pomocnú ruku v tejto problematike.

**Uvedená problematika načrtáva, že pri súčasnom trende individualizácie farmakoterapie je farmaceut adekvátnym partnerom lekára napríklad pri výbere lieku alebo vhodnej liekovej formy, úprave jeho dávkovania, alebo individuálnej prípravy lieku v súlade s potrebami pacienta.**

*Vyhlasenie konfliktu záujmov: Autori neprehlasujú žiadny konflikt záujmov.*

*Mgr. Anna Vicena*

*Mgr. Diana Tárnová*

*PharmDr. Hajnalka Komjáthy, PhD.*

*PharmDr. Katarína Tóthová*

*PharmDr. Katarína Hajtmanová*

*Mgr. Ildikó Poláček*

*Lekáreň pri Nemocnici, Nemocničná*

*lekáreň, Nemocnica AGEL Komárno s.r.o.*

*MUDr. František Valacsaí*

*pediater, Hurbanovo*

#### Literatúra:

1 Klovrová S, Horák P: Individuálně připravovaná léčiva pro pediatrii. Galén, 2013. str. 103. ISBN: 9788074920646

2 Bestebreurtje P, de Koning B, A.E., Roeleveld, N. et al. Rectal Omeprazole in Infants With Gastroesophageal Reflux Disease: A Randomized Pilot Trial. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 45, 635–643 (2020). <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00630-8>

3 Smith CH, Israel DM, Schreiber R, Goldman RD. Proton pump inhibitors for irritable infants. *Can Fam Physician*. 2013;59(2):153-156. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576942/#>

4 van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):925-35. doi: 10.1542/peds.2010-2719. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21464183.

5 Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 2003 Aug;143(2):219-23. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00207-5. PMID: 12970637.

6 Vandenas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, Sondheimer J, Staiano A, Thomson M, Veereman-Wauters G, Wenzl TG, North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Oct;49(4):498-547. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181b7f563. PMID: 19745761.

7 Yang YX, Metz DC. Safety of proton pump inhibitor exposure. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1115-27. doi: 10.1053/j.gastro.2010.08.023. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20727892.

8 Safe M, Chan WH, Leach ST, Sutton L, Lui K, Krishnan U. Widespread use of gastric acid inhibitors in infants: Are they needed? Are they safe?. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(4):531-539. doi:10.4292/wjgptv7.4.531

9 Dr. Malchodi. Infants prescribed antacids for reflux have increased risk of bone fractures. *AAP News&Journals*. May 04, 2017. <https://www.aapublications.org/news/2017/05/04/PASAntacids050417>

10 Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jul;55(1):14-20. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182496b35. PMID: 22241513.

11 The British National Formulary for Children 2011-2012. available: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/pdfs/british\\_national\\_formulary\\_for\\_children\\_2011-2012.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/british_national_formulary_for_children_2011-2012.pdf)

12 Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalväg A, Sköld B, Junghard O, Lundborg P. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. *International Pediatric Omeprazole Study Group*. *J Pediatr*. 2000 Dec;137(6):800-7. doi: 10.1067/mpd.2000.109607. PMID: 11113836.

13 SmPC Omeprazol 20 mg cps end.

14 Petrzalová, M., Horák, P., Hordějčuková, A., Matyssová, L.: Omeprazolová suspenzie 2mg/ml – nová léková forma pro pediatrii. *Prakt. lékař. 2017; 13(1): 18–20.* <https://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2017/01/04.pdf>