



prof. dr hab. n. med. Marek E. Prost
Klinika Okulistyczna Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie

Specyfika farmakoterapii chorób oczu u dzieci

Różnice w proporcjach anatomicznych oka oraz odmienności w przyswajaniu, metabolizmie i wydalaniu leków między dziećmi a dorosłymi utrudniają farmakoterapię dzieci z chorobami oczu. Dodatkowy problem stwarza brak komercyjnych preparatów ocznych produkowanych dla małych dzieci.

Farmakoterapia chorób oczu u dzieci dla wielu okulistów stanowi problem w codziennej praktyce. U dziecka występuje bowiem inne wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie leku niż u dorosłych, co powoduje jego inne działanie na tkanki, m.in. oka, oraz zwiększa możliwość ujawnienia się działań niepożądanych. Dotyczy to leków podawanych ogólnie, ale także i specyfików ocznych. Jest to również grupa pacjentów bardzo niejednorodna – od wcześniaków ważących około 500 g do młodzieży z nadwagą o masie ciała przekraczającej nawet 100 kg.

Dużym problemem jest również brak komercyjnych preparatów ocznych produkowanych np. dla małych dzieci. Wprowadzenie nowego leku o zmniejszonej dawce wymaga rejestracji nowej postaci leku, co związane jest z różnymi problemami prawnymi, etycznymi i finansowymi.^{1,2} Dla wielu firm farmaceutycznych o wiele prostsze jest bowiem napisanie w ulotce, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania nie były badane u dzieci niż przeprowadzenie badań klinicznych dotyczących małej grupy potencjalnych pacjentów. Doprowadziło to do sytuacji, że większość leków okulistycznych nie uzyskała rejestracji do stosowania ich u małych dzieci. Dlatego pod koniec lat 90. XX wieku Food and Drug Admi-

nistration (FDA) w Stanach Zjednoczonych, a następnie European Medicines Agency (EMA) wprowadziły zmiany legislacyjne i programy mające zachęcić do prowadzenia badań klinicznych dotyczących zastosowania leków u dzieci. Mimo to przeprowadzone w 2012 r. badania wykazały, że spośród 197 preparatów okulistycznych 35% zostało zarejestrowanych do stosowania u dzieci przynajmniej w jednym z trzech badanych krajów (Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii lub Włoszech), zaś tylko 6,5% leków uzyskało taką rejestrację we wszystkich trzech krajach.² Problemem jest również to, że apteki często nie chcą wykonywać kropli recepturowych z gotowych preparatów komercyjnych. Wszystko to powoduje, że okulista leczący dzieci zmuszony jest do stosowania leków ocznych poza wskazaniami prawnymi (off label).

MOŻLIWOŚĆ WYSTĄPIENIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH LEKÓW OCZNYCH U DZIECI

Głównym problemem w stosowaniu leków ocznych u dzieci jest większa możliwość wystąpienia działań niepożądanych, zarówno miejscowych, jak i ogólnych. Jest to spowodowane bardzo różnymi czynnikami. Trudności w zakraplaniu lub założeniu maści u niespo-

kojnych dzieci powodują, że preparat jest aplikowany kilkakrotnie, co przedłuża czas jego kontaktu z okiem i zwiększa możliwość resorpcji do struktur wewnątrzgałkowych oraz ogólnej. U małych dzieci szybsza jest również absorpcja leku przez spojówkę, błonę śluzową nosa i skórę. Mniejsza jest także objętość krwi, masa i powierzchnia ciała, co powoduje, że stężenie leku w surowicy noworodka po zapuszczeniu do oka jednej kropli może być 20-krotnie większe niż u dorosłego.

W organizmie dziecka (szczególnie u noworodków i niemowląt) systemy enzymatyczne są jeszcze niedojrzałe, co może wydłużyć okres półtrwania leku. Wszystko to powoduje, że reakcje organizmu dzieci na lek są inne niż u dorosłych.

Problemem są również trudności w dostarczeniu przez rodziców działań niepożądanych stosowanego leku.

FARMAKOKINETYKA STOSOWANIA LEKÓW OCZNYCH

Najczęściej stosowaną postacią leków ocznych są krople. Po zapuszczeniu jednej kropli do oka człowieka w pozycji pionowej około 50% jej objętości przelewa się przez brzeg powieki i rozlewa się po policzku. Jest to związane z tym, że objętość jednej kropli roztworu wodnego to średnio objętość 50 μ l, zaś pojemność worka spojówkowego wynosi maksymalnie około 25 μ l. Ponieważ w worku łzowym znajduje się już średnio około 7 +/- 2 μ l łez, może w nim pozostać nie więcej niż 15-20 μ l zapuszczonej kropli.³ W trakcie pozostawiania leku w worku jest on absorbowany przez nabłonek spojówki oraz rogówki i przedostaje się do tkanki spojówkowej, zrębu rogówki, cieczy wodnistej, tęczówki i ciała rzęskowego, a w przypadku niektórych leków do ciała szklistego. Małe ilości leków przedostają się do krążenia ogólnego z cieczy wodnistej przez kąt tęczówkowo-rogówkowy, żyły wodne oraz naczynia ciała rzęskowego. Większość zapuszczonego leku odprowadzana jest jednak przez drogi łzowe. Odpływ łez z worka spojówkowego następuje w warunkach prawidłowych z szybkością 0,5-2,2 μ l/min i po zapuszczeniu leku zwiększa się dwukrotnie, a więc po około 5-10 minutach cała dawka leku zawarta w zapuszczonej kropli zostanie usunięta z oka.^{3,4} Aż 90% leku jest usuwane przez drogi łzowe do przewodu nosowego dolnego, a następnie do gardła.^{2,4,5} Jest on tutaj silnie absorbowany do naczyń błon śluzowych, zaś część leku przedostaje się do żołądka, gdzie jest on inaktywowany przez enzymy. Absorpcja z błon śluzowych jest bardzo intensywna i większa niż po podaniu takiej samej ilości

leku pod skórę lub przy powolnym podawaniu dożylnym. Poza tym lek wchłaniający się przez błony śluzowe nie podlega tzw. efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę co może być przyczyną większego nasilenia działań niepożądanych.

RÓŻNICE ANATOMICZNE GAŁKI OCZNEJ U DZIECKA I DOROSŁEGO Z PUNKTU WIDZENIA FARMAKOKINETYKI LEKÓW OCZNYCH

Powierzchnia rogówki u noworodka odpowiada 70% powierzchni u dorosłego, natomiast objętość struktur wewnątrzgałkowych jest trzykrotnie mniejsza.¹ Powoduje to, że stężenie leku w gałce ocznej u dziecka może być kilkakrotnie większe.

FARMAKOKINETYKA STOSOWANIA LEKÓW OCZNYCH U DZIECI

U dzieci, szczególnie małych, farmakokinetyka leku ocznego jest inna niż u dorosłych. Krople podawane są najczęściej dzieciom w pozycji leżącej, co powoduje, że lek pozostaje dłużej na powierzchni oka i skóry, wskutek czego czas jego kontaktu ze spojówką, rogówką i skórą jest dłuższy. Poza tym w związku z trudnościami w aplikacji kropli u niespokojnych dzieci wielu rodziców zapuszcza je parokrotnie. Równocześnie szybkość odpływu przez drogi łzowe jest mniejsza, ponieważ zmniejszają się wtedy działające w nich siły grawitacyjne. Silny skurcz powiek po zakropleniu również ogranicza odpływ. W wyniku tego wydłuża się czas kontaktu leku z powierzchnią oka i jego absorpcja do zrębu spojówki, rogówki oraz do cieczy wodnistej jest większa. Znaczenie mają też wspomniane wyżej różnice w powierzchni rogówki i objętości struktur wewnątrzgałkowych między dziećmi a dorosłymi.¹ Wszystkie te czynniki powodują, że stężenie leku w cieczy wodnistej jest zazwyczaj większe.

Z drugiej strony w czasie płaczu dziecka łzy mogą rozcieńczyć środek leczniczy, ale w większości przypadków siła działania kropli ocznych u dzieci jest większa. Przepływ łez przez drogi łzowe jest szybszy u dzieci niż u dorosłych. U dzieci większa jest również absorpcja leku z błon śluzowych nosa i gardła, natomiast mniejsza objętość krwi krążącej (przenikanie do krążenia ogólnego leków stosowanych do worka spojówkowego wynosi 30-80%).⁵ Wszystko to powoduje, że stężenie leku w surowicy krwi po zapuszczeniu go do oka jest u dziecka zdecydowanie większe niż u dorosłego. Przeprowadzone przez Passo i wsp. badania wykazały, że stężenie tymololu w surowicy po zapuszczeniu do oka wynosiło

Różnice anatomiczne

Różnice w proporcjach struktur anatomicznych oka między dziećmi a dorosłymi sprawiają, że stężenie leku w gałce ocznej dziecka może być wielokrotnie większe.

3,5-34 ng/ml u dzieci i 2,45 ng/ml u dorosłych.⁶ Biorąc pod uwagę, że masa ciała dziecka może być 20-krotnie mniejsza niż u dorosłego, zaś u małych dzieci metabolizm jest wolniejszy, można się spodziewać, że działanie ogólne zapuszczonych kropli ocznych może być u dziecka silniejsze, a w związku z tym występowanie działań niepożądanych bywa wielokrotnie częstsze. Stwierdzono, że ilość leku przedostająca się do organizmu dziecka po zapuszczeniu jednej kropli może być porównywalna do dawek stosowanych przez pediatrów w leczeniu ogólnym.⁴

PRAKTYCZNE ZASADY STOSOWANIA LEKÓW OCZNYCH U DZIECI

Stosowanie różnych metod aplikacji leków ocznych może zwiększyć skuteczność ich działania i ograniczyć występowanie działań niepożądanych.⁴

1. Konieczne jest właściwe unieruchomienie dziecka i odpowiednie rozszerzenie powiek, aby uniknąć konieczności parokrotnego zapuszczenia kropli. U dzieci z zespołem Downa należy unikać nadmiernego wygięcia i rozciągnięcia karku, ponieważ w tej grupie pacjentów stwierdza się niestabilność połączeń między 1 a 2 kręgiem szyjnym.
2. W trakcie zapuszczania kropli należy uciśnąć palcami kąt wewnętrzny powiek na 3-5 minut w celu zablokowania odpływu leku drogami łzowymi i ograniczenia jego absorpcji ogólnej. Badania wykazały, że można w ten sposób zmniejszyć stężenie leku w surowicy o 2/3. Przy dłuższym stosowaniu leku (np. w jaskrze) można rozważyć założenie zatyczek (np. kolagenowych) punktów łzowych.
3. U dzieci preferuje się stosowanie maści ocznych, ponieważ nie ulegają one rozcieńczeniu i wypłukaniu z oka przez łzy, łatwiej też ocenić, czy lek znalazł się w worku spojówkowym. Czas kontaktu leku w postaci maści z powierzchnią oka to około 3 godziny, zaś jego eliminacja przez drogi łzowe jest o wiele mniejsza. Absorpcja leku do spojówki i rogówki jest jednak mniejsza. Wielu rodziców leczonych dzieci uważa jednak założenie maści za trudniejsze niż zapuszczenie kropli. Poza tym na rynku jest bardzo mało leków ocznych w tej postaci.
4. Jeżeli to możliwe, należy rozważyć użycie zawiesin u dzieci, ponieważ czas ich kontaktu z powierzchnią oka jest dłuższy niż czas kontaktu kropli. Niestety, obecnie prawie nie ma komercyjnych preparatów leków ocznych w postaci zawiesin.
5. Preferowane jest stosowanie leków kombinowanych zamiast oddzielnych, co po-

winno zmniejszyć resorpcję i działanie ogólne podawanych preparatów.

6. Zapuszczenie kropli znieczulających na kilka minut przed podaniem właściwego leku zmniejsza podrażnienie spojówek, a tym samym rozcieńczenie leku, oraz zwiększa jego absorpcję przez rogówkę.
7. Stosowanie proleków zwiększa miejscową skuteczność leku ocznego i znacząco zmniejsza jego resorpcję ogólną oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych.⁵

Ułatwieniem dla rodziców może być metoda polegająca na zakraplaniu leku nie na powierzchnię oka, ale do kąta wewnętrznego oka przy zamkniętych powiekach.⁷ Następnie odstawiamy buteleczkę z lekiem i oburącz otwieramy powieki dziecka, przechylając równocześnie jego głowę do skroni, co powoduje, że kropla spływa do worka spojówkowego. Jest to łatwiejsze dla rodziców dziecka, ponieważ powieki są otwierane palcami obu rąk, zaś osoba zapuszczająca nie musi trafiać kroplą w wąską i ruchomą szparę powiekową niespokojnego dziecka. Starsze dzieci możemy poprosić o otwarcie ust, z czym wiąże się zazwyczaj otwarcie lub poszerzenie szpary powiekowej (dzięki połączeniom między jądrami V nerwu czaszkowego i jądrem dźwigacza powieki górnej). Inną metodą jest polecenie dziecku, aby zamknęło powieki przed zapuszczeniem kropli, a następnie delikatne odciągnięcie powieki dolnej i zakroplenie leku do dolnego worka spojówkowego. Dziecko nie widzi wtedy zbliżającej się do oka buteleczki z lekiem, co zmniejsza jego niepokój.⁴

Proponowano również stosowanie nowych postaci leków u dzieci (aerozole oczne, systemy kontrolowanego uwalniania leków, żele, buteleczki z dystrybutorem zmniejszającym objętość kropli do 8-15 µl, ale obecnie nie są one praktycznie dostępne komercyjnie.^{4,5,8}

STOSOWANIE RÓŻNYCH LEKÓW OCZNYCH U DZIECI

Leki rozszerzające źrenicę

Wcześnieiki i noworodki

Rozszerzenie źrenicy u tych dzieci po zakropleniu jedynie tropikamidu może być niewystarczające ze względu na słabo rozwinięty zwieracz i rozwieracz źrenicy w tęczęwce. Dlatego często łączy się 0,5 lub 1% tropikamid z 2,5% fenylefryną. Stosowanie 10% fenylefryny jest przeciwwskazane, ponieważ u dzieci z tak małą masą ciała powoduje to bardzo duże podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi. Nie należy również używać cyklopentolatu, ponieważ opisywano przypadki zapalenia jelit po jego zakropleniu.

Zakraplanie leku

Zakroplenie leku do kąta wewnętrznego oka przy zamkniętych powiekach może być łatwiejsze niż na powierzchnię oka.

Dzieci

Do rozszerzenia źrenicy najczęściej stosowany jest 0,5 lub 1% tropikamid albo 2,5% fenylefryna. U małych dzieci (podobnie jak u noworodków) nie należy zakraplać 10% fenylefryny. U pacjentów z wrodzonym przemieszczeniem soczewki z zachowaniem jej centralnej pozycji i mikrosferofakia należy bardzo ostrożnie rozszerzać źrenicę, ponieważ bardziej kulisty kształt soczewki zwiększa możliwość rozwoju bloku źrenicznego i znacznego czasami podwyższenia ciśnienia śródgałkowego. Pacjenci z zespołem Downa często nadmiernie reagują na zakropienie leków mydriatycznych. U chorych tych dochodzi do zaburzenia równowagi między czynnością układu sympatycznego i parasympatycznego w tęczęwce. Powoduje to nadmierne rozszerzenie źrenicy po podaniu leków antycholinergicznych. Dlatego atropinę, hioscynę, homatropinę i cyklopentolat należy stosować u tych chorych bardzo ostrożnie.^{2,4}

Schemat stosowania atropiny do badania refrakcji u dzieci podano w tabeli 1.

Leki przeciwjaskrowe

Lekiem, który jest przeciwwskazany u dzieci poniżej 6 r.ż. lub z masą ciała mniejszą niż 20 kg, jest brymonidyna ze względu na działanie depresyjne na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) oraz wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Przeciwwskazane jest również podawanie dzieciom pilokarpiny ze względu na działanie miejscowe (skurcz akomodacji i zmiany refrakcji) oraz ogólne działania niepożądane. Należy również ostrożnie stosować niewybiórcze β -adrenolityki ze względu na ich działanie na układy oddechowy i sercowo-naczyniowy. Jeżeli jest to konieczne, lepiej zapisywać dzieciom wybiórcze β -adrenolityki (antagonistów receptora β_1).

Lekami przeciwjaskrowymi bezpiecznymi dla dzieci są natomiast inhibitory anhidrazy węglanowej. Badania kliniczne nie wykazały, aby leki te wywierały poważniejsze działania niepożądane miejscowe i ogólne, aczkolwiek ich tolerancja długoterminowa nie jest do końca znana.⁵ Równoczesne podawanie ogólne i miejscowe inhibitorów anhidazy węglanowej nie powinno być dłużej stosowane u dzieci ze względu na sumowanie się działań niepożądanych.

Za najbezpieczniejszą grupę leków przeciwjaskrowych uznaje się prostaglandyny. Ich działanie miejscowe jest porównywalne do obserwowanego u dorosłych, zaś badania kliniczne nie wykazały poważniejszych ogólnych działań niepożądanych.⁵ Latanoprost jest jedynym lekiem przeciwjaskrowym na rynku, który został dopuszczony do stosowania u dzieci we wszystkich grupach wiekowych. Badania kliniczne innych prostaglandyn są w toku.

Podsumowując, należy stwierdzić, że najbezpieczniejszymi lekami przeciwjaskrowymi do stosowania u dzieci są prostaglandyny, niewybiórcze β -adrenolityki oraz inhibitory anhidazy węglanowej (tab. 2).

Antybiotyki

Chloramfenikol nie powinien być stosowany u dzieci ze względu na możliwość rozwoju niedokrwistości aplastycznej (szczególnie u dzieci z genetyczną predyspozycją do chorób hematologicznych).

Leki znieczulające miejscowo

Kokaina nie powinna być stosowana miejscowo ze względu na ogólne działania niepożądane.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Marek E. Prost, Klinika Okulistyczna Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej w Warszawie, ul. Krasińskiego 54/56, 01-755 Warszawa

© 2014 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Tabela 1. Stosowanie atropiny do badania refrakcji u dzieci

WIEK DZIECKA	STĘŻENIE LEKU	DAWKOWANIE
Do 3 r.ż.	0,25%	1 kropla 2 \times /24 h przez 3 dni
3-6 r.ż.	0,5%	1 kropla 2 \times /24 h przez 3 dni
Powyżej 6 r.ż.	1%	1 kropla 2 \times /24 h przez 3 dni

Tabela 2. Stosowanie leków przeciwjaskrowych u dzieci

ZALECENIA	LEKI
Leczenie I rzutu	Prostaglandyny
Leczenie II rzutu	Niewybiórcze β -adrenolityki Inhibitory anhidazy węglanowej
Należy stosować ostrożnie	α - i β -adrenergiczne leki agonistyczne (epinefryna) Niewybiórcze leki β -adrenolityczne
Stosowanie przeciwwskazane	Pilokarpina Brymonidyna

Piśmiennictwo

1. Coulter RA. Pediatric use of topical pediatric drug. *Optometry* 2004;75:419-29.
2. Fortinguerra F, Clavenna A, Bonatti M. Ocular medicines in children: the regulatory situation related to clinical research. *BMC Pediatrics* 2012;12:8-21.
3. Mishima S, Gasset A, Klyce SD, et al. Determination of tear volume and tear flow. *Invest Ophthalmol* 1996;5:264-76.
4. Prost ME. Stosowanie leków do oczu u dzieci. W: Prost ME, Jachowicz R, Nowak JZ (red.). *Kliniczna farmakologia okulistyczna*. Wrocław: Elsevier, Urban & Partner, 2013.
5. Apt L, Gaffney WL. Adverse effects of topical eye medication in infants and children. *Duane's Ophthalmology on CD-ROM*, Lippincott, Williams, Wilkinson, 2006.
6. Passo MS, Palmer EA, van Buskirk EM. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology* 1984;91:1361-3.
7. Loewenstein A, Bolocinic S, Goldstein M, et al. Application of eye drops to the medial canthus. *Greates Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994;32:680-2.
8. Benavides DR, Jin JC, Wright MM. Efficacy of mydriatic spray in the pediatric population. *Optom Vis Sci* 1997;74:160-3.