

# FARMACOCINETICA ȘI FARMACODINAMICA DROGURILOR ANESTEZICE LA COPII

Dr. P. Nicolcescu, Dr. E. Purcaru

Clinica ATI, Facultatea de Medicină, UMF Craiova

## REZUMAT

Farmacocinetica și farmacodinamica drogurilor anestezice sunt semnificativ modificate la pacienții pediatrici comparativ cu adulții. Aceste diferențe impun ajustarea dozelor și a modului de administrare a medicamentelor la această categorie de pacienți. Cunoașterea farmacologiei drogurilor anestezice la copii și nou-născuți este esențială pentru asigurarea unei activități eficiente în secția de anestezie – terapie intensivă pediatrică.

**Cuvinte cheie:** Farmacologie; droguri anestezice; copii și nou-născuți

## ABSTRACT

### *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetic drugs in children*

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of anesthetics are significantly modified in the pediatric patients. These changes may account for the large differences in drug dosage requirements. Knowledge of anesthetics drugs pharmacology are essential to the delivery of appropriate anesthesia and intensive care to the children and neonates.

**Key words:** Pharmacology anesthetics drugs; children and neonates

Cele mai multe medicații au caracteristici farmacocinetice și farmacodinamice diferite când sunt folosite la pacienții pediatrici, în special la nou-născuți, comparativ cu adulții. Aceste date conduc la ideea că dozele și intervalele dintre doze trebuie modificate pentru a se atinge răspunsul clinic dorit și a se evita toxicitatea (1). Capacitatea unor organe cum ar fi inima sau mușchiul neted bronhial de a răspunde la medicație poate de asemenea diferi la pacientul pediatric comparativ cu adultul (2). În plus, anumite medicații pot înlocui bilirubina din locațiile aderenței la proteine și pot predispuce copiii la icter (3). Scopul acestui articol este de a descrie diferențele farmacologice de bază și relația lor cu drogurile utilizate în mod obișnuit de anesteziști.

## DISTRIBUȚIA DROGURILOR

### Aderența la proteine

Gradul de aderare la proteine este de obicei mai mic la copiii născuți prematur sau la termen comparativ cu adulții sau cu alți copii din cauza proteinelor și albuminelor totale mai mici ale copiilor (4) (figura 1).

În plus, albumina, la nou-născuții prematuri sau la termen, pare să fie diferită calitativ decât cea de la copiii mai în vârstă sau adulți, (5) având ca rezultat o afinitate de aderare mai mică pentru mai multe medicații (6). Multe droguri care au aderențe mari la proteine la adulți au o afinitate pentru proteine mai scăzută la nou-născuți (7). Rezultatele aderenței mai scăzute la proteine au ca

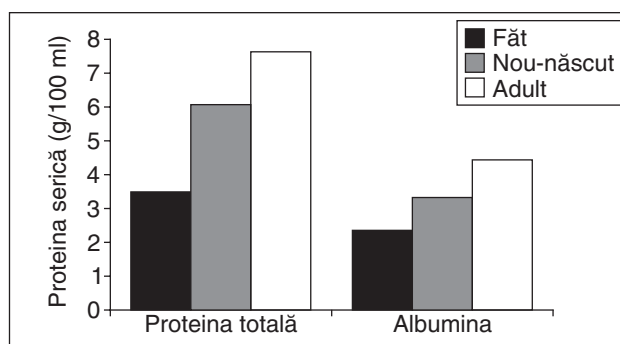


Figura 1

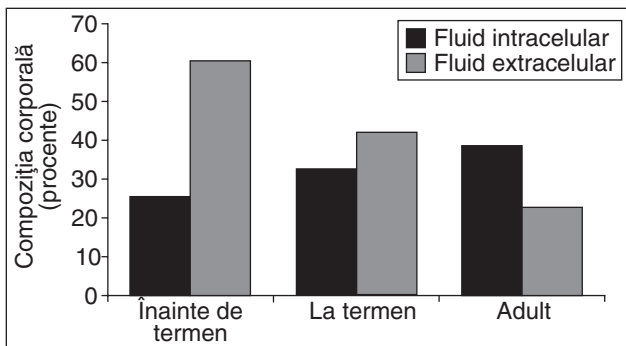
Schimbările în valorile proteinei serice totale odată cu maturizarea

rezultat o mai mare cantitate de drog liber și efecte farmacologice mai pronunțate (8, 9).

### Volumul de distribuție

Medicațiile solubile în apă vor avea un volum mai mare de distribuție la acești pacienți mici (10), sugerând nevoia unei doze inițiale de încărcare mai mare, bazată pe greutate (11), pentru a atinge nivelul seric dorit și răspunsul clinic (figura 2).

Nou-născuții tind să fie sensibili la multe medicații care afectează sistemul respirator (12), sistemul nervos central și sistemul cardiovascular (13) și deci tind să fie mai responsivi la niveluri sanguine mai mici ale acestor droguri decât pacienții mai în vârstă. Copiii născuți prematur sunt de obicei mai sensibili la efectele farmacologice asupra sistemului nervos central decât copiii născuți la termen și în general necesită o concentrație sanguină a drogului și mai scăzută (14).



**Figura 2**  
Schimbările în compartimentele intracelulare și extracelulare care apar în timpul maturizării

### Conținutul muscular și de grăsimi

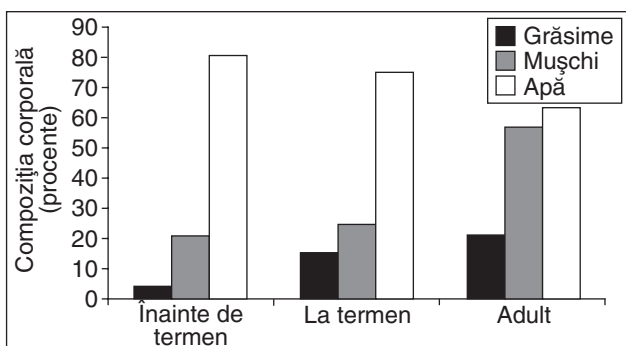
Comparativ cu copiii și adolescenții, nou-născuții prematuri și la termen au o proporție mai mică a greutateii corporale sub formă de grăsime și masă musculară (15). Odată cu creșterea, proporția greutateii corporale a acestor țesuturi crește (figura 3).

Drogurile care depind de redistribuire în mușchi și grăsime probabil au un nivel sanguin cu vârf inițial mare, și mai pot avea de asemenea un nivel sanguin mai susținut deoarece nou-născuții au mai puțin țesut pentru redistribuirea acestor droguri (17). O doză incorrectă poate avea ca rezultat efecte clinice prelungite nedorite. Spre exemplu, barbituricele și narcoticele pot cauza sedare prelungită și depresie respiratorie, iar blocada neuromusculară este atinsă la un nivel seric mai mic la copiii mici (18, 19).

## METABOLISM ȘI EXCREȚIE

### Fluxul sanguin hepatic

Ficatul este cel mai important organ implicat în metabolismul drogului. Metabolismul enzimatic hepatic convertește de obicei drogul dintr-o stare mai puțin polară (lipid solubil) într-un compus mai polar, solubil în apă. Anumite droguri sunt metabolizate extensiv de ficat sau alte organe (cum ar fi intestinul sau plă-



**Figura 3**  
Schimbările în greutatea corporală în ceea ce privește conținutul de grăsime, mușchi și apă care apar în decursul maturizării

mâinii) și sunt numite droguri cu rate de extracție mare (20). Acest metabolism extensiv produce un efect de primă trecere în care o proporție mare a dozei este inactivată în timp ce trece prin organ înainte să ajungă în circulația sistemică (21). Anumite droguri cum ar fi morfina și midazolamul au un metabolism de primă trecere extensiv.

Abilitatea de a metaboliza și conjuga drogul se îmbunătățește considerabil odată cu vârsta ca rezultat atât al creșterii activității enzimei cât și al creșterii livrării drogului în ficat. Diazepamul, tiopentalul și fenobarbitalul au perioade de înjumătățire crescute la copii comparativ cu adulții (23). Pentru diazepam acest efect poate fi legat în parte de aderența mai mare la proteine ca și de degradarea hepatică mai lentă. În general, timpul de înjumătățire a drogurilor, care sunt excretate de ficat, sunt mai lungi la nou-născut, sunt scăzute la copiii de 4-10 ani, și ating valorile adulților la copiii mai mari (24).

### Metabolismul

Metabolismul drogului prin biotransformare către forme mai polare este necesar pentru multe droguri anestezice ca ele să fie eliminate din corp. Schimbările chimice date de reacțiile de fază I fac drogul mai polar prin oxidare, reducere, sau hidroliză, pe când reacțiile de fază II fac drogul mai polar prin reacții de conjugare, cum ar fi glucoronidarea, sulfatarea și acetilarea (25).

### Citocromii P450: Reacții de fază I

Citocromii P450 sunt proteine care conțin hem și asigură metabolismul de fază I drogului pentru compușii lipofilici. Izozimele care sunt importante în metabolizarea umană a drogului sunt găsite în familiile de gene CYP1, CYP2 și CYP3. Pentru multe droguri, metabolismul redus al nou-născuților este legat de cantitățile totale reduse de citocromi P450 în microzomii hepatici. La nou-născuți, citocromul redus P450 scade *clearance*-ul și prelungeste durata de înjumătățire pentru multe droguri, incluzând teofilina, diazepamul, fenitoina și fenobarbitalul (26).

### Reacții de fază a II-a

Cealaltă cale majoră de metabolizare a drogului, numită reacția de fază a II-a, implică sintetizare sau reacții conjugate care cresc hidrofilicitatea moleculelor pentru a facilita eliminarea renală. Enzimele de fază a II-a includ glucuronil-transferaza, sulfontransferaza, N-acetiltransferaza, glutatión-transferaza și metil-transferaza. Cele mai multe reacții de conjugare arată o activitate scăzută în timpul dezvoltării fetale. Una din cele mai obișnuite reacții sintetice la copiii mici

implică conjugarea din partea uridindifosfogluconiltransferazei (UDP-GT) (27). Acest sistem de enzime include numeroși izomeri și este de asemenea responsabil pentru glucuronidarea compușilor endogeni, cum ar fi bilirubina. Cum se întâmplă cu maturizarea conjugării bilirubinei, activitatea UDP-GT este în general limitată imediat după naștere, iar diferiți izomeri par să aibă diferite stadii de maturizare (28). Ajustările de doze sunt deseori necesare pentru evitarea toxicității la nou-născuți din partea drogurilor care necesită conjugare din partea UDP-GT. Experimentarea cu cloramfenicol în anii 1960 a ilustrat această lecție când nou-născuții au primit doze pediatrice standard de cloramfenicol fără a se înțelege imaturitatea UDP-GT și rolul său în eliminarea cloramfenicolului. Copiii au acumulat cloramfenicol în concentrații mari și au dezvoltat colaps circulator fetal, o condiție cunoscută sub numele de *Sindromul Gray Baby* (28).

În contrast cu glucoroniltransferaza, sistemul de enzime al sulfontransferazei este bine dezvoltat la nou-născut și pentru anumiți compuși poate compensa glucuronidarea limitată (2). La adulți principala cale pentru metabolizarea acetaminofenului este glucuronidarea, însă durata de înjumătățire este cu puțin crescută la nou-născuți comparativ cu adulții. Aceasta se întâmplă deoarece nou-născutul formează mai mult sulfat decât conjugat de glucuronid, rezultând un procent mai mare de doză excretată. Acest model metabolic al sulfatării preferențiale al acetaminofenului persistă în copilărie (5).

### Modificări în biotransformare

Multe reacții de biotransformare, în special acelea care implică anumite forme de citocrom P450, pot fi induse înainte de naștere prin expunerea mamei la droguri, fum de țigare, sau alți agenți de inducere. Postnatal, reacțiile de biotransformare pot fi induse prin expunerea la droguri și pot fi încetinite de hipoxie sau asfixie, afectarea organelor sau boală (7).

Schimbările postnatale în fluxul sanguin hepatic, aderența la proteine sau funcția biliară pot de asemenea modifica eliminarea drogului în mod semnificativ.

### EXCRETIA RENALĂ

Funcția renală a nou-născuților și copiilor născuți prematur este mai puțin eficientă decât cea a adulților chiar și când se fac ajustările referitoare la greutatea corporală. Această eficiență redusă este legată de combinația dintre dezvoltarea glomerulară incompletă, presiunea perfuzabilă scăzută și încărcarea osmotică necorespunzătoare pentru a produce efecte contracurent deplene. Nou-născuții prematur și la termen prezintă o filtrare glomerulară și o funcție tubulară

imatură (2). Deoarece ambele funcții se dezvoltă repede în timpul primelor luni de viață, nou-născuții prematuri și la termen sănătoși au un *clearance* renal al drogului relativ normal la 3-4 săptămâni de viață (13).

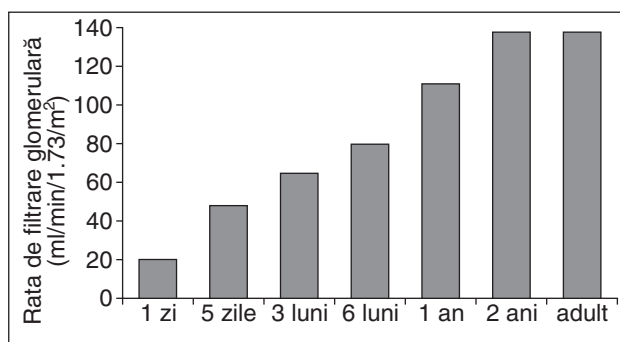
Filtrarea glomerulară și funcția tubulară sunt aproape mature la 20 de săptămâni de viață și complet mature la 2 ani (figura 4).

Din aceste motive, drogurile care sunt excretate în principal prin filtrare glomerulară sau secreție tubulară, spre exemplu, aminoglicozidele și cefalosporinele, au o durată de înjumătățire mare la nou-născuți.

În prezența insuficienței renale una sau două doze de droguri excretate renal deseori ating și mențin doze terapeutice ale drogului chiar dacă mai există o altă alternativă de excreție (29). Deci oricând administrăm o medicație la un nou-născut prematur sau la termen, trebuie să se ia în considerare ce rol va avea funcția renală în terminarea acțiunii drogului respectiv.

Proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale curarei exemplifică interacțiunea complexă a volumului crescut de distribuție, masei musculare mai mici, și rata scăzută de excreție datorată imaturității filtrării glomerulare (30). Doza inițială per kilogram corp de curara care să asigure blocada neuromusculară este relativ similară la adulți și copii. La nou-născuți și adulți însă, această blocadă este atinsă la concentrații serice mai mici decât la copii mai în vârstă sau la adulți, corespunzând diferenței în masa musculară. Un volum mai mare de distribuție este responsabil pentru doza echivalentă pe kilogram de greutate corporală și funcția glomerulară redusă la copii comparată cu cea a copiilor mai în vârstă sau adulți este parțial responsabilă pentru durata mai lungă de acțiune (2).

Ca și în cazul drogurilor excretate hepatic, există un răspuns trifazic la drogurile excretate de rinichi: un timp de înjumătățire mai mare la nou-născuți (31) (funcție renală imatură), o durată de înjumătățire scurtată la copiii mai mici (maturizarea rinichilor și creșterea perfuziei renale are ca rezultat livrarea de mai mult drog la rinichi), și un timp de înjumătățire



**Figura 4**  
Schimbările survenite odată cu vârsta în rata de filtrare glomerulară

mai lung la adolescenți și adulți (9) (scăderea funcției renale și scăderea proporțională a fluxului sanguin renal).

Aderența modificată la proteine la nou-născuți și prematuri va avea ca rezultat o mai mare cantitate de

drog livrată la rinichi și ficat pentru metabolizare, însă, aceasta are de asemenea ca rezultat o mai mare cantitate de drog care traversează membranele biologice (10). Această fracție de neaderare mai mare face să crească potențialul toxicității.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Jusko WJ** – Pharmacokinetic principles in pediatric problems. *Pediatr Clin North Am*, 1972, 19, 81.
2. **Patel RI, DeWitt L, Hannallah RS** – Preoperative laboratory testing in children undergoing elective surgery: analysis of current practice. *J Clin Anesth*, 1997, 9, 569-575.
3. **Kain ZN, Mayes LC, Caramico LA** – Preoperative preparation in children: A cross-sectional study. *J Clin Anesth*, 1996, 8, 508-514.
4. **American Society of Anesthesiologists** – Peer Review in Anesthesiology, 1991, 109-134, Park Ridge, IL, ASA, 1991.
5. **Battaglia FC, Lubchenco LO** – A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 1967, 71, 159-163.
6. **Forman MC, Kerschbaum WE, Hetznecker WH, Dunn JM** – Psychosocial dimensions. In: Behrman RE, Vaughan VC III, editors: *Nelson's text-book of Pediatrics*, ed. 13. Philadelphia, 1987, WB Saunders Co.
7. **Aun CS, Panesar NS** – Paediatric glucose homeostasis during anaesthesia. *Br J Anaesth*, 1990, 64, 413-418.
8. **Cooper JB, Newbower RS, Long CD et al** – Preventable anesthesia mishaps: A study of human factors. *Anesthesiology*, 1978, 49, 399.
9. **Smith RM** – Anesthesia for pediatric surgery. In: Gross RE, editor: *Surgery of infants and children*, Philadelphia, 1953, WB Saunders Co.
10. **Smith RM** – Some reasons for the high mortality in pediatric anesthesia. *New York J Med*, 1956, 56 (July), 2212.
11. **Kain ZN, Mayes LC, O'Connor TZ et al** – Preoperative anxiety in children: Predictors and outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1996, 50, 1238-1245.
12. **Dans PE, Weiner JP, Otter SE** – Peer review organizations: Promises and potential pitfalls. *N Engl J Med*, 1985, 313, 1131.
13. **DuBois D, DuBois EF** – A height-weight formula to estimate the surface area of man. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1916, 13, 77.
14. **Eichhorn JH** – Anesthesia equipment: Checkout and quality assurance. In: Ehrenwerthj and Eisenkraft JB (eds): *Anesthesia Equipment: Principles and Applications*, 473-491, St. Louis, Mosby Yearbook, 1992.
15. **Eichhorn JH, Cooper JB, Cullen DJ et al** – Anesthesia practice standards at Harvard: A review. *J Clin Anesth*, 1988, 1, 56.
16. **Friedman WF** – The intrinsic physiologic properties of the developing heart. In: Friedman WF, Lesch M, Sonnenblick EH, editors: *Neonatal heart disease*. New York, 1973, Grune & Stratton.
17. **Teitel DF, Sidi D, Chin T et al** – Developmental changes in myocardial contractile reserve in the lamb. *Pediatr Res*, 1985, 19, 948-955.
18. **Heymann MA** – Fetal and postnatal circulations: Pulmonary circulation. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Alien HD et al eds: *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children and Adolescents Including the Fetus and Young Adult*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, 41-59.
19. **Winberg P, Jansson M, Marions L et al** – Left ventricular output during postnatal circulatory adaptation in healthy infants born at full term. *Arch Dis Child*, 1989, 64, 1374-1378.
20. **Gootman PM** – Neural regulation of cardiovascular function in the perinatal period. In: Gootman N, Gootman PM, editors: *Perinatal cardiovascular function*. New York, 1983, Marcel Dekker.
21. **Gallagher T, Lennan J, Volgyesi GA and others** – Effects of halothane and isoflurane on the baroreceptor response in newborn swine. *Anesth Analg*, 1987, 66, 564.
22. **Kenny J, Plappert T, Doubilet P et al** – Effects of heart rate on ventricular size, stroke volume and output in the normal human fetus: A prospective Doppler echocardiographic study. *Circulation*, 1987, 76, 52-58.
23. **Kirkpatrick SE, Pitlick PT, Naliboff J et al** – Frank-Starling relationship as an important determinant of fetal cardiac output. *Am J Physiol*, 1976, 231, 495-500.
24. **Korsch BM** – The child and the operating room. *Anesthesiology*, 1975, 43, 251.
25. **Morrison JEJ, Collier E, Friesen RH et al** – Preoxygenation before laryngoscopy in children: How long is enough? *Pediatr Anaesth*, 1998, 8, 293-298.
26. **New York State Hospital Code**, Section 405, 13, 1988.
27. **Papp JG** – Autonomic responses and neurohumoral control in the human early antenatal heart. *Basic Res Cardiol*, 1988, 83, 2-9.
28. **Welbom LG, McGill WA, Hannallah RS et al** – Perioperative blood glucose concentrations in pediatric outpatients. *Anesthesiology*, 1986, 65, 543-547.
29. **Smith RM** – *Anesthesia for Infants and Children*, 4th Edition, St Louis, CV Mosby, 1979.
30. **Smith RM** – *Anesthesia for infants and Children*, ed. 3, St. Louis, 1968, the CV Mosby Co.
31. **Spooner RB, Kirby RR** – Equipment-related anesthetic incidents. In: Pierce EC, Cooper JB (eds): *Analysis of Anesthetic Mishaps. International Anesthesiology Clinics*, 1984, 22, 133.