

Roman Wachowiak

Model toksycznych oddziaływań alkoholu etylowego w aspekcie bezpiecznej terapii dzieci wybranymi preparatami farmaceutycznymi, zawierającymi alkohol

Model for toxic interactions of ethanol in the aspect of safe pediatric therapy with some ethanol containing pharmaceutical formulations

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. Z. Przybylski

Problem niekorzystnych oddziaływań alkoholu etylowego jako środka pomocniczego, występującego w niektórych preparatach farmaceutycznych, stanowi przedmiot wielu rozważań współczesnej farmakoterapii stosowanej w pediatrii. Racjonalne rozwiązania i odpowiednie zalecenia w tym względzie powinny wynikać z naukowej argumentacji, motywującej ograniczenie dawki z racji ryzyka niebezpiecznych oddziaływań alkoholu etylowego. Przedstawiono przesłanki, warunkujące propozycję doboru dawki alkoholu etylowego, zalecane do stosowania u noworodków, dzieci i młodzieży. Autor, uczestniczący pośrednio w merytorycznej ocenie proponowanego modelu toksycznych oddziaływań alkoholu, przedstawia stanowisko Komisji Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych w tym przedmiocie.

Unfavourable effects of ethanol, used as an accessory component of some pharmaceutical formulations applied to pediatrics have for some time provided subjects for pharmacotherapeutic investigations. The respective rational recommendations should be based on scientific arguments restricting the applicable doses due to the hazard for unfavourable ethanol interactions. Premises have been presented for recommendations as to the ethanol doses which can be tolerated by newborns youths, infants and youth. The author indirectly has participated in evaluating the essence of the suggested model for toxic ethanol interactions and presents the point of view of the commission for Registering Pharmaceuticals and Medical Materials on this subject.

WPROWADZENIE

Wpływ alkoholu etylowego na młode organizmy noworodków, niemowląt oraz dzieci stanowi rzadko przedmiot opiniowania sądowno-lekarskiego i toksykologicznego. Kazyistyka kliniczno-toksykologiczna w tej grupie intoksykacji dotyczy nie-

licznych przypadków zatruc przypadkowych (6-9,11,14/, z jeszcze niższym udziałem zatruc rozmyślnych. W przypadku leczenia niemowląt i dzieci kontrowersje wzbudza zawsze stosowanie niektórych preparatów farmaceutycznych, zawierających w swoim składzie określoną ilość alkoholu etylowego jako środka pomocniczego, warunkującego przede wszystkim rozpuszczalność i dostępność biologiczną głównych związków farmakologicznych. Dopuszczalność podawania preparatów leczniczych, zawierających alkohol etylowy, jest przedmiotem szerokiej dyskusji w wielu środowiskach, szczególnie neonatologów, pediatrów, czy producentów leków i jak dotychczas w tej kwestii długo nie uzyskiwano kompromisowego stanowiska. Problem nabrał szczególnego znaczenia na początku lat 90-tych, kiedy to asortyment krajowego rynku farmaceutycznego zaczął się gwałtownie poszerzać o nowe postacie farmaceutyczne leków, które wcześniej podczas rejestracji wymagały odpowiedniej weryfikacji w aspekcie ich bezpiecznej terapii. W rozważaniach, dotyczących zezwoleń na wprowadzenie tej grupy preparatów, ścierają się dwa podstawowe poglądy, dotyczące używania niektórych preparatów z racji ich korzystnych i niekwestionowanych walorów terapeutycznych oraz stanowisko wielu pediatrów i neonatologów, zabraniające użycia każdego preparatu farmaceutycznego, zawierającego w składzie alkohol etylowy.

Kompromisowe stanowisko w tej kwestii proponuje Komisja Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych (17), odnośnie dopuszczenia bezpiecznej ilości alkoholu etylowego zawartego w preparatach farmaceutycznych, w przypadku konieczności ich stosowania w leczeniu niektórych chorób niemowląt, dzieci i młodzieży.

ZAŁOŻENIA MODELU TOKSYKOLOGICZNYCH ODDZIAŁYWAŃ ALKOHOLU ETYLOWEGO

Zgodnie z przyjętymi ustaleniami, Komisja Rejestracji Środków Farmaceutycznych podzieliła stanowisko Amerykańskiego Towarzystwa Pediatricznego(1), wyrażone w raporcie dla Food and Drug Administration (FDA) o maksymalnym eliminowaniu leków, które zawierają alkohol etylowy, a są zalecane do stosowania u noworodków, dzieci i młodzieży. Niebezpieczeństwo stosowania etanolu, zawartego w leku u dzieci, wynika z wielu niekorzystnych uwarunkowań, wśród których wymienia się najczęściej wywoływanie stanów hipoglikemicznych (5,10,12,16), stwarzających zagrożenie życia.

Niska tolerancja noworodków, dzieci i młodzieży na działanie alkoholu jest determinowana odpowiednio różnicowaną aktywnością dehydrogenazy etanolowej, której wartość stopniowo wzrasta z wiekiem w miarę dojrzewania osobniczego. Metabolizm alkoholu etylowego, zachodzący przy współudziale dehydrogenazy alkoholowej, jest decydujący w ilościowym procesie eliminacji i jego aktywność została wybrana jako układ odniesienia w ustaleniu obiektywnych możliwości detoksykacyjnych, zachodzących w wątrobie osobników młodych o nieosiągniętej w pełni zdolności enzymatycznej.

Pozostałe układy enzymatycznej eliminacji alkoholu etylowego (układ katalazy i MEOS, jak również niemetalobolizyczny proces eliminacji - wydalanie niezmiennego alkoholu poprzez płuca, drogi moczowe i skórę), uznano za drugoplanowe

z racji występowania niskich stężeń w płynach ustrojowych w warunkach prowadzonej terapii.

Podstawą oceny zdolności enzymatycznej eliminacji były badania Pikkorainona i Riih , dotyczące kształtowania układu aktywności dehydrogenazy podczas rozwoju osobniczego człowieka (13).

Z uzyskanych danych eksperymentalnych wynika ewidentnie zr nicowana wartośc aktywności dehydrogenazy alkoholowej zmagazynowanej głownie w wątrobie człowieka, w okresie rozwoju osobniczego, kt orych wartości przedstawiono w tabeli 1.

Tabela I. Zmiany aktywności wątrobowej dehydrogenazy alkoholowej w rozwoju osobniczym człowieka wg (13.) (mU) - jednostki ustalone zgodnie z Międzynarodową Unią Biochemiczn 

Table I. Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver (mU) - units according to International Union of Biochemistry.

Wiek osobnika Age of subject	Aktywno�c dehydrogenazy alkoholowej mU/100 mg białka Activity of alcohol dehydrogenase mU/100 mg protein	Procent aktywności w odniesieniu do m�dzieży – 15 lat Percent of alcohol dehydrogenase activity in respect to youth – 15-th old
osoba dorosła	5430	–
m�dzież do 15 lat	3880	100
dzieci do 10 lat	2360	60,82
dzieci w wieku 2 lat	1030	26,54
niemowlę 2 miesiące	555	14,30
noworodek 1 miesiąc	550	14,17

W dalszych rozważaniach, zmierzających do ustalenia bezpiecznej dawki etanolu, przyjęto wartośc aktywności dehydrogenazy określonej u m dzieży do 15 lat, a wynoszącej 3880 mU /100 mg białka za wartośc odniesienia (100 %), w stosunku do kt orej obliczono procentową wartośc aktywności dla poszczególnych grup wiekowych (tab.I).

Dla niektórych przypadków u noworodków i małych dzieci aktywno c dehydrogenazy może być jeszcze mniejsza na skutek stanu chorobowego, fizjologicznej bilirubinemii poporodowej czy interakcji lekowej.

Biorąc pod uwagę maksymalną zdolno c eliminacji alkoholu etylowego, notowaną u osoby dorosłej (100 mg/kg/godz.) oraz wyżej przedstawione ograniczenia, ustalono maksymalne wartości dawek jednorazowych proponując następujące:

- dla m dzieży 14-18 lat 50 mg/kg (50% wartości maksymalnej zdolności eliminacji osobnika dorosłego),
- dla noworodków i dzieci do lat 5, ze względu na występujące zagrożenie zdrowia przyjęto 25 % maksymalnej wartości eliminacji osoby dorosłej, pomniejszonej dodatkowo o procentowy wskaźnik zmniejszonej aktywności dehydrogenazy etanolowej.

Zaproponowany wariant dla maksymalnej jednorazowej dawki alkoholu etylowego wynosi odpowiednio:

Jednorazowa dawka odniesienia 25 mg/kg odpowiadająca 25% eliminacji dawki osoby dorosłej (100 mg/kg/godz.) stanowi układ odniesienia:

- dziecko 10 lat - 15,2 mg/kg (60.8% aktywności dehydrogenazy alkoholowej osobnika dorosłego),
- dziecko 2 lata - 6,62 mg/kg (26,54% aktywności dehydrogenazy alkoholowej osobnika dorosłego),
- niemowlę 2 miesiące - 3,57 mg/kg (14.3% aktywności dehydrogenazy alkoholowej osobnika dorosłego),
- noworodek 1 miesiąc - 1,5 mg/kg (ze względu na możliwość wystąpienia stanów chorobowych, przyjęto zamiast 14,7% 6% aktywności dehydrogenazy alkoholowej w odniesieniu do 25 mg/kg/godz.),

Akceptacja propozycji amerykańskiej (1) (Food and Drug Administration) uznająca wartość 184.5 mg/kg/godz. (187% wartości maksymalnej zdolności eliminacji alkoholu przez organizm dorosłego), jako dawkę inicjującą działanie niepożądane, pozwoliła po uwzględnieniu osobniczych różnicowań określić ją dla poszczególnych grup wiekowych.

Szacunkowe wartości dawek niepożądanych dla poszczególnych grup wiekowych przy uwzględnieniu średniej masy ciała/kg wynoszą odpowiednio:

- dziecko 5 lat - 136,6 mg/kg/godz. x 20 kg = 2,732 g (alkoholu etylowego)
- dziecko 2 lata - 49,5 mg/kg/godz. x 12 kg = 0,594 g
- niemowlę 2 miesiące - 23,9 mg/kg/godz. x 5 kg = 0,115 g
- noworodek 1 miesiąc - 11,2 mg/kg/godz. x 3,5 kg = 0,0392 g

TOKSYKOLOGICZNO OPINIODAWCZE ASPEKTY PODAWANIA ALKOHOLU ETYLOWEGO DZIECIOM

W problematyce toksykologii niskich dawek alkoholu etylowego istnieją obiektywne trudności w precyzyjnym przewidywaniu bezpośredniego zagrożenia podobnie jak i biologicznych następstw występujących w czasie odleglejszym od jego spożycia. Szczególne kontrowersje dotyczą obiektywnej oceny niebezpiecznych wpływów na młode, niedojrzałe organizmy, bowiem odpowiednie doświadczenia na tej grupie osobników są z etycznych względów niedopuszczalne i nie prowadzone. W tej sytuacji pozostało tylko przyjęcie racjonalnego modelu, który będzie odzwierciedlał średnią oddziaływań biochemicznych i toksycznych etanolu. Powszechnie wiadomo o indywidualnej tolerancji osobniczej uwarunkowanej genetycznie, której wypadkowa jest determinowana zmianami kinetycznymi przebiegającymi w trzech niezależnych układach enzymatycznej biodegradacji, tj. ADH, MEOS i katalazy.

Najważniejszym, w przypadku niskich dawek alkoholu, jest niewątpliwie układ metabolizacji przy współdziałaniu dehydrogenazy alkoholowej, przy nikłym udziale pozostałych układów enzymatycznych, które uruchomione są przy jego wyższych stężeniach we krwi niespotykanych w terapii. W rozwoju osobniczym człowieka istnieje zróżnicowany zakres aktywności enzymów, w tym dehydrogenazy alkoholowej, stąd w rozważaniach uwzględniono jej średnią wartość determinującą

ilościowe możliwości biotransformacji alkoholu, obliczone dla zróżnicowanych wiekowo osobników. Przyjęcie ustalonych średnich wartości aktywności dehydrogenazy dla osobników zróżnicowanych wiekowo jest więc jednym z najbardziej racjonalnych postępowań, pozwalających na obliczenie jednorazowej bezpiecznej dawki, która może być metabolizowana w ciągu godziny w przeliczeniu na kg masy ciała. Ustalona w ten sposób dawka wydaje się jednak pozornie niska w odniesieniu do możliwości metabolizacji, jednakże wyeliminowanie ewentualnego efektu toksycznego poprzez stworzenie marginesu bezpieczeństwa jest w pełni uzasadniona. Dokonane korekty obliczeniowe dawki z racji uwzględnienia niepełnej zdolności metabolizacji oraz innych możliwości zakłócających eliminację alkoholu, (stany chorobowe) dodatkowo podnoszą bezpieczeństwo ustalonej dawki jednorazowej.

Istnieją niezaprzeczalne dane piśmiennictwa, dotyczące niekorzystnego wpływu alkoholu etylowego na młode organizmy i związane z nim niebezpieczeństwa, które dotyczyły najczęściej zatruc przypadkowych dzieci alkoholem zawartym w niezabezpieczonych odpowiednio naczyniach, zawierających napoje alkoholowe.

Kazuistyka nagłych zgonów dotyczących dzieci, niemowląt i noworodków, jako następstw przypadkowego spożycia czy podania leków zawierających w składzie alkohol etylowy (preparaty ziołowe, syropy, aerozole, środki kosmetyczne) praktycznie nie istnieje. Szczegółne zapotrzebowanie dotyczy danych potwierdzających ewentualne skutki odległe, notowane np. po odbytej dłuższej kuracji dzieci czy niemowląt niskimi dawkami alkoholu etylowego, wchodzącego w skład leku.

W praktyce toksycznych oddziaływań alkoholu etylowego, obok potwierdzonych niebezpiecznych efektów hypoglikemii, nie bez znaczenia wydaje się udział aldehydu kwasu octowego, produktu jego przemian metabolicznych.

Podobne upośledzenie układu enzymatycznego dehydrogenazy aldehydowej sprzyja dłuższemu utrzymywaniu się w organizmie aldehydu octowego, który charakteryzuje się znaczną reaktywnością i wysoką toksycznością. Możliwość jego reagowania z ważnymi endogennymi aminami z grupy neurotransmiterów (serotonina i adrenalina) prowadzi do powstawania znanych wysoce aktywnych związków psychotropowych, których niekorzystnego działania nie można pominąć w ocenie ewentualnych skutków odległych (2,3,4,15).

Ograniczona wydaje się również interpretacja wyników analizy poziomów alkoholu we krwi dzieci, uzyskanych w oparciu o rachunek prospektywny, stosowany powszechnie w ocenie stanów trzeźwości dla celów opiniodawczych. Brak parametrów farmakokinetycznych, wyznaczonych dla niskich stężeń alkoholu etylowego u osobników młodych, m.in. wartości objętości dystrybucji, nie pozwala na obiektywne ustalenie zależności jego poziomu we krwi w stosunku do podanej dawki.

Z kazuistycznego punktu widzenia intoksykacji alkoholowej, stężenia alkoholu (poniżej przyjętego umownie poziomu fizjologicznego, tj. do 0.2‰ związków redukujących, a tym bardziej poniżej 0,1‰), jakie mogą wystąpić po podaniu preparatów farmaceutycznych zawierających alkohol, powinny być bezpieczne i praktycznie jak dotychczas nie były przedmiotem rozważań toksykologów klinicznych, jak i sądowych.

Wartości bezpiecznych dawek alkoholu etylowego, obliczone przy użyciu zaproponowanego modelu oddziaływań toksycznych, charakteryzują się niższą

wartością dawki jednorazowej, aniżeli uzyskane przy zastosowaniu innych sposobów przeliczeniowych, np. reguły Youngsa pozwalające na ustalenie bezpiecznej dawki leku dziecka w odniesieniu do dawki osobnika dorosłego.

PIŚMIENNICTWO

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs: Ethanol in liquid preparations intended for children. *Pediatrics*, 1984, 73, 405-407. - 2. Bates H.A.: *Pictet-spengler reaction of epinephrine with formaldehyde and acetaldehyde*. *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4931-4935. - 3. Cohen G.: *Reaction of catecholamines with acetaldehyde to form tetrahydroisoquinolines*. *Biol. Aspects of Alcohol*, 1971, 267-285. - 4. Collins M.A., Weiner C.D.: *Studies on the effects of tetrahydroisoquinoline derivatives of catecholamines and aldehydes on tyrosine hydroxylase*. *Alcohol and Aldehyde Metabolism System*, 1971, 3, 511-519. - 5. Cummins L.H.: *Hypoglycemia and convulsion in children following alcohol ingestion*. *J. Pediatr.*, 1961, 58, 23-26. - 6. Dalt L.D., Dall Amico R., Laverda A.M., Chemollo C., Chiadetti L.: *Percutaneous ethyl alcohol intoxication in a one month-old infant*. *Pediatr. Emerg-Care*, 1991, 7, 343-344. - 7. Hornfeldt C.S.: *A report of acute ethanol poisoning in a child mouth-wash versus cologne perfume and after shave*. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1992, 30, 115-121. - 8. Lamminpaa A., Vilska J., Korri U.M., Rultimaki V.: *Alcohol intoxication in hospitalized young teenagers*. *Acta Paediatr* 1993, 82, 783-788. - 9. Lamminpaa A.: *Acute alcohol intoxication among children and adolescents*. *Eur. J. Pediatr.*, 1994, 153, 868-872. - 10. Madison L.L.: *Ethanol induced hypoglycemia* in Levin R., Luft R, (eds): *Advances in metabolic disorders*. New York Academia Press. Inc., 1968, 3, 85-109.
11. Morgan P.L., Durso M.H., Rich D.K., Kurt T.L.: *Severe ethanol intoxication in an addescent*. *Am. J. Emerg. Med.*, 1995, 13, 416-418. - 12. Mc Laren N.K., Valman H.B., Levin B.: *Alcohol induced hypoglycaemia in childhood*. *Brit. Med. J.*, 1970, 1, 278-280. - 13. Pikkarainen P.H., Raiha N.C.R.: *Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver*. *Pediatr. Res.*, 1967, 1, 165-168. - 14. Shannon M.: *Acute ethanol intoxication*. *Pediatr. Rev.*, 1994, 15, 117-119. - 15. Tauma J.D., Sorrel F.M.: *Covalent binding of acetaldehyde to hepatic protein*. *Role in alcoholic liver injury, Aldehyde Adducts in Alcoholism*, 1985, 3-17. - 16. Yang C.C., Yang L.Y., Deng J.F.: *Hypoglycemia following ethanol ingestion in children report case*. *J. Formos. Med. Assoc.*, 1995, 94, 267-270. - 17. *Terapia i Leki*, 1995, 23, 183-184.

Adres autora:

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej AM w Poznaniu
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań
Nadesłano do Redakcji: 10.02.1997
Zakwalifikowano do druku: 2.03.1997

USTALENIA**Komisji Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych w sprawie zawartości etanolu w lekach stosowanych u dzieci (17)**

1. Komisja Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, zgodnie ze stanowiskiem FDA, dąży do wyeliminowania etanolu z leków przeznaczonych dla dzieci, zwłaszcza najmłodszych. Poniższy zapis ustala aktualne zasady stosowania w medycynie wieku rozwojowego środków farmaceutycznych zawierających etanol, którego w danej sytuacji nie może usunąć ani zastąpić innym składnikiem.

2. Komisja Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych nie będzie odnawiała rejestracji leków, dla których nie będą przestrzegane niżej wymienione ustalenia.

3. Leki, które mają być dostępne bez recept, ze wskazaniem do stosowania doustnego u niemowląt i dzieci do 6 roku życia, nie mogą zawierać etanolu.

4. Leki wydawane na recepty lub stosowane w lecznictwie zamkniętym z przeznaczeniem do stosowania doustnego lub parenteralnego u niemowląt i dzieci do 6 roku życia mogą zawierać etanol tylko w przypadkach, kiedy są podawane w ostrych stanach w celu ratowania zdrowia. W takich sytuacjach w jednej dawce, podawanej nie częściej niż co 4 godziny, ilość etanolu nie powinna przekraczać wartości zamieszczonych poniżej:

Wiek	0–1 m.ż noworodek	2–12 m.ż.	2 r.ż.	3 r.ż.	4 r.ż.	5 r.ż.	6 r.ż.
Ilość etanolu w mg/kg m.c	1,5	3,6	6,5	7,7	8,8	9,8	10,8

m.c. - miesiąc życia, r.ż. - rok życia

5. Stosowanie etanolu zewnętrznie, zwłaszcza u niemowląt na duże powierzchnie ciała, może powodować działanie toksyczne w wyniku wchłaniania etanolu przez skórę. W związku z tym środki farmaceutyczne zawierające etanol, przeznaczone do użytku zewnętrznego, mogą być stosowane u niemowląt tylko doraźnie na małe powierzchnie ciała, głównie w celu dezynfekcji. Nie stosować opatrunków zamkniętych (okluzyjnych).

6. W lekach dostępnych bez recept lub na recepty, z przeznaczeniem do stosowania u dzieci starszych, zawartość etanolu w jednej dawce, podawanej nie częściej niż co 4 godziny - nie może przekraczać 25 mg/kg m.c.

7. W uzasadnionych przypadkach lekarz może dopuścić podanie większych ilości etanolu niż przedstawione w punktach 4,6.

W takich sytuacjach należy jednak wziąć pod uwagę zalecenie, że jednorazowa dawka etanolu nie może przekroczyć 186,6 mg/kg m.c.

Dawka ta powoduje toksyczne stężenie we krwi = 25 mg/100 ml = 0,25 promille (według Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej).

8. Zaleca się ograniczenie przewlekłego stosowania u dzieci i młodzieży preparatów farmaceutycznych zawierających alkohol.

9. Należy zobowiązać producentów do dokładnego deklarowania na opakowaniu zawartości etanolu w jednorazowej dawce leku.

10. W środkach farmaceutycznych dostępnych bez recept, a przeznaczonych do stosowania doustnego u dzieci powyżej 6 roku życia, zawartość etanolu nie powinna przekraczać 5 % (za wyjątkiem środków farmaceutycznych stosowanych w postaci kropli).

11. Opakowanie dla leku zawierającego etanol powinno posiadać dobrze zabezpieczone zamknięcie.

12. Powyższe ustalenia przekazuje się do stosowania wszystkim producentom leków.

Ustalenia zatwierdzono na Plenarnym Posiedzeniu Komisji Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych - wrzesień 1994 r.*

* Autor dziękuje Panu Prof. dr hab. med. Waldemarowi Janiec z Zakładu Farmakologii Śląskiej Akademii Medycznej w Sosnowcu za przekazanie wstępnej propozycji opracowania, stanowiącego podstawę merytorycznej dyskusji do powstania ostatecznej wersji ustalenia.