



léčby – včetně dlouhodobých příznivých efektů. Děti léčené kofeinem měly oproti kontrolní skupině nižší výskyt dlouhodobé neurosenzorické morbidity (1, 4).

Dávky užívané v této indikaci jsou poměrně vysoké – úvodní (nasycovací) dávka je 20 mg/kg/den (!!!), v dalších dnech pokračujeme udržovací dávkou 5 mg/kg/den, případně dávkování upravujeme dle sérové hladiny (terapeutická hladina 5–25 mg/l). Výskyt nežádoucích účinků je přitom vzácný, a to i přestože je eliminace u předčasně narozených novorozenců zpomalená (poločas eliminace může být až desítky hodin) (6).

Přestup do mateřského mléka

Kofein přechází z mateřské krve do mléka, prostup se děje vzhledem k jeho fyzikálně-chemickým vlastnostem (malá molekula, nízká vazba na plazm. bílkoviny, slabý elektrolyt zásadité povahy) pasivní difuzí na základě koncentračního gradientu. Kapilární stěna a stěna epitelální alveolární buňky slouží jako difuzní bariéry mezi krví matky a mlékem a jsou schopné blokovat prostup přibližně 30 % koncentrace kofeinu (viz. níže uvedený M/P poměr). Vzhledem k mechanismům pasivní difuze, koncentrace kofeinu v mléce odráží a kopíruje mateřské plazmatické koncentrace a jejich křivku v čase. Maximální koncentrace kofeinu tedy můžeme v mléce očekávat krátce po dosažení maximální plazmatické koncentrace u matky, při následném poklesu mateřské plazmatické koncentrace dochází k obrácení koncentračního gradientu a kofein přestupuje opačným směrem z mléka zpět do plazmy a jeho koncentrace v mléce se snižuje (15, 16).

V obecné rovině můžeme říci, že možné ovlivnění kojeného dítěte určitou látkou/léčivem z mateřského mléka závisí na dávce přijaté látky (dané koncentrací látky v mléce a objemem vypitého mléka) a na farma-

kokinetice této látky v organismu dítěte (tj. absorpci, distribuci, metabolismu a vylučování).

Míru přestupu látky z krve matky do mléka udává tzv. M/P poměr (poměr koncentrací látky v mléce a mateřské plazmě), u kofeinu je uváděna hodnota pro tento poměr 0,6–0,8. Limitem M/P poměru je však fakt, že ukazuje pouze poměr mezi dvěma kompartmenty a neposkytuje představu o absolutní dávce látky přijaté kojeným dítětem. Mateřské plazmatické koncentrace určité látky závisí na množství podané látky a hodnotách farmakokinetických parametrů u matky (17, 18).

Vhodnějším a výstižnějším údajem vyjadřujícím dávku přijatou kojeným dítětem je tzv. index expozice (EI), který kromě M/P poměru započítává také množství přijatého mléka kojeným dítětem a clearance látky eliminačními mechanismy. Tento údaj může být vyjádřen také v procentech dávky podané matce či v procentech mateřských plazmatických koncentrací (19).

Nejobektivnějším údajem je poté samozřejmě přímo změřená plazmatická koncentrace látky u kojeného dítěte.

Zamýšlíme-li se nad expozicí kofeinu u kojeného dítěte, zásadním parametrem je samozřejmě dávka kofeinu přijatá matkou. Kromě výše přijaté dávky je však významným faktorem i farmakokinetika kofeinu a její nemalé interindividuální rozdíly (zejm. v metabolismu a eliminaci), a to jak na straně matky, tak dítěte. Jak již bylo uvedeno výše, aktivita izoenzymu CYP1A2, který majoritně zajišťuje metabolizaci kofeinu, vykazuje v důsledku mnoha faktorů významnou interindividuální variabilitu. U matky může být významným individuálním faktorem např. kouření či časné poporodní období, kdy v pozdějších stádiích těhotenství klesá clearance kofeinu až na 1/3 běžných hodnot a k normálu se vrací během prvního týdne po porodu (20). U novorozenců a kojenců hrají