



فارماکولوژی در طب اطفال

دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

بچه‌ها از بدو تولد تا موقعی که به سن بلوغ می‌رسند متحمل تغییرات قابل توجه وابسته به سن می‌شوند. موقع درمان بچه‌های در مقاطع سنی مختلف، اگر به آنها به چشم یک اورگانیزم زنده مشابه یا سایرهای متفاوت نگاه شود درمان تأثیر مناسب نگذاشته و یا سمیت داروها ظاهر خواهد شد. برای حصول به درمان مناسب و سالم در بچه‌ها، نیاز به شناخت تغییرات تکاملی و رشدی وابسته به سن می‌باشد. در این مقاله تغییرات تکاملی در دستگاه گوارشی که منجر به تغییر در مقدار و سرعت جذب داروها می‌شود، تغییر جذب از پوست، تغییر در انتشار داروها در بدن که مربوط به ترکیب بدن، میزان اتصال به پروتئین‌های خون و تکامل سد خونی مغزی می‌باشند، تغییرات تکاملی وابسته به سن، متابولیسم و دفع داروها مورد بحث قرار گرفته است. ضمناً درباره داروهایی که سمیت آنها در کودکان زیاده‌تر یا کمتر از افراد بالغ است صحبت شده و در پایان محاسبه دوز داروها در طب کودکان بر روش‌های استفاده از اطلاعات فارماکوکینتیکی، سن، وزن و مساحت سطح بدن بچه‌ها بحث شده است.



Preschool حتی زیادتیر از بزرگسالان می‌شود. GFR در سه روز اول زندگی نوزاد کامل حدود ۱۵ تا ۲۰ ($\text{ml}/\text{min}/1/7\text{m}^2$) بوده و در پایان یک سالگی به ۹۰ تا ۱۱۰ ($\text{ml}/\text{min}/1/7\text{m}^2$) می‌رسد و در دوران قبل از بلوغ حتی بیشتر از بزرگسالان می‌شود. بنابراین قابل توجه است که عملکرد کبد و کلیه نه تنها در یک سالگی باندازه بزرگسالی

**تغییرات تکاملی در دستگاه
گوارش بسیار مهم هستند، زیرا
در بچه‌ها عادی‌ترین و راحت‌ترین
راه مصرف داروها راه گوارشی
است و لذا تغییرات تکاملی در
این دستگاه می‌تواند جذب
داروها را تحت تأثیر قرار دهد.**

است بلکه در فواصل یک سالگی تا بلوغ در بعضی موارد بیشتر از بزرگسالی می‌باشد. لذا جای تعجب نیست که نوزاد، کودک و بچه متفاوت از بزرگسال داروها را دستکاری کرده و پاسخ متفاوت به آنها بدهد. در این مقاله به مثالهایی درباره تأثیر تکامل در drug biodispositin اشاره می‌کنیم (۵ و ۸).

۱- جذب (Absorption)

تغییرات تکاملی در دستگاه گوارش بسیار مهم هستند زیرا در بچه‌ها عادی‌ترین و راحت‌ترین راه مصرف داروها راه گوارشی

با توجه به تغییرات تکاملی وابسته به سن (Age - related maturational changes) در روندهای جذب، انتشار، متابولیسم، دفع داروها و نیز تغییرات ontogenetic در تعداد گیرنده‌ها و میل ترکیبی گیرنده‌ها و غیره، برای حصول به درمان مؤثر و سالم در بچه‌ها، نیاز به شناخت این نوع تغییرات تکاملی و رشدی می‌باشد. وقتی برای درمان یک بیمار پدیاتریک برنامه‌ریزی می‌شود باید در نظر داشته باشیم که یک نوزاد نارس، همان نوزاد کامل با سایز کوچک نیست یک نوزاد همان کودک (infant) کوچک نیست و کودک شیرخوار کوچک شده بچه نیست و بچه نیز کوچک شده یک بزرگسال نمی‌باشد، بلکه در هر یک از این سلسله مراتب سنی، به علت تفاوت‌های تکاملی وابسته به سن، پاسخ دهی به داروها می‌تواند متفاوت باشد و بدون توجه باین تفاوتها، درمان تأثیر مناسب نداشته و یا سمیت داروها ظاهر خواهد شد.

اشاره می‌کنیم که در سالهای اول زندگی تغییرات چشم‌گیری در وزن، قد، مساحت سطح بدن و میزان مصرف کالری وجود دارد بطوریکه در پنج ماه اول، وزن دو برابر شده و در پایان سال اول سه برابر می‌شود. ۷۵ درصد وزن بدن نوزاد فول ترم آب است که در پنج ماهگی به ۶۰ درصد تقلیل پیدا می‌کند و بعد نسبتاً ثابت می‌ماند. آب کل بدن پس از دو سالگی چندان تغییر نمی‌کند ولی مایع خارج سلولی به صورت پیش رونده کم می‌شود. کلیرنس کبدی در سه ماهه اول زندگی افزایش می‌یابد و در بچه‌های

است و لذا تغییرات تکاملی در این دستگاه می‌تواند جذب داروها را تحت تأثیر قرار دهد. به عنوان مثال برگشت محتویات معده به مری (gastroesophageal) در طول سال اول زندگی عادی است که می‌تواند باعث کاهش جذب داروهای خوراکی شود. تخلیه معدی نیز عامل مهمی در سرعت جذب داروها است تخلیه معدی در کودکان دیرتر انجام می‌شود و لذا اولاً باعث ریفلکس می‌شود و ثانیاً باعث می‌شود که داروها دیرتر به محل اصلی جذب خود یعنی روده کوچک برسند. هر چه غذای بچه پر چرب‌تر باشد زمان تخلیه را بیشتر افزایش می‌دهد.

قبل از بلوغ، زمان تخلیه برابر بزرگسالان شده یا حتی کوتاه‌تر می‌شود که باعث تسریع در جذب داروها می‌گردد. زمان عبور از دستگاه گوارشی (GI transit time) برعکس زمان تخلیه در کودکان کوتاه‌تر است و می‌تواند باعث جذب کم دارو از یک دوز مشخص به ویژه از فرآورده‌های آهسته آزادکننده شود. سطح جذب نسبتاً زیادتر در روده کوچک (greater relative small gut surface area) در بچه‌های کوچک نیز عاملی برای جذب بیشتر داروها است. تولید اسید معده در موقع تولد زیاد است و pH معده ۶ تا ۸ می‌باشد که در عرض چند ساعت پس از تولد، pH شروع به کم شدن می‌کند. ترشح اسید در ۱ تا ۳ سالگی به حد بزرگسالان می‌رسد. کم بودن تولید اسید در کودکان باعث افزایش بهره دهی بیولوژیک داروهای ناپایدار در برابر اسید می‌شود. از آنجایی که جذب دارو

از روده نیاز به جریان خون احشایی کافی دارد در نوزادانی که مثلاً دچار هیپوتانسیون باشند به علت کم بودن پرفیوژن روده، جذب دارو کاهش می‌یابد.

با توجه به این که در بچه‌ها، متابولیسم عبور اول (hepatic first - pass uptake of drugs) برابر بزرگسالان یا حتی بیشتر است می‌توان پیش‌بینی high hepatic extraction را برای بعضی از داروها نمود که منجر به کاهش بهره‌دهی بیولوژیک سیستمیک می‌گردد (۸).

**تولید اسید معده در موقع تولد
زیاد است و pH معده ۶ تا ۸
می‌باشد که در عرض چند ساعت
پس از تولد، pH شروع به
کم شدن می‌کند.**

تقریباً ده درصد بزرگسالان حامل یک باکتری گرم مثبت بی‌هوازی بنام Eubacterium lentum هستند که می‌تواند دیگ‌وکسین را احیاء کرده و به متابولیت غیرفعال تبدیل کنند و همین موضوع گاهی دلیل مقاومت ظاهری به دوزهای استاندارد خوراکی است که با مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها از بین می‌رود. بچه‌های کوچک متابولیت‌های حاصله از احیاء شدن دیگ‌وکسین دیده نشده‌اند ولی maturation of gut flora می‌تواند باعث تغییر در کلیننس دیگ‌وکسین شود (۳ و ۴).
راه رکتال در مورد بچه‌هایی که دچار

پلی میکسین نیز ایجاد مسمومیت می‌شود. نگهداشتن لباسهای بچه‌ها در مجاورت گلوله‌های نفتالین می‌تواند در بچه‌های مبتلا به کمبود G6PD شدیداً ایجاد آنمی همولیتیک و یرقان بکند (۵ و ۸).

۲- انتشار دارو (Drug distribution)

از عوامل مهمی که انتشار دارو در پدیا تریک را تحت تأثیر قرار می‌دهند ترکیب بدن، میزان اتصال به پروتئین‌های پلاسما و تکامل BBB می‌باشند. ترکیب بدن متحمل تغییرات وابسته به سن می‌شود که می‌تواند انتشار داروها را تحت تأثیر قرار دهد. آب کل بدن نوزاد نارس ۹۲ درصد، نوزاد کامل ۷۵ درصد و آدولت ۵۰ تا ۶۰ درصد است. نوزاد مایع خارج سلولی بسیار زیادی دارد. در نوزاد نارس و کامل به ترتیب ۵۰ و ۴۵ درصد وزن بدن را آب خارج سلولی تشکیل می‌دهد. در کودک و بزرگسال نیز ۲۵ و ۲۰ الی ۲۵ درصد وزن بدن مایع خارج سلولی است. از طرف دیگر، در نوزاد نارس چربی تقریباً ۳ درصد وزن بدن را تشکیل می‌دهد در حالی که در نوزاد فول ترم و کودک یکساله چربی بدن حدود ۱۲ و ۳۰ درصد وزن بدن را تشکیل می‌دهد و در بزرگسالی به ۱۸ درصد وزن می‌رسد. از آنجایی که داروها در مایع خارج سلولی منتشر شده و در چربی‌های بدن با توجه به ضریب حلالیت چربی خود ذخیره می‌شوند، لذا تغییر در مقدار آب خارج سلولی و چربی بدن انتشار داروها را به‌طور قابل توجهی تغییر خواهد داد. مخصوصاً

استفراغ هستند یا برای خوردن داروها از راه خوراکی رغبتی نشان نمی‌دهند مناسب است. متابولیسم عبور اول داروها از این راه خیلی کمتر است ولی روی هم رفته بهره‌دهی بیولوژیک کمتر از راه خوراکی است. داروهایی که معمولاً از این راه مصرف می‌شوند داروهای تب‌بر، هپینوسداتیوها، اوپیوئیدها (هیدرومورفون) و ضد تشنج‌ها (دیازپام) می‌باشند. کورتیکواستروئیدهای رکتال نیز در درمان بیماریهای التهابی روده از راه رکتال مصرف می‌شوند (۵ و ۸).

جذب داروها از پوست نوزاد به‌ویژه نوزاد نارس می‌تواند مشکلاتی ایجاد کند زیرا اولاً نسبت سطح به وزن بدن زیاد بوده و ثانیاً نوزاد نارس تا سه هفته پس از تولد، سد حفاظتی در مقابل جذب داروها را ندارد و داروها از پوست به‌طور قابل توجهی جذب شده و منجر به سمیت در نوزادان می‌شوند. جذب هگزاکلروفن که به‌عنوان ضد عفونی‌کننده در نوزادان به‌کار می‌رود موجب آسیب مغز و مرگ آنها شده است. رنگهای آنیلین موجود در رختهای بیمارستانی موجب سیانوز ناشی از مت هموگلوبینمی شده و کرم EMLA در کودکان زیر سه ماه می‌تواند ایجاد مت هموگلوبینمی کند (۵). با مصرف مداوم کورتیکواستروئیدهای موضعی اثرات سوء سیستمیک این داروها ظاهر می‌شود. اسید بوریک نیز می‌تواند از موضع مصرف جذب شده و ایجاد مسمومیت کند. با مصرف موضعی پوویدون آیوداید و اسپری‌های آمینوگلیکوزید -

داروهای محلول در آب مثل پنی‌سیلین‌ها، آمینوگلیکوزیدها و سفالوسپورین‌ها که عمدتاً در مایع خارج سلولی انتشار پیدا می‌کنند دارای حجم انتشار بزرگتری در کودکان خواهند بود و لذا برای ایجاد غلظت خونی مشابه بزرگسالان، دوز mg/kg بیشتری را نیاز دارند ولی پس از دوز اولیه یا دوز جمله، برای جبران کم بودن دفع کلیوی یا کلیرنس کبدی، باید از دوزهای کوچکتر استفاده کرده و یا فاصله دوزها را افزایش داد. به‌عنوان مثال در نوزاد نارس که دچار عفونت باشد در شروع درمان به دوز زیادتر از معمول جنتامایسین ($4mg/kg$) نیاز می‌باشد تا ایجاد غلظت مؤثر بکند ولی بعداً به دوزهای کوچکتر ($1mg/kg$) هر ۲۴ تا ۳۶ نیاز می‌باشد.

تئوفیلین و فنوباربیتون از این قاعده کلی استثناء هستند و Vd آنها تغییرات وابسته به سن نشان نمی‌دهد (۷).

اتصال به پروتئین در نوزاد به‌ویژه نوزاد نارس کمتر است و این باعث می‌شود که قسمت آزاد (free fraction) دارو (که عامل ایجاد اثرات فارماکولوژیک می‌باشد) افزایش یافته و منجر به ایجاد سمیت و افزایش Vd دارو شود. اگر بفرض غلظت توتال دارویی با دوز درمانی در بزرگسال $300 \mu g/ml$ باشد و دارو ۹۸٪ به پروتئین‌های خون متصل شود غلظت داروی آزاد $6 \mu g/l$ خواهد بود. اگر این دارو به یک نوزاد نارس با دوزی تزریق شود که همان غلظت توتال $300 \mu g/l$ ایجاد کند ولی میزان اتصال به پروتئین ۹۰ درصد باشد داروی آزاد $30 \mu g/l$ خواهد بود

که پنج برابر غلظت داروی آزاد در بزرگسال می‌باشد و می‌تواند اثرات سمی ایجاد کند. تغییرات تکاملی در اتصال به پروتئین‌های بافتی نیز مهم هستند. دیگوکسین در کودکان و بچه‌ها به میوکارد و اریتروسیت‌ها بیشتر باند می‌شود و به همین جهت Vd آن در این بیماران بیشتر از بزرگسالان است. (۷)

جذب هکزاکلروفن که به‌عنوان ضد عفونی‌کننده در نوزادان به‌کار می‌رود، موجب آسیب مغز و مرگ آنها شده است.

بیماریهایی نیز می‌توانند درصد اتصال داروها به پروتئین را تحت تأثیر قرار دهند. از جمله بیماریهای کبدی، سیندرم نفروتیک، نارسایی مزمن کلیوی، نارسایی قلبی و سوء تغذیه (به‌ویژه کواشیورکور که در آن هیپوآلبومینمی شدید وجود دارد) که در این موارد بایندینگ بعضی از داروها خیلی کم می‌شود. مثال برای این مورد سالیسیلاتها هستند، که منجر به نفوذ زیاد آن به سیستم عصبی مرکزی و ایجاد سمیت بیشتر می‌شود به‌ویژه در بچه‌هایی که از مسمومیت با سالیسیلاتها دچار اسیدوز متابولیک باشند. (۷)

بین بیلی‌روبین خون و دارو برای اتصال به پروتئین‌های خون ممکن است تداخل ایجاد شود و دو حالت دارد. گاهی دارو باعث جابجا شدن بیلی‌روبین از آلبومین می‌شود و با توجه باینکه



وابسته به دوز آن را می‌توان با مصرف دوز مناسب و انجام TDM کاهش داد و سمیت خونی غیر وابسته به دوز آن نادر (بسیار تا بسیار کمی) می‌باشد. بعضی از داروها، علی‌رغم وجود التهاب کمتر به CSF نفوذ می‌کنند مثل آمینوگلیکوزیدها، کلیندامایسین، اریترومایسین، اسیدفوزیدیک و تتراسایکلین. گرچه آمینوگلیکوزیدها برای درمان مننژیت گرم منفی مصرف می‌شوند ولی غلظت آنها در CSF معمولاً کم است و غلظت بالاتر را می‌توان با تزریق مستقیم داخل نخاع به دست آورد ولی کارایی این روش مورد تأیید نمی‌باشد. ظاهراً سفالوسپورینهای جدید برای این منظور مناسب‌تر هستند. مصرف کورتیکواستروئیدها در کنترل مننژیت قابل ذکر است. با این‌که مصرف این داروها یک امر عادی است ولی فقط برای مننژیت‌های هموفیلوس انفلواآنزایی، مننگوکوکی و احتمالاً مننژیت سلی مؤثر هستند. سودمندی بالینی کورتیکو استروئیدها در سایر انواع مننژیت مورد تأیید نیست و به علت این‌که این داروها باعث فروکش التهاب در سد خونی مغزی می‌شوند می‌توانند نفوذ داروها به CSF را مهار کرده و زیان‌آور باشند. (۷)

۳- متابولیسم و حذف دارو

داروهای غیر پلار (محلول در چربی) قبل از دفع به ترکیبات پلار (محلول در آب) متابولیزه شده و سپس از طریق کلیه یا کبد دفع می‌شوند در حالی‌که ترکیبات پلار معمولاً بدون تغییر

نفوذپذیری BBB نوزاد زیاد است مقدار قابل توجهی بیلی‌روبین وارد CNS شده و ایجاد کرنیکتروس می‌کند. برعکس اگر بیلی‌روبین خون خیلی زیاد باشد دارویی مثل فنی‌توئین را از آلبومین آزاد کرده و غلظت داروی آزاد را به حد سمی می‌رساند.

سد خونی مغزی در نوزاد کامل نیست و نفوذ بعضی از داروها به مغز آنها بیشتر است. مقدار نفوذ داروها به مغز علاوه بر حلالیت در چربی و درجه یونیزاسیون، به درجه نارس بودن نوزاد، اسیدوز، هیپوکسی، هیپوترمی و عفونت بستگی دارد. در بچه‌های مبتلا به مننژیت، نفوذ داروهای ضد باکتری به مغز مهم است. بعضی از این داروها در شرایط نرمال کم نفوذ می‌کنند ولی در شرایطی که مننژها دچار التهاب باشند خوب نفوذ می‌کنند مثل پنی‌سیلین‌ها (PG)، آمپی‌سیلین، تی‌کارسیلین، آزلو‌سیلین، مزلو‌سیلین و پی‌پراسیلین) و سفالوسپورینها (سفوتاکسیم، سف‌تری‌آکسون، سف‌تی‌زوکسیم، سف‌تازیدیم و سف‌وروکسیم) و ریفامپین و وانکومایسین. داروهایی که حتی در غیاب التهاب به CSF خوب نفوذ می‌کنند کلرآمفنیکول و کوتتری‌موکسازول هستند.

کلرآمفنیکول، علی‌رغم پیدایش مقاومت به آن و پیدایش سفالوسپورینهای مؤثر و با نفوذ خوب به CNS، جایگاه خود را به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه حفظ کرده که علتش ارزان بودن آن، نفوذ خوب به CNS و بهره‌دهی بیولوژیک عالی می‌باشد (۷). اثرات جانبی



بوسیله فیلتراسیون گلو مرولی یا ترشح لوله‌های کلیوی دفع می‌شوند. متابولیسم شامل دو مرحله ۱ و ۲ است. واکنش‌ها متابولیک مرحله اول شامل واکنش‌های اکسیداتیو، ریداکتیو و هیدرولیتیک، عمدتاً توسط سیستم آنزیمی MFO مستقر در میکروزوما کاتالیز می‌شوند. این واکنش‌ها گاهی نیز توسط آنزیم‌های میتوکندری‌ها و سیتوپلاسمی انجام می‌شود. متابولیسم مرحله دوم یا مرحله سنتتیک شامل کونژوگ شدن سابسترا با اسید گلوکوروئیک، سلفات، گلاسیسین و غیره است که معمولاً منجر به تولید ترکیب پلار می‌شود که باسانی دفع می‌شود.

سرعت متابولیسم و دفع داروها در نوزاد آهسته است و لذا نیمه عمر آنها در نوزاد طولانی‌تر از آدولت می‌باشد ولی در طول سال اول زندگی معمولاً اکثر راه‌های متابولیسم کامل می‌شوند.

سرعت تکمیل شدن این تغییرات تکاملی برای مسیرهای مختلف برابر نیست و حتی سرعت تکامل یک مسیر در بچه‌های مختلف متفاوت است. همان طوری که همه بچه‌ها در یک زمان چهارپا راه نرفته، حرف نزده یا نمی‌نشینند (۵ و ۸).

گاهی مسیر متابولیکی یک دارو در کودک با بزرگسال متفاوت است. مثال خوب برای این مورد متابولیسم تئوفیلین است. این دارو در نوزاد عمدتاً بطریق متیله شدن و تبدیل شدن به کافئین متابولیزه می‌شود در حالی که در بزرگسالان تئوفیلین به متابولیت‌های ۱-متیله

تبدیل می‌شود (۱). باین جهت اگر در نوزادی بیش از ۱۰ روز تئوفیلین مصرف شود کافئین در بدن نوزاد تجمع پیدا می‌کند و اثراتی مثل بیخوابی و عصبانیت (gitteriness) ایجاد می‌کند.

**سد خونی مغزی در نوزادان
کامل نیست و نفوذ بعضی از
داروها به مغز آنها بیشتر است.
مقدار نفوذ داروها به مغز علاوه
بر حلالیت در چربی و درجه
یونیزاسیون، به درجه نارس
بودن نوزاد، اسیدوز، هیپوکسی،
هیپوترمی و عفونت بستگی دارد.**

نیمه عمر کافئین در نوزاد ۱۰۰ ساعت و در بزرگسال ۶ ساعت است. نیمه عمر تئوفیلین در نوزاد ۳۰ ساعت و در بزرگسال ۸ ساعت است. بعد از ۴ تا ۶ ماهگی مسیر متابولیسم کافئین (مسیر اکسیداتیو) کامل شده و تجمع کافئین دیگر اتفاق نمی‌افتد (۱).

متابولیسم استامینوفن نیز در بچه‌ها با بزرگسالان متفاوت است بطوریکه زیر ۱۲ سال مسیر اصلی متابولیسم این دارو کونژوگاسیون با سلفات است در حالی که در بزرگسالان مسیر اصلی متابولیسم کونژوگ شدن با اسید گلوکوروئیک می‌باشد. با وجود این کلیرنس استامینوفن وابسته به سن نمی‌باشد.

کلیرنس کلیوی نیز در نوزاد کم است و با تکامل عملکرد کلیه، کلیرنس داروها نیز کامل



آمفتامین و متیل فنیدات رشد طولی را به تعویق می‌اندازد. تتراسایکلین‌ها به بچه‌های زیر ۹ سال توصیه نمی‌شود زیرا در مینای دندان‌های در حال تکامل ایجاد دیسپلازی می‌کند. مصرف فلوروکینولون‌ها در بچه‌ها به خاطر اثر سمی آنها روی غضروف در حال رشد، ممنوع است (۸).

متوکلوپرامید و پروکلرپرازین که معمولاً به‌عنوان ضد استفراغ به‌کار می‌روند و متوکلوپرامید به‌عنوان عامل پروکاینتیک در درمان ریفلاکس معده به مری به‌کار می‌رود هر دو آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی D_2 هستند و با دوز زیاد می‌توانند واکنش دیستونیا ایجاد کنند. به نظر می‌رسد که بچه‌های جوان‌تر به واکنش دیستونیا حساس‌تر از بزرگترها هستند که علت آن زیاد بودن این داروها در مغز بیماران جوان است. کودکان و بچه‌های کوچک به واکنش‌های حاد CNS و هیپرپیرکسی توسط آنتی‌کولینرژیک‌ها مستعدترند و حتی مسمومیت با آنها با مصرف قطره‌های داخل چشمی گزارش شده است. بچه‌های زیر یک سال به اثر تضعیف تنفس حساسترند و لذا ضد سرفه‌های اوپیوئیدی مثل کدئین و دکسترومتوزفان برای این گروه توصیه نمی‌شوند. وراپامیل که داروی ضد آریتمی انتخابی در آریتمی دهلیزی در بچه‌های بزرگ و بزرگسالان است در کودکان مبتلا به تاکیکاردی دهلیزی، در صورت مصرف وراپامیل خطر توقف ناگهانی قلب وجود دارد که مکانیسم این اثر مشخص نیست. وراپامیل برای درمان آریتمی حاد در بچه‌های زیر یک سال

می‌شود. دفع کلیوی داروها بستگی به عمل‌کرد کلیوی نوزاد دارد. در نوزاد GFR ، RBF و TS کم بوده و لذا دفع کلیوی داروها کمتر می‌باشد. معمولاً در نوزاد نیمه عمر داروها طولانی‌تر بوده، در کودک کاهش یافته و در بچه‌های قبل از بلوغ به کمترین مقدار خود می‌رسد و سپس در بزرگسالی کمی طولانی‌تر می‌شود (جدول ۱).

جدول ۱ - تغییرات وابسته به سن در نیمه عمر بعضی از داروها

نیمه عمر (ساعت)	نوزاد	کودک	بچه	بزرگسال
جنتامایسین	۴	۲/۶	۱/۲	۳ تا ۲
پی‌پراسیلین	۰/۸	۰/۵	۰/۴	۰/۹
سولفی‌زوکسازول	۱۸	۸	۸	۸
تئوفیلین	۳۰	۷	۳/۴	۸
سفت‌تری آکسون	۱۷	۶	۴/۷	۷/۸

$1/2$ کوتاه‌تر نشان دهنده کلیرنس بزرگتر است. بنابراین در نوزاد، به‌ویژه نوزاد نارس، باید فاصله دوز را بیشتر نمود. در مورد آمینوگلیکوزیدها فاصله دوز در نوزاد نارس باید ۲۴ ساعت، در نوزاد فول‌ترم ۱۲ ساعت و در بچه‌های بزرگتر هر ۸ ساعت باشد (۸). سرعت حذف ایندومتاسین نیز در نوزاد کمتر از بزرگسال است ولی سرعت حذف کاربامازپین در نوزاد و بزرگسال برابر است.

مثالهایی برای زیاد بودن سمیت داروها در کودکان
درمان طولانی کودکان با کورتیکواستروئیدها،



گلوکاتیون، علت کم بودن سمیت کبدی استامینوفن در بچه‌های زیر ۶ سال باشد. سمیت کبدی‌ها هالوتان در بچه‌ها نسبتاً نادر است (حتی با مصرف‌های مکرر) و علت آن مشخص نیست. هپاتیت ناشی از ایزونیازید نیز وابسته به سن است و در بچه‌های زیر بیست سال سمیت کبدی ایجاد نمی‌کند (۸).

محاسبه دوز داروها در طب کودکان

دوز دارو در بچه‌ها را می‌توان با توجه به اطلاعات موجود فارماکوکینتیکی برای هر گروه سنی حساب نمود. با این روش می‌توان دوزی را حساب کرد که غلظت پلاسمایی مشخص را ایجاد می‌کند. برای اغلب داروها منحنی دفع در بچه‌ها به صورت biexponential است یعنی لگاریتم غلظت دارو در پلاسما در برابر زمان به صورت خطی کم می‌شود و فاز توزیع (α) کوتاه و فاز دفع (β) آهسته و طولانی‌تر دارد که نشان دهنده یک مدل دو بخشی و کینتیک حذف درجه یک می‌باشد.

در این شرایط غلظت پلاسمایی در حالت پایدار (C_{ss}) متناسب با دوز دارو است. به عنوان مثال اگر فنوباربیتون با دوز 10mg/kg/day غلظت خونی 5 mg/lit ایجاد کند اگر دوز دارو را دو برابر کنیم (20 mg/kg/day) باید غلظت پلاسمایی دارو نیز دو برابر شود (10 mg/lit). برای ابقاء این غلظت، باید سرعت ورود دارو به خون برابر سرعت خروج آن از خون باشد (۶). اگر دارو با سرعت ثابت داخل ورید اینفیوژن

توصیه نمی‌شود. اسیدوالپروئیک که یکی از پر مصرف‌ترین داروهای ضد تشنج در بچه‌ها است در موارد نادر موجب هیپراآمونمی همراه با هپاتوآنسفالوپاتی می‌شود. بچه‌های زیر پنج سال بیشتر در خطر اثرات جانبی با این دارو هستند به ویژه موقعی که همراه با سایر داروهای ضد تشنج مصرف شود (۸).

مثالهایی برای کم بودن سمیت داروها در کودکان

کودکان و بچه‌های کوچک در مقایسه با بزرگسالان به سمیت گوشه‌ای و کلیوی آمینوگلیکوزیدها کمتر حساس هستند که این کاهش سمیت ممکن است تا حدودی مربوط به کم بودن تجمع داخل سلولی آمینوگلیکوزیدها در سلولهای اپی‌تلیال کلیوی باشد. دوز سمی استامینوفن در بچه‌ها کمتر سمیت کبدی ایجاد می‌کند و در بچه‌های Preschool آسیب هپاتوسلولار کمتری ایجاد می‌کند. علت این امر ممکن است توانایی زیادتر بچه‌ها برای متابولیزه کردن استامینوفن بوسیله مسیرهای غیر سمی می‌باشد. استامینوفن در بچه‌ها بیشتر از طریق کونژوگه شدن با سلفات دفع می‌شود زیرا ظرفیت کونژوگاسیون با سلفات در بچه‌ها بیشتر از بزرگسالان است (در بزرگسالان مسیر اصلی کونژوگه شدن استامینوفن، کونژوگاسیون با اسید گلوکورونیک است). شاید افزایش سولفات‌ها شدن استامینوفن از یک طرف، و کم بودن فعالیت مسیر سیتوکروم P450 و افزایش turnover



می‌شود که در آن F بهره‌دهی بیولوژیک دارو است:

$$D_M = \frac{C_{ss} \times V_d \times K_e \times T}{F}$$

برای اکثر داروها، D_L به‌طور کلی برای نوزاد و کودک بیشتر از بچه بزرگ یا بزرگسالان است ولی به علت اهسته بودن دفع داروها در چند هفته اول زندگی، نیاز به دوزهای نگهدارنده (D_M) کوچک‌تری است. برای جلوگیری از بروز سمیت، D_M کوچک‌تری انتخاب و با فاصله زمانی بیشتری به بچه تجویز می‌شود (۶ و ۸).

دوز بچه‌ها را می‌توان با در دست داشتن دوز بزرگسالان نیز به‌صورت تقریبی حساب نمود.

در مورد بچه‌ها دوز محاسبه شده از روی مساحت سطح بدن دقیق‌تر از دوز محاسبه شده برحسب وزن بدن بیمار است زیرا در بچه‌ها نسبت سطح بدن به وزن بدن به‌طور قابل توجهی بیشتر از بزرگسالان است (۲).

۱- فرمول محاسبه دوز بر مبنای سن بیمار پدیاتریک (Young's rule)

$$\text{Dose} = \text{Adult dose} \times \frac{\text{Age (years)}}{\text{Age} + 12}$$

Fraction of Adult dose to be given to child

۲- فرمول محاسبه دوز بر مبنای وزن بیمار

شود تقریباً $t_{1/2}$ ۵ زمان لازم است تا غلظت دارو در خون به C_{ss} برسد. سرعت اینفیوژن (K_0) برابر است با حاصل ضرب C_{ss} در کلیرنس پلاسمایی:

$$K_0 = C_{ss} \times Cl_p = C_{ss} \times V_d \times K_e = C_{ss} \times V_d \times \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

اگر بخواهیم از ابتدای درمان، غلظت C_{ss} ایجاد شود دوز حمله (D_L یا loading dose) یا تزریق می‌شود. برای محاسبه D_L یک دارو از رابطه زیر می‌توان استفاده کرد:

$$D_L = C_{ss} \times V_d$$

(mg) (mg/lit) (lit)

در صورتیکه دارو اینفیوژن مداوم شود دوز نگهدارنده (D_M یا maintenance dose) از رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$D_M = C_{ss} \times V_d \times K_e$$

اگر دارو به‌صورت تزریقات متناوب مصرف شود D_M از رابطه زیر محاسبه می‌شود که در آن فاصله بین دوزها (Dosage interval) می‌باشد:

$$D_M = C_{ss} \times V_d \times K_e \times T$$

اگر دارو از راه خوراکی با دوزهای مکرر مصرف شود، D_M از رابطه زیر محاسبه

مختلف می‌تواند سودمند باشد. مثلاً در موردی که با مصرف دارو در بچه، اثر مطلوب ایجاد نشود یا در مواقعی که اثرات جانبی دارو با یک دوز مشخص ایجاد شود و بالاخره برای ارزیابی میزان تبعیت بیمار از دستور مصرف دارو (Compliance) می‌توان از TDM استفاده نمود. غلظت دارو در بزاق نشان دهنده قسمت آزاد دارو در پلاسما می‌باشد. غلظت دارو در خون نشان دهنده غلظت توتال (آزاد + متصل به پروتئین) می‌باشد (۸).

منابع:

1. Aranda JV. et al. Metabolism of Theophylline to Caffeine in human fetal liver; Science. 1979; 206: 1319 - 1321.
2. Kalant H. Variation in required dosage in children. in: Kalant al (eds). Principles of medical pharmacology. 6th ed. 1998, pp: 788 - 789.
3. Lindenbaum T. et al. Inactivation of digoxin by The gut flora: Reversal by antibiotic therapy; N Engl J Med 1981; 305: 789 - 794.
4. Lindary L. et al. Digoxin inactivation by the gut flora in infancy and childhood. Pediatrics 1987; 79: 544 - 548.
5. McCarthy J. et al. Drug metabolism and disposition in pediatric in: Criage CR. et al (Eds). Modern pharmacology with clinical applications, 5 th ed. 1997, pp: 43 - 46.
6. Rowland M. et al. Design of dosage regimens from plasma concentration (clinical pharmacokinetics). 1995; 95 - 100.
7. Walson PD. Pediatric Clinical Pharmacology and therapeutics in : Avery's Drug treatment. 4th ed. 1997; pp: 127 - 144.
8. Yaffe SJ et al. Pharmacology in Pediatrics. in : Munson PI (ed) Principles of Pharmacology. 1st ed. 1995: PP 1689 - 1709.

(Clark's rule)

$$\text{Dose} = \text{adult dose} \times \frac{\text{Weight (kg)}}{70}$$

۳- فرمول محاسبه دوز بر مبنای مساحت سطح بدن بیمار:

$$\text{Dose} = \text{adult dose} \times \frac{\text{BSA}}{1.7}$$

% of adult dose

$$\text{to be given to child} = 1.5 \times \text{weight (kg)} + 10$$

(1.5 مساحت سطح بدن بچه ۱۴ ساله است)

هر کدام از این فرمولهای تجربی بر پایه بعضی استانداردها بنا شده‌اند مثلاً در قاعده یانگ فرض شده که بچه ۱۲ ساله که وزن او ۳۵ تا ۴۰ کیلوگرم است باید نصف دوز آدولت تجویز شود. در قاعده بر مبنای مساحت سطح بدن، فرض بر این است که یک آدولت با وزن ۶۵ کیلوگرم مساحت سطح بدن ۱/۷ مترمربع است. با استفاده از فرمولهای تجربی فوق دوزهای متفاوتی برای بچه به دست می‌آید که صحیح‌ترین آن دوزی است که از فرمول بر مبنای مساحت سطح بدن به دست می‌آید. مثلاً با استفاده از دو قاعده وزن و سطح، دوز بچه‌ای ۶ ساله (به وزن ۲۰ کیلوگرم) به ترتیب ۳۳٪ و ۴۰٪ دوز آدولت می‌باشد (۲).

اندازه‌گیری غلظت خونی دارو (TDM)

مانیتور کردن غلظت دارو در خون یا سایر مایعات بیولوژیک (ادرار، بزاق، CSF) در مواقع