

ترجمه: پوریا تقی مقدم

دانشجوی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

خلاصه

جذب، توزیع، متابولیسم و دفع در نوزادان تفاوت چشمگیری با کودکان دارد. نوزادان از بدو تولد دستخوش تغییرات سریعی می‌شوند که می‌تواند بر فارماکوکینتیک بسیاری از داروها اثرگذار باشد.

پاتولوژی مشاهده شده در نوزادان نیز می‌تواند اثرات قابل توجه‌ای روی کاربرد دارو داشته باشد. بروند ضعیف قلبی، افزایش فشار درون شکمی و بیماری‌های کبدی و کلیوی اثرات چشمگیری در فارماکوکینتیک دارو دارند.

همچنین تنوع قابل توجه در میان بسیاری از متغیرهای توزیع دارو در بیماران دیده می‌شود.

این عوامل تجویز دقیق دارو را مشکل می‌کنند و نوزاد را مخصوصاً نسبت به عوارض جانبی دارو، میزان شیوع و همچنین میزان مرگ و میرناشی از عوارض جانبی دارو آسیب پذیر می‌کنند.

با به کار بردن اصول فارماکوکینتیکی نوزادان در مورد داروهای خاص، تفاوت‌های مهمی بین نوزادان و کودکان تشخیص داده شده است. عوارض جانبی داروهای معمول در نوزادان، ممکن است با استفاده از اصول فارماکوکینتیکی نوزادان کاهش پیدا کند.

در این مقاله، اثر داروهای بیهودش‌کننده، خواب آور، ضد درد و بی‌حس‌کننده‌های موضعی در نوزادان بررسی شده است.

سیستم گردش خون و محل عمل تاثیرگذار است
(جدول ۱).

□ جذب روده‌ای
■ دامنه جذب دارو

نوزادان توانایی تولید اسید معده را دارند. در بدو تولد pH معده بین ۶ و ۸ است ولی در طی چند ساعت به سرعت افت می‌کند. در ۲۵ هفته بعد از

فارماکوکینتیک

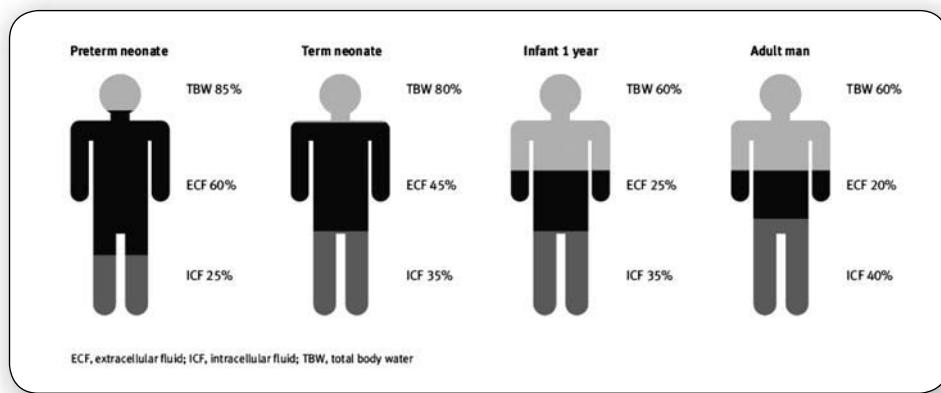
■ اثرات اختصاصی

■ جذب

عوامل فیزیکی، شیمیایی و فردی بر روی قابلیت یک دارو برای جذب از محل تجویز و ورود به

جدول ۱ - عوامل موثر بر جذب دارو در نوزادان

جذب	عوامل موثر بر جذب دارو در نوزادان
فرمولاسیون دارو	از هم پاشیدن فرقن یا فاز جامد
آزاد شدن از داروهای آهسته رهش	حل شدن دارو در مایع معده یا روده‌ای
وزن ملکولی	
pK / نسبت فرم یونیزه به غیر یونیزه دارو	
حل شدن در چربی	
عمومی	سطح قابل دسترس برای جذب
معدی - روده‌ای	گنجایش معده و تخلیه آن
ماهیچه	pH معده و دودنوم
پوست	میزان ذخیره نمک‌های صفوایی
مقعد	کلونیزه شدن باکتری‌ها در قسمت‌های پایینی روده
	بیماری (سندروم معده کوتاه، انسداد مجرای صفوایی)
	زیاد بودن تراکم مویرگ‌ها در ماهیچه‌های نوزادان در مقایسه با بزرگسالان باعث افزایش جذب از ماهیچه می‌شود.
	کاهش مراحل بروند قلبی، جذب را کاهش می‌دهد.
خون رسانی	
	میزان گشاد بودن عروق سطحی
	ضخیم بودن پوست / stratum corneum
	شبکه سیاهرگی مقعد
	جذب در نوزادان بیشتر از کودکان بزرگتر است.



شکل ۱ - سهم آب مناسب با سن

قسمت بالایی روده و معده بر روی میزان جذب دارو در نوزادان تاثیر می‌گذارد. اگر تخلیه معده آهسته شود رسیدن دارو به روده کوچک که محل اصلی جذب است به تاخیر می‌افتد. همچنین پیک غلظت سرمی دارو کاهش پیدا می‌کند. تخلیه آهسته معده به علل زیر بستگی دارد:

۱ - سن پایین حاملگی و پس از زایمان، نوع تقدیه (افزایش دریافت کالری و اسیدهای چرب با زنجیره بلند) و وجود بیماری (برای مثال: تنگی پیلوور و نارسایی احتقانی قلبی) شیر مادر و مصرف غذاهای کم کالری تخلیه معده را تسریع می‌کنند.

۲ - گلیکوپروتئین‌های فسفریله شده (PGP) توزیع وسیعی در بدن انسان دارند. این پروتئین‌ها مسؤول پمپ کردن دارو به خارج سلول هستند و روی جذب روده‌ای دارو، کلیرانس کبدی و کلیوی و میزان دارویی که به CNS وارد می‌شود، تاثیر می‌گذارند.

۳- تغییر در میزان بیان PGP‌ها و دیگر داروهایی

حاملگی، آنزیم H/K-ATPase در نوزادان نارس ساخته می‌شود و بیان آن مناسب با سن حاملگی افزایش می‌یابد.

بعد از تولد، حجم و pH ترشح معده متغیر است. محتویات معده و دوازدهه بر روی قابلیت حل شدن دارو تاثیر می‌گذارند و نسبت اجزای یونیزه به غیر یونیزه را تغییر می‌دهد. محیط با pH کم، داروهای اسیدی با pK پایین را به صورت غیر یونیزه در می‌آورد و باعث می‌شود که این داروها راحت‌تر از غشاء لیپیدی عبور کنند.

تغییر در میزان نمک‌های صفراوی می‌تواند در حالیت و جذب داروها یا فرمولاسیون‌های لیپوفیلیک تغییر ایجاد کند. میزان ذخیره اسیدهای صفراوی در نوزادان در مقایسه با بزرگسالان کمتر است.

بیماری‌هایی مانند انسداد مجرای صفراوی برون کبدی می‌تواند عملکرد صفرا را کاهش دهد.

■ سرعت جذب دارو
حرکات دودی نامنظم و غیرقابل پیش بینی

مقدد دستخوش مسیر متابولیسم گذر اول می‌شود (first-pass metabolism) در حالی که عروق تحتانی و میانی مقدد مسیر کبدی را طی نکرده و مستقیماً در ورید اجوف تحتانی وارد می‌شوند.

■ توزیع

عوامل متعددی سبب تغییر توزیع دارو در زمان رشد نوزاد می‌گردد.

□ توزیع در مایعات

بیشترین تغییرات در توزیع آب بدن، در سال اول زندگی اتفاق می‌افتد (شکل ۱). در نوزادان میزان توزیع داروهای قابل حل در آب، افزایش می‌یابد. در نوزادان برای رسیدن به غلظت پلاسمایی و بافتی لازم داروهای قابل حل در آب، میزان دوز بیشتری به ازای هر کیلوگرم، در مقایسه با بزرگسالان باید تجویز شود.

□ ترکیب بافتی بدن

چربی و ماهیچه سهم کمتری از وزن نوزادان در مقایسه با بزرگسالان را شامل می‌شود.

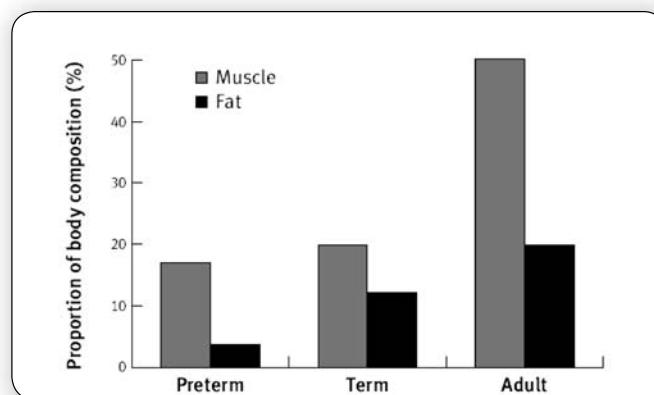
که روی فعالیت آن‌ها تاثیر می‌گذارند ممکن است سبب تغییراتی در جذب بسیاری از داروها در نوزادان شود.

□ جذب غیر روده‌ای

اگر راه روده‌ای مناسب نباشد، می‌توان داروها را از طریق وریدی (IV)، دهانی (buccal)، زیر زبانی عضلانی (IM)، زیر جلدی، مقدعی و زیر پوستی تجویز کرد (جدول ۱).

جذب ترانس درمال در نوزادان به دلیل کامل نبودن لایه شاخی پوست (stratum corneum) و کنترل واژوموتوری نارس، متغیر است. افزایش نسبت سطح به وزن در نوزادان باید مورد توجه قرار گیرد و این امر ممکن است افزایش ناخواسته مقدار عرضه دارو در مقایسه با دوز/کیلوگرم یک فرد بزرگسال شود.

تجویز از راه مقدع غلظت‌های پلاسمایی متغیری دارد. عواملی مثل تحرک کمتر معده‌ای-روده‌ای و عمق ورود ممکن است روی فراهمی زیستی دارو تاثیر بگذارد. جذب از طریق عروق خونی بالایی



شکل ۲ - سهم چربی و عضله از سنین نوزادی تا بزرگسالی

شامل دیازپام، تیوپنتال و فنی‌توبین است. برقان نوزادی در نوزادان نارس شایع است. بیلی‌روビین با بعضی داروها (از قبیل فنی‌توبین) برای اتصال به پروتئین رقابت می‌کند و موجب افزایش غلظت داروی آزاد و یا افزایش میزان بیلی‌روビین می‌شود. که این افزایش می‌تواند خطر ایجاد برقان و kernicterus را افزایش دهد.

□ سد خونی - مغزی

مورفین از دیگر مخدوهای ضد درد، کمتر در چربی حل می‌شود و سرعت عبور کمتری از سد خونی - مغزی در بزرگسالان را دارد. نوزادان سد خونی - مغزی نارس دارند که باعث ورود سریعتر مورفین به CNS می‌گردد که تا اندازه‌ای موجب حساسیت قابل توجه نوزادان به اثرات مورفین در سیستم عصبی مرکزی می‌شود. وجود بیماری مثل: سیپسیس، هیپوکسی و اسیدوز می‌تواند یکنواختی سد خونی - مغزی را بیش از پیش کاهش دهد.

■ متابولیسم

قدرت متابولیسم داروها در نوزادان عمدتاً به تکامل آنزیم و جریان خون کبدی بستگی دارد. این عوامل بیان و تکامل متفاوتی دارند. در شرایط پاتولوژیک مانند کاهش برونده قلبی و یا افزایش فشار داخل شکمی و بیماری کبدی، توزیع داروها تغییر می‌یابد.

■ جریان خون کبدی

با تکامل نوزاد، برونده قلبی بیشتری به کبد رسانده می‌شود. این مساله مخصوصاً برای متابولیسم داروهای با کلیرانس ذاتی کبدی و یا

در بزرگسالان داروی تیوپنتون (thiopentone) یا فنتانیل (fentanyl) سریعاً به حداقل غلظت پلاسمایی خود می‌رسند. بنابراین، به سرعت در ماهیچه (و چربی) بازپخش می‌شوند. در نوزادان که سهم ماهیچه کمتری دارند. ظرفیت این بازپخش کاهش می‌یابد و باعث می‌شود که غلظت پلاسمایی زمان بیشتری بالا بماند.

در هنگام تنظیم دوز از نوزادان متعادل سازی بسیاری از عوامل فارماکوکیнетیک متضاد لازم است. به طور مثال مهارکننده‌های غیر دپولاریزه کننده عصبی - عضلانی توزیع خارج سلولی بالاتری خواهند داشت پس ممکن است به دوز/کیلوگرم بالاتری احتیاج باشد. در حالی که در حجم کمتر بافت عضلانی و عمل تکامل نیافته رسپتورهای عصبی - عضلانی در نوزادان باعث می‌شود که عمل مهار رسپتور در غلظت پلاسمایی کمتری صورت بگیرد.

□ اتصال به پروتئین

در نوزادان غلظت آلبومین و کل غلظت پروتئینی پلاسمایی کم است. بنابراین، داروی متصل به پروتئین نیز کاهش می‌یابد. کاهش اتصال به پروتئین باعث افزایش غلظت داروی آزاد می‌شوند و همچنین داروهای اصلی که تمایل دارند به آلفا اسید گلیکوپروتئین (α -acidglycoprotein) متصل شوند، در نوزادان اتصال پروتئینی کمتری خواهند داشت (لیدوکایین و آلفنتانیل). بنابراین، باعث افزایش اثرات دارو می‌شود. این اثر از نظر بالینی در مورد داروهایی که اتصال پروتئینی بالایی دارند بیشتر حائز اهمیت است. مثال‌های مهم در مورد داروهای اسیدی که به آلبومین متصل می‌شوند:

جدول ۲ - نمونه‌هایی از آنزیم‌های سیتوکروم P450 که در فاز ا متابولیسم درگیر هستند و چگونگی تکامل آن‌ها پس از تولد

آنزیم	داروهای سردسته	تکامل آنزیم‌ها
CYP1A2	Paracetamol	در جنین وجود ندارد ولی در حدود ۴ ماهگی به سطح موجود در بزرگسالان می‌رسد. فعالیت پایین سیتوکروم P450 در کبد ممکن است باعث کاهش آشکار در ساختمان متابولیت‌های دارای سمیت کبدی در نوزادان گردد.
CYP2C9	Phenytoin	قبل از زایمان نیمه عمر فنی توابیین در نوزادان تا ۷۵ ساعت افزایش پیدا می‌کند و در نوزادان کامل به ۲۰ ساعت کاهش پیدا می‌کند و در ۲ هفتگی به ۸ ساعت می‌رسد.
CYP2D6	β-blockers, ondansetron, codeine, tricyclic antidepressants, neuroleptics, paroxetine, fluoxetine, haloperidol	معمولًاً در هفته اول ظاهر می‌شوند اما در یک ماهگی فقط به ۲۰ درصد فعالیت آن در بزرگسالان می‌رسد. به دلیل پای مورفیسم ژنتیکی متغیر است. تا حدود ۴۷ درصد از ۳-۱۲ ساله‌ها نمی‌توانند کدین را به مورفین تبدیل کنند.
CYP3A4	Midazolam	فعالیت آن در هنگام تولد کم است اما در ۳ ماهگی تا ۵ برابر افزایش پیدا می‌کند.

کبدی دارد. بر عکس اگر کلیرانس ذاتی یک دارو یا میزان استخراج پائین باشد. کلیرانس کبدی وابستگی بیشتر بر روی کسر داروی آزاد (مثل کلیندامایسین) یا کلیرانس ذاتی (مثل کلرامفینیکل) خواهد داشت. بنابراین مشخص می‌شود که چگونه اتصال پروتئینی روی کلیرانس «داروهای حساس - اتصال» (binding-sensitive drugs) (مثل کلیندامایسین) و لی بر روی کلیرانس کبدی (کلرامفینیکل) تاثیر می‌گذارد.

■ **سیستم آنزیمی**
بیوترانسفورماسیون (تبديل زیستی) دارو برای مواد قطبی‌تر در فاز I. (اکسیداسیون - احیا - هیدرولیز) و فاز II واکنش‌های کونثروگاسیون (مثل:

میزان استخراج بالا، اهمیت دارد و با معادله زیر قابل محاسبه است.

$$CL_H = \frac{Q \times f \times CL_{int}}{Q + (f \times CL_{int})}$$

در این معادله Q جریان خون کبدی، f کسر داروی آزاد، CL_{int} کلیرانس ذاتی و CL_H کلیرانس کبدی می‌باشد.

اگر کلیرانس داخل کبدی یک دارو مثل (پروپرانولول) زیاد باشد. تغییر جریان خون کبدی تاثیر بسیار بیشتری روی تمامی کلیرانس کبدی دارو در مقایسه با یک تغییر در متابولیسم سلول‌های

- کسری از دارو که به پروتئین متصل نیست (f_u)
- تعادل کلیرانس بازجذب توبولی (CL_{RA})
- کلیرانس ترشح توبولی (CL_s)

$$CL_R = f_u \times GFR + CL_s - CL_{RA}$$

GFR به سن بارداری بستگی دارد و با افزایش نارس بودن جنین کاهش می‌یابد. در هفته چهل (1.5ml/kg/min) GFR برابر با (1.5ml/kg/min) و یکم بارداری GFR برابر با (20-40ml/min/1.73m²) است که تا سه ماهگی به نصف سطح بالغین افزایش می‌یابد. سطح GFR بالغین 2ml/kg/min و یا (120 ml/min/1.73m²) می‌باشد که تا دو سالگی به این مقدار می‌رسد. دلایل این افزایش عبارتند از:

- از بین رفتن شانت جفت (placental shunt)
- افزایش جریان خون کلیوی

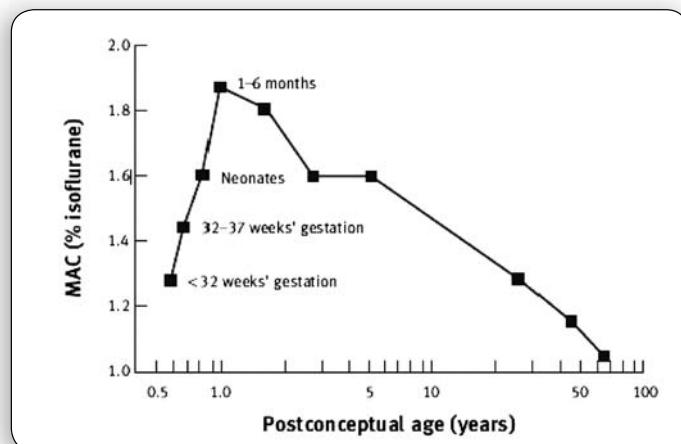
glucuronidation) اتفاق می‌افتد. بسیاری از واکنش‌های فاز I وابسته به ایزوآنژیم‌هایی هستند که در خانواده ژن‌های CYP3 و CYP2 و CYP1 وابسته به سیستم سیتوکروم P450 هستند.

نوزادان نارس توانایی متابولیزه کردن داروها را دارند ولی آنزیم‌های مختلف تکامل گوناگونی دارند. پلی مورفیسم ژنتیکی آنزیم‌های فاز I و II این گونه تغییرات را افزایش می‌دهد (برای مثال CYP2D6 و کدیین) (جدول ۲).

■ ترشح کلیوی

در زمان تولد، عملکرد تکامل نیافته گلومرولی و توبولی می‌تواند نیمه عمر خیلی از داروها را طولانی کند. میزان کلیرانس کلیوی یک دارو به موارد زیر بستگی دارد:

■ میزان تصفیه گلومرولی (GFR)



شکل ۳ – حداقل غلظت آلوئولی (MAC) ایزوفلوران و تغییرات آن با سن

پس از ۲ تا ۴ ماه افزایش یابد. سطح بزرگسالان کلیرانس نوزادان پس از ۶ تا ۱۲ ماه ایجاد می‌شود. بیماری می‌تواند کلیرانس را تحت تاثیر قرار دهد. نوزادانی که عمل جراحی قلب داشته‌اند کاهش مشخصی در کلیرانس نسبت به کسانی که این عمل را نداشته‌اند، نشان می‌دهند. در افراد با نارسایی کلیوی احتمال ابناشته شدن متabolیت‌ها مانند مورفین ۳ - گلوکورونید (اثر خردناک‌تر) و مورفین ۶ - گلوکورونید (با فعالیت قوی بر روی گیرنده اوپیوپیدی μ) نشان می‌دهند.

برای تمام انفوژیون‌های اوپیوپیدی وضعیت نوزاد به صورت مکرر و متواالی باید بررسی شود. جذب مورفین از راه خوراکی به دلیل متabolیسم گذر اول متغیر است.

جریان خون کبدی در نوزادان، با پس جریان از طریق یک مسیر وریدی نا مشخص و سیستم آنژیمی نابالغ کلیرانس فنتانیل را تا ۸۰-۷۰ درصد نسبت به مقدار طبیعی کاهش می‌یابد. موارد پاتولوژی مانند افزایش فشار داخل شکمی (IAP) کاهش جریان کبدی، کلیرانس را کم می‌کند. نوزادان با IAP بالا مقدار کمتری فنتانیل در مقایسه با افرادی با IAP نرمال نیاز دارند. در مورد مورفین با حلالیت بالا در چربی و نفوذپذیری بالا از سد خونی مغزی، تاثیر سد در توزیع دارو کمتر می‌شود.

■ بی‌حس‌کننده‌های غیراوپیوپیدی □ پاراستامول

جذب پاراستامول از طریق رکتال کم و متغیر است. عواملی مانند حرکت کم دستگاه گوارشی فرمولاسیونی داروها (تری گلیسیرید یا کپسول) و

■ تغییر توزیع جریان خون کلیوی
■ افزایش قدرت نفوذپذیری غشاء گلومرولار با کم شدن جریان خون کلیوی در زمان تولد تعادل ظریف میان نیروهای منقبض کننده و انبساط‌دهنده کلیوی در حفظ فشار فیلتراسیون حیاتی می‌باشد.
این عملکرد مخصوصاً وقتی که داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) تجویز می‌شود، باعث آسیب‌پذیری نوزادان می‌گردد.

■ گروه‌های اختصاصی داروها

■ خد دردها

این اعتقاد که نوزادان نمی‌توانند درد را حس کنند رد شده است و در طول ۲۰ سال گذشته بیش از پیش به اهمیت ضد دردهای نوزادان توجه شده است.

■ بی‌حس‌کننده‌های اوپیوپیدی
مورفین مکرراً برای کاهش دردهای خفیف و شدید در طول عمل جراحی در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان برای استرس تهویه یا شرایط دردناک مورد استفاده قرار می‌گیرد (مانند انتروکولیت نکروز دهنده). حساسیت نوزاد به مورفین ناشی از سد خونی - مغزی نارس و کاهش کلیرانس کبد و کلیه است که منجر به افزایش غلظت خونی دارو در محل اثر می‌شود کلیرانس به سرعت با افزایش سن نوزاد، افزایش می‌یابد. کلیرانس نوزادان قبل از تولد (قریباً 3ml/kg/min) می‌توانند تا ۳ برابر پس از یک تولد و ۱۰ برابر

تولید مشتقات پروستانویید است که نقش مهمی در نفوژنریس جنین و حفظ عملکرد لایه‌های گلومرولی و توبولی نوزاد دارد.

پروستاگلاندین‌های گشادکننده عروق، مقاومت بالای عروق کلیوی در روزهای نخست تولد نوزاد را با عمل بر رسبیتورهای پروستاگلاندینی E عروق آوران گلومرول، خنثی می‌کنند. در حضور آنزیوتاسین ۲ الفاکننده انتباخت عروقی عروق واپران، فشار فیلتراسیون گلومرولی (GFR) مناسب علیرغم تراوش گلومرولی کم روزهای نخست زندگی نوزاد، ایجاد می‌کند.

مشخص شده که مصرف NSAID‌ها منجر به کاهش GFR همراه با کاهش کلیرانس آنتی‌بیوتیک‌هایی نظری جنتامایسین می‌شود. از کار افتادن کلیه جنین به دنبال مصرف ایندومتاپسین پیش از تولد گزارش شده است. بنابراین، استفاده از داروهای NSAID در مرحله تشکیل کلیه جنین توسط مادر منع است.

پس از مصرف NSAID‌ها زمان خونریزی غالب تغییر می‌یابد. پس از درمان با ایندومتاپسین سوراخ‌شدگی روده گزارش شده است. در آینده ایزومرهای فضایی انتخابی، داروهای NSAID ممکن است در رشد بی خطر جنین و نوزاد نقش داشته باشد (ایبوپروفن، ایزومر R-ایبوپروفن سریعتر از S-ایبوپروفن دفع می‌شود).

■ هوشبرهای استنشاقی

حداقل غلظت آلتوولی (MAC) هالوتان ایزوفلوران و دسفلوران در نوزادان نارس پایین است که در یک تا شش ماهگی به حداقل و

حتی مقدار جذب شبکه وریدی رکتوم، می‌تواند بر میزان جذب دارو از رکتوم تاثیر گذارد. اطلاعات کمی در مورد جذب رکتال نوزادان نبالغ وجود دارد. در تجویز خوراکی جذب سریع در نوزادان بالای ۶ ماه به دلیل تخلیه آهسته و نامنظم معده دیده نمی‌شود.

با فراوردهای پاراستامول داخل وریدی ممکن است فراهمی زیستی و سرعت شروع اثر دارو را افزایش دهد. با این وجود اجازه استفاده از فراوردهای پاراستامول داخل وریدی در نوزادان وجود ندارد. فراوردهای پاراستامول وریدی جدید به نظر می‌رسد که از پیش داروهای پاراستامول که دارای عوارض جانبی اندکی هستند، این‌تر باشند. کلیرانس پاراستامول وریدی در نوزادان کاهش یافته است، با این وجود در زمان پس از تشکیل جفت افزایش می‌یابد.

NSAIDs □

ایندومتاپسین یک داروی توکولیتیک است و به راحتی از جفت عبور می‌کند. پس از تولد نیز برای بستن شکاف دهیزی مشخص مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگرچه مطالعه فارماکودینامیک و فارماکوکنیتیک بی‌حس‌کننده‌ها در نوزادان وجود ندارد، ولی برای دردهای پس از عمل جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد (به طور مثال ترمیم اکستروفی مثانه). تنوع زیادی در ژن‌های خانواده CYP2C پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی بیان شده است. کلیرانس NSAID پس از تولد و پس از بلوغ افزایش می‌یابد. NSAID‌ها موجب مهار دو ایزوفرم سیکلواکسیژناز COX-1 و COX-2 می‌شوند که نقش مهمی در فیزیولوژی کلیه نوزاد دارد. این دو آنزیم مسؤول

کند. متابولیت فعال N-desmethyl diazepam از نظر قدرت اثر و نیمه عمر مشابه دیازپام است. بسیاری دیازپام را به عنوان داروی نامناسب نوزادان به حساب می‌آورند. محلول‌های درون وریدی که دارای نگهدارنده بنزیل الكل هستند را به دلیل خطر ایجاد اسیدوز متابولیک و کرانیکتروس نباید برای نوزادان استفاده کرد.

□ میدازولام

برخلاف دیازپام، متابولیت فعال میدازولام فعالیت کمی دارد. به همین دلیل برای مصرف در نوزادان مناسب‌تر است. کلیرانس دارو در نوزادان (۱۲-۶ ساعت) در مقایسه با کودکان (۱/۴-۴ ساعت) طولانی‌تر است. کلیرانس دارو در صورت کاهش جریان خون کبدی یا کاهش حجم مایعات، کاهش می‌یابد.

■ بی‌حس‌کننده‌های موضعی

روش‌های Regional برای کاهش استفاده از ضد دردهای سیستمیک استفاده می‌شوند و ممکن است لوله‌گذاری ابتدایی را آسان کنند. غلظت پلاسمایی سمی بوپی‌واکایین در کودکان نامعلوم است. با این وجود بسیاری از تجویزهای انفوزیونی برای ایجاد غلظت پلاسمایی کمتر از ۱ میکروگرم در میلی‌لیتر توصیه می‌شود.

داده‌های فارماکوکیнетیکی بوپی‌واکایین اپیدورال نشان می‌دهد که بوپی‌واکایین در نوزادان در مقایسه با کودکان، غلظت پلاسمایی بالاتری ایجاد می‌کند.

نارس بودن سیستم آنزیمی سیتوکروم ۴۵۰ دلیل اصلی کاهش میزان کلیرانس دارو در نوزادان است.

سپس به تدریج با بالا رفتن سن، پایین می‌آید. جالب توجه است که سوفلوران با بقیه متفاوت است، زیرا MAC (حداقل غلظت آلتوئولی) (۳/۳ درصد) تا شش ماهگی در نوزادان تغییر نمی‌کند (۳/۲ درصد). علت این تفاوت الگو مشخص نیست، پاسخ همودینامیک در سن سازگاری MAC مواد فرار با کودکان بزرگ‌تر تفاوتی ندارد.

■ هوشبرهای وریدی

در نوزادان حساسیت CNS به آرام بخش‌ها به افزایش تغییرات تراوایی سد خونی - مغزی در حال تکامل و همچنین کاهش دفع داروها بستگی دارد. نارس بودن آنزیم به کاهش کلیرانس کبدی تیوپنتان در نوزادان کمک می‌کند. نیمه عمر دفع ۶/۹ ساعت کودکان و ۱۲ ساعت بزرگسالان تفاوت قابل ملاحظه دارد.

استفاده از پروپوفول یک درصد به عنوان القاکننده زایمان تجویز نمی‌شود. مطالعات بر روی حیوانات نشان داده است که کتامین، ایزوفلوران، اکسید نیتروز، میدازولام باعث آپوپتوز نرونی مغز می‌شود. به هر حال سؤال در مورد تکامل مغز نوزاد انسان، بدون جواب باقی مانده است.

■ بنزو دیازپین‌ها

□ دیازپام

کاهش جریان خون کبدی و دفع کلیوی ناقص می‌توانند نیمه عمر دفع دیازپام در نوزادان را تا ۱۰۰ ساعت (۱۸ ساعت در کودکان) طولانی

لوبوبی‌واکایین و روپی‌واکایین بی‌خطرتر هستند.
بی‌حس‌کننده‌های موضعی مانند EMLA ۲/۵ درصد پریلوکایین و ۲/۵ درصد لیدوکایین) مصرف گسترده‌ای برای کاهش درد در محل تزریق کودکان به کار برده می‌شود. از این دارو در نوزادان برای اعمالی از جمله سوراخ کردن پاشنه پا و تزریق نخاعی استفاده می‌شود.

خطر جذب سیستمیک که موجب شود می‌تواند با به کارگیری دارو در سطح محدودی از پوست کاهش یابد.
منابع کافی برای حمایت از استعمال چند بار در روز دارو وجود ندارد.

گرچه کاهش جریان خون کبدی نیز ممکن است در این امر تاثیر داشته باشد.

مطالعات فارماکوکیнетیکی در مورد لوبوبی‌واکایین نشان می‌دهد که کلیرانس دارو در نوزادان تقریباً ۲۵ درصد میزان آن در بزرگسالان است که تا سن ۶ ماهگی به ۸۰ درصد می‌رسد. کلیرانس با توجه به سن و وزن نوزاد قابل اندازه‌گیری است. کاهش اتصال به پروتئین کمتر از کلیرانس دارو در تعیین سطوح سمیت، اهمیت دارد.

میزان دوز به ازای هر کیلوگرم، در نوزادان نسبت به کودکان باید کاهش پیدا کند. علیرغم کاهش بولوس اپیدورال ۱/۸ میلی‌گرم/کیلوگرم داروی بوبی‌واکایین و انفوزیون متعاقب ۰/۲ میلی‌گرم/کیلوگرم/ ساعت باز هم تعدادی از نوزادان بعد از ۴۸ ساعت دچار افزایش غلظت پلاسمایی دارو می‌شوند که این امر مشکلات انفوزیون طولانی مدت در این گروه سنی را افزایش می‌دهد.

بی‌حس‌کننده‌های موضعی جدیدتر مانند

منبع

Skinner A. Neonatal pharmacology. Anaesth Intensive Care Med 2008; 9:99-103.

