

# مروری بر فارماکوکینتیک داروها در کودکان

دکتر محمدرضا رویینی، دکتر مریم دیبایی

گروه فارموسیتیکس دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

## ■ مقدمه

شماری از عوامل آناتومیکی و فیزیولوژیکی تعیین‌کننده سرنوشت دارو در بدن هستند. تفاوت در جامعه اطفال از نظر فیزیولوژیکی در مقایسه با بزرگسالان می‌تواند بر غلظت دارو در پلاسما یا بافت تأثیرگذار باشد. متخصصان بهداشت و درمان باید از تغییرات آناتومیکی و فیزیولوژیکی که بر سرنوشت دارو در بدن مؤثر هستند، آگاه باشند تا پیامدهای تنظیم مقدار مصرف دارو در شیرخواران و اطفال را درک کنند. آزمایش‌های بالینی مربوط به فارماکوکینتیک دارو در بدن اطفال، به سبب محدودیت‌های حجم نمونه خون و تشخیص درد در اطفال در اثر نمونه‌برداری خون، پیچیده هستند. هرچند اکنون، اطفال بیمار برای دارودرمانی جامعه خاصی محسوب می‌شوند، تغییرات فیزیولوژیکی بسیاری طی دوران طفولیت رخ می‌دهد که می‌تواند بر فارماکوکینتیک دارو در بدن و اثرهای یک ترکیب بر بدن تأثیرگذار باشند. به همین دلیل، می‌توانیم دوران طفولیت

را به رده‌های سنی مختلف تقسیم کنیم که در آن، هر گروه باید یک جامعه سنی خاص، فرض شود. هرگونه طبقه‌بندی جامعه اطفال به گروه‌های سنی، تا حدی به صورت دلخواه، صورت می‌گیرد. برای اهداف این مطالعه مروری، از طبقه‌بندی‌های E11 کنفرانس بین‌المللی هماهنگ‌سازی (ICH) استفاده می‌شود که در آن جوامع اطفال به چند دسته تقسیم می‌شوند: نوزاد نارس<sup>۲</sup>، نوزاد<sup>۳</sup> (صفر تا ۲۸ روز)، شیرخوار<sup>۴</sup> (۲۸ روز تا ۲ ماه)، کودک نوپا<sup>۵</sup> (۱۲ ماه تا ۲۳ ماه)، کودک پیش دبستانی<sup>۶</sup> (۵ - ۲ سال)، کودک دبستانی<sup>۷</sup> (۱۱ - ۶ سال)، نوجوان<sup>۸</sup> (۱۸ - ۱۲ سال).

عواملی که بر غلظت دارو در بافت، به مرور زمان تأثیر می‌گذارند، عبارتند از: جذب، توزیع، متابولیسم و دفع (ADME<sup>۹</sup>). این فرآیندهای ADME در جامعه اطفال نسبت به بزرگسالان متفاوت هستند و پیامدهایی از حیث فارماکوکینتیک دارو در بدن دارند. درک این تفاوت‌های ADME و نتیجه احتمالی برای تضمین درمانی مؤثر در جامعه اطفال،

مهم است. در مطالعه‌های مربوط به فارماکوکینتیک دارو در بدن، غلظت دارو در مایعات بدن، که معمولاً خون یا پلاسما است، در یک مدت زمان اندازه‌گیری می‌شود. چنین مطالعه‌هایی مخصوصاً جایی مفید هستند که ارتباط روشنی میان سرنوشت دارو در بدن<sup>۱۰</sup> و اثرهای دارو بر بدن وجود دارد. هدف از مطالعه فارماکوکینتیک دارو در بدن به‌طور معمول، انطباق نتایج قرارگیری اطفال بیمار در معرض دارو با نتایج نظیر برای بزرگسالان است.

نمونه‌های زیادی از داروها وجود دارند که فعالیت‌شان در اطفال و بزرگسالان، متفاوت است که اهمیت درک فیزیولوژی اطفال و اثرات بالقوه آن بر غلظت دارو را نشان می‌دهد. این مطالعه مروری به تشریح تفاوت‌های مهم در فیزیولوژی و آناتومی اطفال نسبت به بزرگسالان و نحوه اثرگذاری این عوامل بر سرنوشت دارو در بدن، محدود می‌شود.

## ۱ - جذب

قواعد کلی جذب دارو در شیرخواران<sup>۱۱</sup> و کودکان<sup>۱۲</sup> با جذب دارو در بزرگسالان یکسان است. جذب داروهای درمانی تجویز شده به‌صورت خوراکی، موضعی و یا هر حالتی که شامل فرآیند جذب باشد (جذب از طریق تزریق داخل نخاعی و داخل استخوانی شامل این مورد نیستند)، هم وابسته به خواص فیزیکی دارو و هم وابسته به عوامل مختلف مرتبط با بیمار است (به‌عنوان مثال کاهش اسیدیتته معده، کاهش زمان تخلیه روده، تحرک، عدم بلوغ مخاط روده که منجر به افزایش نفوذپذیری شده است، سطوح بالای فعالیت بتا گلوکوکورونیداز روده، کاهش میزان متابولیسم گذر

اول، تکامل مکانیسم حامل‌ها، کلونیزاسیون روده، جریان خون، کاهش دفع اسید صفراوی در موارد تجویز خوراکی).

عوامل منحصری که بر جذب دارو مؤثر هستند، شامل: جریان خون در محل تجویز که با وضعیت فیزیولوژیک شیرخوار یا کودک تعیین می‌شود، عملکرد دستگاه گوارش برای داروهای تجویز شده به‌صورت خوراکی، که پس از تولد و در روزهای نخست زندگی به سرعت تغییر می‌یابد و در نهایت، نفوذپذیری پوست در مورد داروهای موضعی است. سیستم گوارشی، با سطوح تا شده روی هم و وسیع، بزرگ‌ترین رابط ما با دنیای بیرون و معمول‌ترین مسیر تجویز دارو است. فرآیند جذب به‌شدت تحت تأثیر چندین تغییر فیزیولوژیک رخ داده در رشد و نمو قرار دارد. در حالت رشد طبیعی، معنی‌دارترین تغییرات طی دوره شیرخواری و اوایل کودکی رخ می‌دهد. در اولین ساعت‌های پس از تولد، وزن روده‌ها و حجم مخاط تقریباً دو برابر می‌شود تا بتواند در برابر تغییر روش تغذیه از راه بند ناف به تغذیه از راه دهان (خوراکی) تطبیق یابد و این امر مشابه تغییر تغذیه غیر خوراکی به خوراکی است. جدول (۱-۱) عوامل آناتومیک و فیزیولوژیک وابسته به سن که سرعت و میزان جذب معده‌ای روده‌ای را تحت تأثیر قرار می‌دهند، نشان می‌دهد. تولید اسید معده در دوره شیرخواری، پایین‌تر از دوره بزرگسالی است که منجر به بالاتر شدن pH درون معده می‌گردد. در زمان کوتاهی پس از تولد تغییرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیک معنی‌داری در سیستم گوارشی نوزاد رخ می‌دهد.

در نوزادان کامل، ترشح اسید معده به سرعت

جدول ۱-۱ - عوامل گوارشی وابسته به سن که جذب و فارماکوکینتیک دارو را تحت تأثیر قرار می‌دهند.			
	Newborn	Neonate (1 day to 1 month)	Infant (1 month to 2 years)
عوامل فیزیولوژیک			
pH معده	خشی تا یک	بیشتر از ۵	مشابه بزرگسال
زمان تخلیه معده	کاهش یافته (متغیر)	کاهش یافته (متغیر)	افزایش یافته
سطح روده	کاهش یافته	کاهش یافته	مشابه بزرگسال
زمان عبور روده‌ای	کاهش یافته	کاهش یافته	افزایش یافته
عملکرد پانکراس و صفرا	بسیار تکامل نیافته	تکامل نیافته	مشابه بزرگسال
فلور باکتریایی	بسیار تکامل نیافته	تکامل نیافته	مشابه بزرگسال
فعالیت آنزیم‌ها و انتقال‌دهنده‌ها	بسیار تکامل نیافته	تکامل نیافته	مشابه بزرگسال
پیامد فارماکوکینتیک			
سرعت و میزان جذب	متغیر	متغیر	مشابه و یا بیشتر از بزرگسالان
اثر گذر اول گوارشی	بسیار کاهش یافته	کاهش یافته	نزدیک بزرگسالان

بنابراین، داروهایی که اساساً در معده جذب می‌شوند ممکن است کامل‌تر از حد پیش‌بینی شده جذب شوند. در مورد داروهای جذب شده در روده کوچک، ممکن است اثر درمانی با تأخیر ظاهر گردد. تحرک روده‌ها نامنظم و الگوی فعالیت پرستالتیک آن، با بزرگسالان متفاوت است که این مسأله منجر به طولانی‌تر شدن زمان گذر در سن کمتر از شش ماه می‌شود. محدوده زمان گذر بین ۸ تا ۹۶ ساعت است. سطح روده کوچک نسبت به جرم بدن، در شیرخواران و کودکان کم سن و سال، بزرگ‌تر از افراد بزرگسال است. به هنگام تولد انتقال نمک‌های

و پس از تولد شروع می‌شود و به تدریج در چند ساعت افزایش می‌یابد. در نوزادان نارس، ترشح اسید معده به آهستگی رخ می‌دهد، به طوری که بالاترین غلظت اسید معده، چهار روز پس از تولد ظاهر می‌شود. بنابراین، داروهایی که به‌طور معمول به‌صورت جزیبی یا کامل، از طریق اسیدیتته پایین محتوای معده، غیر فعال می‌شوند، نباید از طریق خوراکی تجویز گردند. زمان تخلیه روده، در روز اول پس از تولد، طولانی (تا ۶ یا ۸ ساعت) و در طول سال اول نا منظم و بی‌قاعده است که از ۶ تا ۸ ماهگی کم‌کم شبیه الگوی بزرگسالان می‌گردد.

صفاوی فعال وجود ندارد و طی هفته‌های اول ایجاد می‌شود و آنزیم‌های اگزوکراین پانکراس در نوزادان تازه متولد شده و شیرخواران کوچک فعالیت کمتری دارند. نشان داده شده که شیر انسان تأثیر مستقیمی بر رشد و نمو<sup>۱۳</sup> سیستم گوارشی هضمی شیرخوار دارد که به‌طور یکسانی بر فرآیند هضم مواد اولیه مؤثر است.

نفوذپذیری روده‌ای، برای مولکول‌های بزرگ مانند پروتئین‌ها و داروهای با وزن مولکولی بالا، افزایش یافته است. فرآیند حذف مواد دارویی از طریق اثر گذر اول کبدی کاهش یافته است، چرا که فعالیت آنزیمی و انتقال‌دهنده‌های کبدی کمتر است. به‌دلیل تغذیه مکرر و تأخیر در تخلیه، مواد مغذی بیشتر در معده وجود دارند. فعالیت آنزیم‌های گوارشی در نوزادان تازه متولد شده نسبت به افراد بزرگسال کمتر است. فعالیت آلفا‌امیلاز و سایر آنزیم‌های پانکراس در دوازدهه شیرخواران تا چهار ماهگی پایین است. همچنین غلظت اسیدهای صفاوی و لیپاز در شیرخواران پایین است که ممکن است موجب کاهش جذب داروهای محلول در چربی گردد. درباره اثرهای بالینی تغییرات وابسته به رشدشناسی<sup>۱۴</sup> آنزیم‌های سیتوکروم P450 و پروتئین‌های ناقلی مانند P- گلیکوپروتئین (gp) در روده کوچک اطلاعات کمی در دسترس است. کاهش بیان CYP3A و P-glycoprotein در نوزادان تازه متولد شده و کودکان کم سن و سال، ممکن است موجب افزایش فراهمی زیستی داروها گردد.

همانند بزرگسالان، در نوزادان نیز جذب پس از تزریق داخل عضله‌ای و زیرجلدی، عمدتاً وابسته به

میزان جریان خون ناحیه عضله یا پوست است. شرایط فیزیولوژیک که ممکن است موجب کاهش جریان خون این نواحی شوند شامل شوک قلبی - عروقی، انقباض عروق ناشی از داروهای مقلد سمپاتی ک و نارسایی قلبی هستند. به هر حال، نوزادان نارس و بیمار، نیازمند به تزریق داخل عضله‌ای ممکن است حجم عضله ناچیزی داشته باشند. این مسأله با کاهش جریان خون محیطی در این نواحی، پیچیده‌تر می‌شود. در این گونه موارد، فرآیند جذب نامنظم و غیر قابل پیش‌بینی می‌شود، چرا که ممکن است دارو در عضله باقی بماند و با سرعت کمتر از حد انتظار جذب شود. اگر ناگهان جریان خون بهتر شود، ممکن است افزایش ناگهانی و غیر قابل پیش‌بینی در میزان ورود دارو به گردش خون حاصل شود که این امر منجر به ایجاد غلظت‌های بالا و احتمالاً سمی دارو خواهد شد. مثال‌هایی از چنین داروهای به‌خصوص خطرناک در این گونه شرایط شامل گلوکوکوریک‌های قلبی، آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی و ضدصرع‌ها هستند.

پوست نوزادان سالم، عملکردی سد مانند دارد که مشابه کودکان و بزرگسالان است. به هر حال، نسبت سطح به وزن بدن نوزاد سالم بسیار بیشتر از افراد بالغ است. بنابراین، شیرخوار با مقادیر نسبتاً بیشتری از دارو در مقایسه با نوزادان بزرگ‌تر، کودکان و افراد بالغ مواجه خواهد شد. در نقطه مقابل، نتایج مطالعه‌های روی پوست نوزادان نارس نشان می‌دهد که رابطه معکوسی بین نفوذپذیری و سن بارداری وجود دارد. قبل از سن بارداری ۳۰ هفتگی، میزان نفوذپذیری ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر

انحلال ضعیف یا فرآورده‌های با آزادسازی آهسته<sup>۱۷</sup> (مانند تتوفیلین) کاهش دهد. باور عام این است که pH معده در زمان تولد خنثی است، اگرچه مدت‌ها در مورد مدت زمان کاهش pH پس از تولد بحث بوده است و گزارش‌هایی نیز از رسیدن pH به ۳ پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت و افزایش بیشتر آن تا حد خنثی پس از ۷۲ ساعت یا رسیدن به مقدار خنثی طی ۱۰ روز و سپس کاهش آن تا مقدار اسیدی در مقایسه با مدت زمان ۲ ساله برای کاهش آن در بزرگسالان خبر داده‌اند. تأثیر این تفاوت‌ها در pH معده می‌تواند قابل ملاحظه باشد و در نوزادان تازه متولد شده که pH معده‌شان نسبت به شیرخواران و کودکان بیشتر بوده، مشاهده شده است که حداکثر غلظت‌های پلاسمایی بالاتر پنی‌سیلین، داروی ناپایدار اسیدی<sup>۱۸</sup>، در آن‌ها بیشتر بوده است. داروهای با خاصیت بازی ضعیف مانند ایتراکونازول ( $pKa=3.7$ ) نیز تحت تأثیر pH معده قرار می‌گیرند و در مقادیر کمتر pH معده، غلظت‌های سرمی بالاتری یافت شده است. بنابراین، ممکن است در نوزادان تازه متولد شده pH کمتر از حد انتظار باشد. ترشح صفرا در ۲ تا ۳ هفته اول عمر اندک است و غلظت مجرای آن در روده در این سن نسبت به افراد بزرگسال کمتر می‌باشد (به ترتیب 2-4mM، 3-5mM). مشخص شده است که حالیت دارو با غلظت نمک صفرا افزایش می‌یابد و در نتیجه، تفاوت در غلظت می‌تواند بر جذب دارو در بیماران جوان‌تر مؤثر باشد. این مسأله خطر مهمی برای داروهای با قابلیت انحلال ضعیف (مانند هیدروکورتیزون) محسوب می‌شود. گزارشی از زیاد بودن نفوذپذیری روده در لحظه

در مقایسه با نوزادان تکامل یافته، بیشتر بود در نوزادان سالم تکامل یافته این میزان ۳ تا ۴ برابر پس از ۳۲ هفتگی بود. مطالعه‌های درون‌تنی پیشنهاد می‌کنند که نفوذپذیری پوستی در نوزادان نارس یک پدیده کوتاه مدت است که در آن سد نفوذپذیری حتی در نوزادان نارس مشابه نوزادان سالم با سن دو هفتگی است.

گزارش‌های بسیاری در متون علمی وجود دارند که بر اهمیت جذب پوستی در نوزادان به دلیل سمیت پس از مواجهه با دارو و یا مواد شیمیایی تأکید می‌کنند. بنابر این، لازم است در استفاده از درمان‌های موضعی در نوزادان و شیرخواران کوچک احتیاط زیادی انجام شود. در نقطه مقابل، امکان جذب پوستی تقویت شده دارو به‌عنوان مزیتی برای شیرخوار با استفاده از مسیر تجویز زیر جلدی داروی تتوفیلین یا کافئین برای درمان تنگی نفس در نوزادان نارس بررسی شده است.

### ۱-۱ - مثال‌هایی از فرآیندهای فیزیولوژیک درگیر در جذب تعدادی از داروها در بدن

کیفیت پایین داده‌های حاصل از مطالعه‌های بالینی در ارتباط با فارماکوکینتیک دارو در بدن، که در جامعه اطفال انجام شده‌اند، اطلاعات جامع مرتبط با مکانیسم‌های جذب دارو در جامعه اطفال را محدود می‌کند. آزاد شدن<sup>۱۵</sup> دارو از یک فرمولاسیون می‌تواند در کودکان متفاوت باشد، زیرا زمان انتقال دارو<sup>۱۶</sup> و ترکیب محیط روده (از جمله pH) می‌توانند بر انحلال دارو تأثیرگذار باشند. براساس گزارش‌های ارایه شده زمان انتقال دارو به روده در اطفال کم سن، کمتر است که می‌تواند میزان داروی جذبی را به خصوص برای داروهای با قابلیت

کودکان دبستانی (۱۵-۱۰ درصد) بیشتر بوده است. مطالعه‌های محدودی در ارتباط با فراهمی زیستی<sup>۲۰</sup> که جذب داروها (مانند فنوباربیتال، سولفونامید و دیگوکسین) و ماکرولکول‌های مغذی (مانند آرابینوز و گزیلوز) را بررسی می‌کنند، به این موضوع اشاره دارند که فرآیندهای انتقال غیرفعال و فعال در شیرخواران تا حدود سن ۴ ماه کاملاً به مرحله تکامل می‌رسند. به‌طور کلی، سرعت جذب اغلب داروها در نوزادان و شیرخواران کندتر است؛ هرچند که دلیل این جذب کندتر، نامعلوم است.

انتقال دهنده‌های برون سلولی<sup>۲۱</sup> (P-glycoprotein (P-gp)، سبب انتقال دارو به خارج از سلول و حمل مواد از قسمت‌های درون سلولی به برون سلولی، در غشاهای دستگاه گوارش می‌شوند. P-gp می‌تواند تا حد قابل توجهی بر فراهمی زیستی برخی داروها به داخل بدن، به‌خصوص داروهای با انحلال پذیری کم، تأثیرگذار باشد. رشدشناسی بیان P-gp در دستگاه گوارش در جوامع اطفال مشخص نیست. John-son و Thomson گزارشی ارایه دادند حاکی از آن که بیان P-gp ظاهراً طی ۶-۳ ماه اول عمر به سرعت افزایش می‌یابد و به‌طور تقریبی در سن ۲ سالگی به سطح بزرگسالان می‌رسد، در حالی که Fakhoury و همکارانش گزارشی دادند که بیان P-gp در روده حساسیتی نسبت به سن ندارد و در نوزادان و شیرخواران<sup>۲۲</sup> به حد تکامل می‌رسد.

متابولیسم در مجرا و دیواره گوارش می‌تواند جذب گستره وسیعی از داروها از جمله سیکلوسپورین، نیفدیپین، میدازولام و وراپامیل را کاهش دهد. خانواده بزرگ آنزیمی که در متابولیسم داروها در

تولد خبر داده که طی هفته اول عمر کاهش پیش‌رونده‌ای دارد. شاید این مسأله به کاهش نسبت سطح به حجم روده، در اثر عریض‌تر شدن پرزهای روده و ایجاد مساحت کلی کمتر مرتبط باشد. این پدیده در موش‌های صحرایی به خوبی به اثبات رسیده است. نفوذپذیری روده در نوزادان نارس به‌طور معمول با استفاده از آزمایش‌های جذب قند ارزیابی می‌شود. اختلاف ترشح لاکتولوز و مانیتول در ادرار، پس از تجویز روده‌ای<sup>۱۹</sup> محلول آزمایش (یا دستگاه گوارش) اندازه‌گیری می‌شود. در یک روده سالم، مانیتول به راحتی از طریق مسیر درون سلولی جذب می‌شود اما دی‌ساکاریدهای بزرگ‌تر (مثل لاکتولوز) تنها از طریق مسیر بین سلولی جذب می‌شوند. در نتیجه، نسبت لاکتولوز به مانیتول در ادرار یک معیار سلامت روده است. نفوذپذیری روده، که با آزمایش جذب قند محاسبه می‌شود، براساس گزارشی در نوزادان نارس نسبت به نوزادان سالم بیشتر بود. کاهش در این پارامتر در هفته اول عمر پس از تولد نیز گزارش شده است. Kalach و همکارانش گزارشی از کاهش نسبت لاکتولوز به مانیتول از سن ۵/۰ ماهگی تا ۱۴ سالگی ارایه دادند. دلیل این کاهش، افزایش نفوذپذیری مانیتول با سن بود که به این موضوع اشاره داشت که مسیرهای درون سلولی با افزایش سن نفوذپذیرتر می‌شوند. فرآیندهای انتقال فعال معمولاً سبب جذب مواد مغذی و یون‌ها در روده می‌شوند. این حامل‌های فعال به‌طور معمول مطابق با نیازهای کودک در حال رشد نمایان می‌شوند. جذب سرب، ترکیبی که معمولاً به‌وسیله این حامل‌ها جذب می‌شود، در شیرخواران (۵۰-۴۰ درصد) نسبت به

داروها از طریق آب خارج سلولی توزیع می‌گردند، حجم آب خارج سلولی ممکن است در تعیین غلظت دارو در محل گیرنده با اهمیت باشد. این امر به‌خصوص در مورد داروهای محلول در آب (مانند آمینوگلیکوزیدها) مهم است ولی در مورد داروهای محلول در چربی، اهمیت کمتری دارد. نوزادان نارس چربی به مراتب کمتری از نوزادان سالم دارند. میزان چربی کل بدن در نوزادان نارس حدود یک درصد از وزن کل بدن می‌باشد، در حالی که در نوزادان سالم این مقدار ۱۵ درصد است. بنابراین، اندام‌هایی که عموماً غلظت‌های بالایی از داروهای محلول در چربی را در بزرگسالان و کودکان ذخیره می‌کنند، ممکن است مقادیر کمتری از این داروها را، نسبت به نوزادان بزرگ‌تر، ذخیره کنند.

عامل مهم دیگر تعیین‌کننده توزیع دارو، میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما می‌باشد. آلبومین، از پروتئین‌های پلاسما است که ظرفیت اتصال بالایی دارد. به‌طور کلی، اتصال پروتئینی داروها در نوزادان، کاهش نشان می‌دهد. این امر در مورد داروهای بی‌حسی موضعی، دیازپام، فنی‌توین، آمپی‌سیلین و فنوباریتال مشاهده می‌شود. بنابراین، در ابتدا غلظت دارویی آزاد (غیر متصل) در پلاسما افزایش می‌یابد. به‌دلیل این که داروی آزاد دارای اثرهای فارماکولوژیک می‌باشد، وجود داروی آزاد موجب تأثیر یا سمیت بیشتر دارو، نسبت به غلظت‌های دارویی طبیعی یا حتی پایین پلاسمایی می‌گردد (متصل به اضافه غیر متصل). برخی داروها با بیلی‌روبین سرم برای اتصال با آلبومین رقابت می‌کنند. داروهای تجویز شده برای درمان زردی در نوزادان می‌توانند بیلی‌روبین را از آلبومین جدا

دیواره گوارش نقش دارد، سیتوکروم (CYP) P450 است. زیرخانواده CYP3A نقش غالبی دارد که حدود ۷۰ درصد از سیتوکروم‌ها در روده کوچک بزرگسالان را در بر می‌گیرد و در متابولیسم بیش از ۷۰ درصد داروهای که به‌طور معمول تجویز می‌شوند، نقش دارد. زیرمجموعه‌های CYP3A<sup>۳۴</sup> (مخصوصاً CYP3A4 و CYP3A5) در روده کوچک افراد بزرگسالان به‌وفور یافت می‌شوند، اما داده‌های مرتبط با بیان آن‌ها در جوامع اطفال محدود است. Fakhoury و همکارانش بیان CYP3A، در برداشت بافت دوازدهه اطفال سفید پوست ۶ ماهه و بزرگ‌تر و در نیمی از اطفال ۱ تا ۶ ماهه ثابت کردند. با این حال، سطوح CYP3A با تغییر سن از ۱ تا ۱۷ سال کاهش پیدا کرد. به‌طور عکس، در مطالعه Johnson و همکارانش گزارشی ارائه شد که بیان CYP3A با سن افزایش یافت که با تغییری متناظر در فعالیت آنزیم CYP3A4 منعکس شد.

## ۲ - توزیع

توزیع دارو، بر کارایی و مدت اثر آن مؤثر است. هم‌زمان با تغییرهای ترکیب بدن با رشد، حجم‌های توزیع داروها نیز تغییر می‌کند. بدن نوزادان درصد آب بالاتری (۷۰ تا ۷۵ درصد) نسبت به افراد بالغ (۵۰ تا ۶۰ درصد) دارد. هم‌چنین می‌توان تفاوت‌هایی را بین نوزادان سالم (۷۰ درصد وزن بدن متشکل از آب) و نوزادان نارس کوچک (۸۵ درصد وزن بدن متشکل از آب) مشاهده نمود. به‌طور مشابه آب خارج سلولی ۴۰ درصد وزن بدن را در نوزادان تشکیل می‌دهد که این مقدار در افراد بالغ ۲۰ درصد است. به‌دلیل آن که بسیاری از

مقدار مصرف بالاتری از دارو به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، در بدن آنها وارد شود تا غلظت پلاسما و بافت مشابهی حاصل شود.

پیوند پروتئین نیز بر حجم توزیع داروها تأثیر گذار است. در نوزادان تازه متولد شده، غلظت تام پروتئین پلاسما ۸۶ درصد مقادیر نظیر در افراد بزرگسال است. فنی توین، سالیسیلاتها، آمپی سیلین، نافسیلین، سولفی سوکسازول نمونه داروهایی هستند که پیوند پروتئین کمتر در آنها، در نوزادان به اثبات رسیده است. در نتیجه، بخش آزاد بیشتری از این داروها در حال گردش در خون هستند و در نتیجه، می توانند در قسمت های مختلف بافتی نفوذ کنند و حجم توزیع بیشتری حاصل کنند. به طور کلی، می توان فرض کرد که تأثیر پیوند پروتئین بر غلظت بخش بدون پلاسمای دارو به داروهایی محدود است که پیوند پروتئین بالایی دارند (بیش از ۹۵ درصد). زمانی که سطح پروتئین در شیرخواران به حد پروتئین افراد بزرگسال می رسد، این تأثیر به طور محتمل در نوزادان تازه متولد شده و شیرخواران محسوس تر است.

### ۳ - متابولیسم

به محض اتمام ذخایر خون بند ناف، کبد عملکردهایی مانند بیوسنتز و سمیت زدایی ضروری برای زندگی خارج رحمی را بر عهده می گیرد. این عملکردها شامل متابولیسم هورمونی، گلوکونئوزنزیس، سنتز فاکتورهای انعقادی و تولید و انتقال صفرا می باشد. طی دوران کودکی، حجم و اندازه کبد، نسبت به وزن کل بدن کاهش می یابد. نزدیک به ۸۰ درصد از داروهای مورد استفاده در

سازند. به دلیل نفوذپذیری بیشتر سد خونی مغزی در نوزادان، مقادیر بیشتری از بیلی روبین ممکن است به مغز راه یابند که این امر موجب بیماری کرنیکتروس<sup>۲۵</sup> می شود. در حقیقت، این مسأله هنگامی مشاهده گردید که آنتی بیوتیک سولفونامید به نوزاد نارس جهت پیشگیری از عفونت<sup>۲۶</sup> تجویز گردید. از سوی دیگر، اگر بیلی روبین سرم به دلایل فیزیولوژیک یا به دلیل ناسازگاری گروه خونی، افزایش یابد، ممکن است بیلی روبین دارو را از آلبومین جدا کند و موجب افزایش زیادی در غلظت دارو شود. این امر ممکن است بدون ایجاد تغییر در غلظت کلی دارو رخ دهد و ممکن است منجر به اثر درمانی یا سمیت بیشتری در غلظت های طبیعی گردد.

### ۱ - ۲ - مثال هایی از فرآیندهای فیزیولوژیک درگیر در توزیع تعدادی از داروها در بدن

Ginsberg و همکارانش پارامترهای فارماکوکینتیک ۴۵ دارو را در اطفال و بزرگسالان با هم مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که در اطفال کلیه گروه های سنی، حجم توزیع این ترکیب ها، روند افزایشی داشته است. دیازپام دارویی چربی دوست است که نسبت حجم توزیع اش در بزرگسالان به نوزادان ۰/۷ است. داروهای آب دوست نیز حجم توزیع بیشتری در کودکان پیش دبستانی دارند، چون آب برون سلولی طی رشد بدن کاهش می یابد و مقدارش از ۷۰ درصد کل وزن بدن به ۶۱/۲ درصد در شیرخواران یک ساله، تقلیل می یابد. زمانی که حجم توزیع داروهای قابل حل در آب، مانند جنتامیسین، در شیرخواران افزایش می یابد، در نتیجه، نسبت به افراد بزرگسال باید



تولد بسیار کارآمد هستند. کلونیزاسیون میکروبی در نوزادان تازه متولد شده شروع می‌شود. ترکیب میکروبیوم تحت تأثیر نوع زایمان، نوع تغذیه شیر خشک یا شیر مادر، بستری بودن در بیمارستان و درمان آنتی‌بیوتیکی و نوع رژیم غذایی قرار دارد. شواهد به دست آمده از مطالعه‌های حیوانی نشان می‌دهند که عواملی مانند تغذیه نیز پتانسیل ایجاد تغییر در رشد و نمو مسیرهای انتقال زیستی دارو را دارند. بنابراین، پیش‌بینی کلیرانس دارویی هم از لحاظ جمعیتی و هم بر اساس فردی بسیار پیچیده است. هنگام تزریق دارو در این گروه سنی، به خصوص در مواردی که تجویز دارو در دوره‌های طولانی صورت می‌گیرد، باید فرآیند بلوغ در نظر گرفته شود. مسأله دیگری که باید در نوزادان در نظر گرفته شود، مصرف داروهای القاکننده بلوغ زودرس آنزیم‌های کبدی جنینی (مانند فنوباریتال) توسط مادر است. در این موارد توانایی نوزاد برای متابولیزه کردن داروهای خاص بیشتر از حد مورد انتظار خواهد بود و ممکن است اثر درمانی کمتری مشاهده شود، همچنین غلظت پلاسمایی دارو نسبت به نوزادان دیگر کمتر باشد. طی دوران ۱۲ تا ۳۶ ماهگی میزان متابولیسم بسیاری از داروها از میزان آن در افراد بالغ فراتر می‌رود که اغلب بعدها در زندگی موجب نیاز به مقادیر مصرف بالاتری نسبت به کیلوگرم بدن خواهد شد. علاوه بر چنین جنبه‌های درونی که بر فارماکوکینتیک داروها در دوره نوزادی اثرگذار هستند، عوامل مهم دیگری نیز وجود دارند مانند بیماری‌های مادرزادی یا اکتسابی، محیط

بالین دستخوش واکنش‌های متابولیسمی جاری در بدن می‌شوند. ۸۰ درصد از این داروها توسط سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شوند (CYPs). ایزوفرم‌های P450 به صورت وابسته به سن بیان می‌شوند.

آنزیم‌های که اغلب در متابولیسم داروها شرکت دارند شامل خانواده سیتوکروم P450 (واکنش‌های فاز ۱) و یوریدین دی فسفات گلوکوروئوزیل ترانسفراز، سولفو ترانسفراز، گلوکاتایون اس ترانسفراز و خانواده آن استیل ترانسفراز (واکنش‌های فاز ۲) هستند. هر کدام از ایزوآنزیم‌های اختصاصی در یک خانواده با سرعت متفاوتی در طول چند سال اول زندگی به بلوغ می‌رسند. رشد و توسعه آنزیم‌های درگیر در متابولیسم انسانی توسط آقای Hines در سه دسته گروه‌بندی شده است:

**گروه ۱ -** آن‌هایی که در دوره جنینی یا قسمتی از آن بیان می‌شوند اما در طول ۱ تا ۲ سال اول زندگی خاموش بوده و یا در میزان پایینی بیان می‌شوند.

**گروه ۲ -** آن‌هایی هستند که به طور نسبی با میزان ثابتی طی دوران نمو جنینی بیان می‌شوند اما پس از تولد تا حدودی بیان آن‌ها بالاتر می‌رود.

**گروه ۳ -** آن‌هایی هستند که شروع بیان آن‌ها پس از سه ماه سوم بارداری است اما یک تا دو سال پس از تولد افزایش قابل توجهی در بیان آن‌ها دیده می‌شود. به همین دلیل است که برخی مسیرهای انتقال زیستی مانند هیدروکسیلاسیون توسط سیستم اکسیژناز P450 و گلوکوروئیداسیون، فعالیت محدودی در هنگام تولد دارند اما مسیرهایی مانند مسیر کونژوگاسیون گلاسیسین یا سولفات در زمان

و در نهایت فارماکوژنتیک و فارماکوژنومیکس. فارماکوژنتیک مطالعه تغییرات پاسخ دارویی در افراد مختلف است که توسط ابزارهای ژنتیکی تعیین شده است. فارماکوژنومیکس توسط تأثیر تنوع توالی DNA بر اثر دارو تعریف می‌شود. هدف چنین دیدگاهی باید شناسایی این مسأله باشد که کدام گروه از بیماران به صورت مثبت پاسخ می‌دهند، کدام گروه از بیماران پاسخگو نیستند و کدام یک از بیماران واکنش‌های جانبی ناخواسته به دارو و مقدار مصرف یکسان نشان می‌دهند. تفاوت‌های فردی در پاسخ به هر دارویی اغلب وابسته به تنوع توالی DNA ژنوم انسان‌های مختلف است.

### ۱-۳ - مثال‌هایی از فرآیندهای فیزیولوژیک درگیر در متابولیسم تعدادی از داروها در بدن

به تازگی، گزارش شده که میزان پروتئین میکروزومی در کبد با تغییر سن از مقدار ۲۶ میلی‌گرم در هر گرم از کبد در نوزادان تازه متولد شده، به مقدار بیشینه ۴۵ میلی‌گرم در هر گرم از کبد در افراد بزرگسال ۳۰ ساله افزایش می‌یابد. به‌طور کلی، داروهایی که تا حد زیادی دستخوش تغییرات شیمیایی متابولیسم می‌شوند، به سبب این تفاوت‌ها در سطوح آنزیم در نوزادان تازه متولد شده نسبت به کودکان پیش دبستانی، در مقدار مصرف میلی‌گرم در کیلوگرم کمتری تجویز می‌شوند. با این حال، کلیرانس کبدی دارو ممکن است در شیرخواران نسبت به کودکان پیش دبستانی بیشتر باشد. زیرا جریان خون کبد در شیرخواران در مقایسه با بزرگسالان به سبب نسبت بیشتر جرم کبد به وزن کل‌شان بیشتر است. این امر می‌تواند تأثیر گذر اول کبدی را که دارو در اولین عبور پاکسازی می‌شود

از طریق این پارامتر افزایش دهد. کلیرانس وابسته به سن که برای تتوفیلین، کافئین، کاربامازپین و والپروئیک اسید مشاهده شده، ظاهراً نشان‌دهنده تفاوت‌های اندازه کبد نسبت به وزن بدن به جای تفاوت در کلیرانس ذاتی هر گرم از وزن کبد است. این مسأله عواقبی از نظر تنظیم مقدار مصرف دارو به‌دنبال دارد که در آن مقیاس بر مبنای میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن مناسب نیست.

برای فراهم آمدن امکان برون‌یابی داده‌های مربوط به بزرگسالان در جوامع اطفال، باید روند رشد مسیرهای خاص متابولیک را درک کرد. نمونه‌ای از سندروم خاکستری بچه<sup>۲۷</sup> ناشی از تجویز داروی کلرامفنیکل به نوزادان در مقادیر مصرفی که براساس داده‌های مربوط به بزرگسالان برون‌یابی شده‌اند، اغلب جهت نشان دادن اهمیت درک روند رشد مسیرهای متابولیک به کار می‌رود. تفاوت در بیان و فعالیت آنزیم می‌تواند سبب تغییر متابولیسم داروها (مانند میدازولام و زیدوودین) یا تولید متابولیت‌ها در جوامع اطفال شود که در بزرگسالان این مسأله مشاهده نشده است (مانند تولید کافئین در نوزادانی که تتوفیلین دریافت می‌کردند، تفاوت در تولید متابولیت در اطفال با والپروئیک اسید، پاراستامول، کلرامفنیکل، سایمتیدین و سالیسیلامید).

تغییر در کلونیزاسیون<sup>۲۸</sup> باکتریایی روده با سن پیامدهایی از نظر متابولیسم دارو در دستگاه گوارش به‌دنبال دارد. تفاوت‌های آشکاری در ترکیب باکتریایی بر حسب سن و رژیم وجود دارد. متابولیسم در مجرا و دیواره دستگاه گوارش می‌تواند فراهمی زیستی دارو و اثرات دارویی گستره وسیعی از داروها

متولد شده قبل از هفته سی و چهارم بارداری حتی از این هم کمتر می‌باشد. عملکرد کلیه در طول هفته اول زندگی به‌طور اساسی بهبود پیدا می‌کند. در پایان هفته اول زندگی، فیلتراسیون گلومرولی و جریان پلاسمایی کلیوی ۵۰ درصد نسبت به روز اول افزایش می‌یابد. در پایان هفته سوم فیلتراسیون گلومرولی به میزان ۵۰ تا ۶۰ درصد از افراد بالغ می‌رسد؛ در ۶ الی ۱۲ ماهگی این میزان به مقادیر افراد بالغ خواهد رسید (به ازای واحد سطح). بنابراین، داروهایی که حذف آن‌ها به عملکرد کلیه وابسته است در هفته‌های اول زندگی با سرعت بسیار کمی از بدن حذف می‌گردند. حقیقتی کمتر تأیید شده این است که در طول دوران نوپایی یک جهش ناگهانی در فیلتراسیون گلومرولی بالاتر از میزان موجود در کودکان و افراد بالغ ایجاد می‌شود؛ هم‌چنین سطوح ترشح فعال دارو همانند افراد بالغ به دست می‌آید که در حالت پایا، در کل دوران کودکی و بلوغ باقی می‌ماند. به‌دلیل بالاتر بودن میزان فیلتراسیون گلومرولی در کودکان نوپا، مقدار مصرف داروهای ترشح شده توسط کلیه در این گروه سنی بر پایه کیلوگرم بدن تعیین می‌شود که بسیار بیشتر از افراد بالغ است. نیاز به مقادیر مصرفی بالاتر در مورد داروهای حذف شده توسط کلیه در طول دوره کودکی نشان می‌دهد که ظرفیت ترشحات کلیه در این گروه سنی تقویت شده است. ممکن است نیمه عمر حذف کوتاه‌تر و یا سرعت کلیرانس سریع‌تر داروهای ترشح شده توسط کلیه نسبت به افراد بالغ مشاهده گردد.

برخلاف مدل‌های حیوانی تغییرات رشدی در انسان فرآیندی خطی نمی‌باشد. به ویژه میزان فیلتراسیون گلومرولی در کودکان قبل از دوره بلوغ و

از جمله سیکلوسپورین، نیفدیپین، میدازولام و وراپامیل را کاهش دهد. Andrieux و همکارانش فعالیت آنزیم‌های باکتریال (بتا - گالاکتوزید، آلفا - گالاکتوزید، بتا - گلوکوزید، بتا - گلوکوروئیداز، نورآمینیداز، آن استیل گالاکتوزامینداز، آلفا - فوکوزیداز، نیترات ردوکتاز و آزو ردوکتاز) فلور مدفوع اطفال (۳ تا ۱۵ سال)، بزرگسالان و افراد مسن را با هم مقایسه کردند. هیچ تفاوت محسوسی در فعالیت‌های آنزیمی بین این سه جامعه درمانی وجود نداشت، هر چند که داده‌های مربوط به اطفال تغییرپذیری بیشتری داشتند. این یافته با سایر منابعی که گزارش دادند کلونیزاسیون روده تا سنین ۱ تا ۴ سالگی به ترکیبی شبیه به بزرگسالان می‌رسد، مطابقت دارد.

#### ۴ - حذف

برجسته‌ترین مشاهده این است که جرم اندام کلیه نسبت به سن، چندین برابر در کودکان سنین پیش‌مدرسه‌ای نسبت به افراد بالغ جوان بیشتر است. مسیر کلیوی مسیر مهمی در حذف دارو می‌باشد. در حالی که در طی دوره نوزادی فیلتراسیون گلومرال و ترشح فعال توبولار داروها، در حداقل خود قرار دارد، در دوره پس از نوزادی این فرآیند دارای رشد بسیار سریعی می‌باشد. میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) در نوزادان تازه متولد شده نسبت به شیر خواران، کودکان و یا افراد بالغ بسیار پایین‌تر است و این محدودیت در طول چند روز اول زندگی پابرجا است. براساس محاسبات BSA فیلتراسیون گلومرولی در نوزاد تازه متولد شده فقط ۳۰ تا ۴۰ درصد آن در افراد بالغ می‌باشد. میزان فیلتراسیون گلومرولی در نوزادان

همچنین بیان و کارکرد ناقل‌های P-گلیکوپروتئینی به‌طور تقریبی دو برابر بالاتر از افراد بالغ می‌باشد. بنابراین، میزان مقدار مصرف مورد استفاده برای افراد بالغ را نمی‌توان در اطفال به کار برد.

به جای آن باید تغییرات رشدی را در طراحی رژیم درمانی مناسب برای داروهای ترشح شده توسط کلیه در نوزادان و کودکان به کار برد. به‌ویژه این که دانش در مورد ناقل‌های اختصاصی داروی درگیر در حذف دارو برای تنظیم مقدار مصرف درمانی بسیار اهمیت دارند.

به دلیل آن که عملکرد کلیوی در یک شیرخوار بیمار به میزان مشخصی در طول هفته‌های اول و یا ماه‌های اول زندگی بهبود نمی‌یابد، تنظیم مناسب مقدار مصرف و برنامه تجویز داروها، ممکن است بسیار مشکل باشد. در این گونه شرایط بهترین حالت برای تنظیم مقدار مصرف دارو، بر اساس غلظت‌های پلاسمایی دارو می‌باشد که در طی دوره‌های درمانی تعیین می‌گردد. اگرچه طبیعتاً تمرکز بیشتری روی نوزاد وجود دارد اما مهم است به یاد داشته باشید که کودکان نوپا نیز ممکن است نیمه عمر پاک‌سازی کوتاه‌تری نسبت به کودکان بزرگ‌تر و افراد بالغ داشته باشند که احتمالاً به دلیل افزایش پاک‌سازی و متابولیسم کلیوی است. برای مثال، مقدار مصرف به ازای کیلوگرم دیگوکسین در کودکان نوپا نسبت به افراد بالغ بسیار بالاتر است. مکانیسم‌های مسؤول چنین تغییرات رشدی هم‌چنان ناشناخته هستند.

**۱ - ۴ - مثال‌هایی از فرآیندهای فیزیولوژیک درگیر در حذف تعدادی از داروها در بدن**  
حذف داروها و متابولیت‌هایشان عمدتاً توسط کلیه

صورت می‌گیرد. سرعت فیلتراسیون گلومرولی<sup>۲۹</sup> (GFR) در نوزادان ۲ تا ۴ میلی‌لیتر در دقیقه به ازای ۱/۷۳ مترمربع سطح بدن است و تا سن یک هفتگی دو برابر می‌شود و تا انتهای سال اول عمر به حد افراد بزرگسال می‌رسد.

ترشح داروی بدون تغییر از کلیه عموماً در نوزادان تازه متولد شده به سبب عدم تکامل کامل کلیه، کمتر است. با این حال، سرعت مشابه یا کمتر ترشح کلیوی در شیرخواران و کودکان پیش‌دبستانی نسبت به بزرگسالان برای برخی داروها بیشتر بود که از جمله آن‌ها لوتیراستام، سایمتیدین و سیتیزین بودند. احتمالاً این مسأله به این مشاهده مرتبط می‌شود که کلیه نسبت به سن در کودکان پیش‌دبستانی در مقایسه با بزرگسالان، چندین برابر بزرگ‌تر است.

رشدشناسی مکانیسم‌های انتقال از طریق توپول‌های کلیه نیز می‌تواند بر دفع داروها مؤثر باشد. دیگوکسین به‌عنوان نمونه‌ای عالی با رشدشناسی دفع کلیوی به کار می‌رود. دیگوکسین از طریق P-gp به‌طور ممتد درون توپول‌ها ترشح می‌شود. کودکان پیش‌دبستانی نسبت به بزرگسالان به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن تا سه برابر بیشتر به دوز دیگوکسین نیاز دارند که ممکن است به رشد P-gp مربوط باشد.

از کلیرانس کراتینین اغلب جهت تخمین GFR در کودکان استفاده می‌شود که کاهش مقدار مصرف دارو به آن‌ها توصیه شده است، مشروط بر این که کلیرانس کراتینین کمتر از GFR طبیعی باشد.

مقدار pH ادرار می‌تواند بر بازجذب اسیدها یا

#### زیرنویس

1. Pharmacokinetic
2. Preterm Newborn
3. Newborn
4. Infant
5. Toddler
6. Preschool Child
7. School Age Child
8. Adolescents
9. Absorption, Distribution, Metabolism And Excretion
10. Pharmacodynamics
11. Infants
12. Children
13. Development
14. Ontogenetic
15. Liberation
16. Transit Time
17. Sustained Release
18. Acid Labile Drug
19. Enteral Administration
20. Bioavailability
21. Efflux Transporter
22. Neonates And Infants
23. Subfamily
24. Substrates
25. Kernicterus
26. Sepsis
27. Grey Baby Syndrome
28. Colonization
29. Glomerular Filtration Rate

#### منابع

1. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. Br Clin Pharmacol 2015; 79(3): 395-404.
2. Jong GT. Pediatric development: physiology. Enzymes, drug metabolism, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pediatr Formulations: A Roadmap 2014:9-23.

بازهای ضعیف مؤثر باشد که خود این موضوع بر حذف دارو تأثیرگذار است. pH ادرار شیرخواران کمتر از بزرگسالان است که می‌تواند بازجذب داروهای با خاصیت اسیدی ضعیف را افزایش دهد.

#### ۵ - نتیجه‌گیری

تعیین رژیم‌های درمانی مناسب دارو در جوامع اطفال، به سبب تغییرات فیزیولوژیک و آناتومیک که طی دوران طفولیت رخ می‌دهد، پیچیده است. داده‌های مرتبط با فارماکوکینتیک دارو در بدن اطلاعاتی برای بهبود درک اولیه این تغییرات ارائه می‌کنند تا داده‌های مرتبط با افراد بزرگسال به شکلی بهتر در میان جوامع اطفال و نیز درون این جوامع برون‌یابی شوند. مرور اخیر بر آزمایش‌های بالینی ثبت شده در کودکان از این موضوع خبر داد که داده‌های مربوط با فارماکوکینتیک دارو در بدن تنها از ۲۴ درصد کلیه آزمایش‌های واجد شرایط گردآوری شده‌اند و اکثر این مطالعه‌ها در اطفال آمریکای شمالی که بیش از ۲ سال سن داشتند انجام شده‌اند. با این حال، بزرگ‌ترین تفاوت‌ها از نظر سرنوشت دارو در بدن در مقایسه با بزرگسالان در اطفال زیر ۲ سال گزارش شد. بنابراین، در آزمایش‌های فعلی عدم انطباق و شکاف‌های اطلاعاتی وجود دارد. هم‌چنین، به ارتباط بهتری بین جابه‌جاشدگی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دارو در جامعه اطفال نیاز است. افزون بر این، نیاز است که محدودیت‌های اخلاقی رفع شوند و آسیب‌پذیرترین جامعه در آزمایش‌های بالینی اطفال شرکت داده شوند.