



## الدواء والأطفال

الدكتور مازن سامرائي

الاستقلاب البوابي الاول وهو مرور المادة بعد امتصاصها من قبل الامعاء الى الكبد فيحدث لها استقلاب يقلل من توافرها الحيوي كأمثلة على ذلك دواء مورفين , البروبرانولول.

ليتم تجاوز ذلك يتم إعطاء الدواء عن طريق المستقيم او من اسفل اللسان .

الميثيل دوبا من الامثلة التي يحدث له استقلاب في مخاطية الامعاء . حجم التوزع الظاهري وهي قيمة نظرية توضح كمية توزع الدواء.



كتعريف الرضيع (حديث الولادة) من عمره 12 شهر.. اكثر من ذلك يدعى طفل حتى يصل عمر المراهقة.

حركية الدواء هي أثر الجسم على الدواء بينما ديناميكية الدواء هي أثر الدواء على الجسم .

للاستقلاب الكبدي طورين.. الاول هي تفاعلات اكسدة او ارجاع او حلمهه بينما الثاني هي تفاعلات اقتران كلا الطورين هدفهما زيادة قطبية المادة الدوائية حتى يسهل طرحها.

التوافر الحيوي يوصف على انه معدل (مدى) ماأمتصل من المادة الفعالة من قبل الجسم .



## مقدمة:

على سبيل المثال: المورفين ذو طبيعة قلووية بالتالي قابلية تشرده في الوسط الحامضي كبيرة بينما البنسلين ذو طبيعة حامضية بالتالي قابلية تشرده في الوسط الحامضي قليلة .

ال pH وحجم العصارة المعدية الحامضية تحدد خصائص الامتصاص والتوافر الحيوي للعديد من الادوية. حديثي الولادة افراز العصارة المعدية الحامضية قليل لديه، معدة فارغة لمدة طويلة، قلة في حركة الامعاء لديه كلها هذه تجعل اختلاف في امتصاص الدواء .

عبر المخاطية: هناك بعض الادوية يتم اعطاءها عن طريق مخاطية (الانف او الفم) وذلك لتحسين توافرها الحيوي وذلك لتجاوزها الاستقلاب البوابي الاول في الكبد. كمثال الميذازولام توافره الحيوي عبر الفم 30% بينما عبر مخاطية الانف 57%.

عندما يتم إعطاء الدواء الى الاطفال او حديثي الولادة يجب الانتباه الى التركيز (الجرعة) المعطى له ليتم تحديد حركية وديناميكية الدواء في جسمه وذلك لان الاثر الدوائي على الاطفال او حديثي الولادة غير اثره على البالغين .

## حركية الدواء

### 1. الامتصاص:

عبر الفم: معظم ادوية الاطفال فموية الادخال ولذلك لانها اخص في التصنيع وكذلك أكثر تقبلا من الاشكال الاخرى ك الحقن العضلي المسبب للالام .

هناك العديد من العوامل التي تؤثر على امتصاص الدواء في الامعاء، مثلا الجزيئات الغير متشردة وقليلة الانحلال بالدم أفضل في الخصائص الانحلالية في العصارة المعدية من الجزيئات الكبيرة والمتشردة.



درجة تشرد الدواء تعتمد على pH and pK الوسط .

## 2. النزوع: عبر المستقيم: بعض الادوية

عملية توزع الدواء تعتمد على عوامل تخص المريض، وعوامل تخص الدواء .

عوامل تخص الدواء: ارتباطه بالبروتين حيث ان زيادة ارتباطه بالبروتين تقلل من توفر الدواء الحر بالتالي تقلل من تأثيره الدوائي .

أمور متعلقة بالامتصاص وهي الجزيئات الصغيرة والغير متشردة وعالية الامتصاص بالدمم اختراقيتها للاغشية كبيرة مثل الحاجز الدموي الدماغي.

## عوامل تخص المريض: تختلف

العوامل التي تخص المريض في توزع الدواء من الطفل للبالغ تركيب الجسم، كمية الماء في جسم كلها تلعب ادوار في اختلاف توزع الدواء . كمية الماء في الجسم تقل كلما كبر الانسان. حديثي الولادة 80% ماء الجسم الكلي بينما البالغ 60%.

الادوية المنحلة بالماء لدى حديثي الولادة سيكون توزعها كبير، جرعة التحميل عند حديثي الولادة بحاجة الى جرعة اكبر من الاطفال لتصل اليها.

لتحسين توافرها الحيوي بتجاوزها الاستقلاب البوابي الاول يتم اعطاءها عن طريق المستقيم، علما بأن المستقيم ذو تروية دموية عالية، تختلف نسب الامتصاص للدواء عن طريق المستقيم من طفل لآخر.



عبر الجلد: أيضا بعض الادوية يتم اعطاءها على شكل لصاقات توضع على الجلد، هذا الطريق يختلف فيه نسب الامتصاص أيضا مثلا سماكة الجلد، التروية الدموية تؤثر على نسب الامتصاص. أحيانا قد يخزن الدواء في الجلد بالتالي حتى بعد ازالة الاصق تستمر عملية حرر الدواء.

## عبر الحقن العضلي: غالبا ما يتم

جنبها لانها اسهل طريقة يمكن ان يفقد الطفل ثقته بها بسبب الالم المتسبب نتيجة الحقن على الرغم من التوافر الحيوي العالي .



الدماغ لدى حديثي الولادة بسبب عدم نضوج الحاجز الدموي الدماغي، كذلك التروية الدموية يستقبل الدماغ 25% من ناخج القلب لدى حديثي الولادة وهي نسبة اكبر من البالغ.



### 3. الاستقلاب:

الاستقلاب للعديد من الادوية يعتمد على الكبد والتروية الدموية، عند حديثي الولادة تكون قليلة وتزداد كلما كبر، يوجد نظام انزيمي مقعد في الكبد مسؤول عن الاستقلاب.



معظم الادوية تستقلب بواسطة الانزيم CYP450

وهو من الانزيمات المسؤولة عن استقلاب الطور الاول في الكبد. نمو وتطور الانزيمات بالكبد ايضا مختلف من شخص لآخر ولعدة وهو المسؤول عن تحويل الكودئين الى مورفين فعالية هذا الانزيم اسباب مثلا انزيم CYP2D6 عند حديثي الولادة ضعيف جدا، بعد 5 سنوات من الولادة يصل

الكتلة العضلية والشحمية كذلك تلعب دور في توزيع الدواء فعند حديثي الولادة ليست كما عند البالغين. المخدرات ذات تأثير طويل وذلك لاعادة توزيعها في هذين النسيجين. نسبة الارتباط بالبروتين ايضا تختلف، فحديثي الولادة تركيز الالبومين و AAGP قليل لديهم ليس فقط تركيز البروتين قليل كذلك الالفة على الارتباط بالبروتين قليلة كذلك. كل هذه العوامل تؤدي لاختلاف في تركيز الدواء الحر وهو الفعال والقادر على عبور الاغشية الحيوية، يجب دراسة الادوية ذات الارتباط القوي بالبروتين مثل الفيننتوئين.

حدوث تنافس وازاحات في الارتباط بالبروتين بين الادوية والبيولوجيين ستؤدي الى اختلاف في تركيز كل منهما وظهور اثار لذلك الاختلاف. ايضا من العوامل المهمة هو نضوج الحاجز الدموي الدماغي والتروية الدموية، فالادوية الغير منحللة بالدسم قادرة على الوصول الى



## عوامل مخدرة (حقن وريدي):

بروبوفول: جرعته لدى الاطفال اكبر من البالغين، وذلك بسبب سرعة في اعادة توزيعه وسرعة في استقلابه. غير مصرح به استخدامه كمركن للاطفال بسبب إحداثه متلازمة Infusion 60% من الاطفال الذين تم حقنهم به شعروا بالالام عند حقنهم إياه في وريد جانبي، الحل إما يتم حقنه في وريد كبير او يسبق حقنته حقنة مخدر موضعي.



ثيوبنتون: قلة الارتباط بالبروتين وقلّة بوظيفة الكظر وقلّة بالكتلة الشحمية والعضلية تؤدي كافة الى تراكيز قليلة منه تعطى لحديثي الولادة تراكيز كبيرة منه

لطوره عند البالغ.

هناك انزيم CYP3A4 وهو المسؤول عن استقلاب العديد من الادوية مثل (البارسيتامول) تطوره سريع جدا يتطور في اول 6-12 شهر من الحياة.

## 4. الاطراخ:

الاطراخ الكلوي لدى حديثي الولادة أقل من البالغ ويعود ذلك لعدة اسباب وهي:

عدم اكتمال في النمو الكبيبي بالتالي يقل الترشيح في العمل النبيبي، ضعف في الضغط. يكتمل ال GFR عند عمر السنيتين.

من الادوية التي سيتم دراستها بما يخص هذا الموضوع هي الادوية المخدرة:

## عوامل مخدرة استنشاقية:

المخدرة الاستنشاقية اكثر شيوعا عند الاطفال من البالغين لكن يجب الانتباه الى التركيز الادنى الفعال ليتم تحديد الجرعة ومدة الاستنشاق. ايضا هناك عوامل تؤدي لاختلاف الجرعة بين البالغ وحديثي الولادة وهي: الكثافة العصبية، معدل الاستقلاب، استهلاك الاكسجين، ماء الدماغ .

ديسفلوران يفضل في تخدير حديثي الولادة بسبب سرعة في اليقضان ويقلل انقطاع التنفس بعد العملية الجراحية.

عمره النصفى قصير مقارنة مع الديازيام، عند الاطفال اطراحه اسرع من البالغين، يعتمد على التروية الدموية للكبد اكثر من وظيفة الكبد.

استخدامه قبل العلاج قد يظهر اثار جانبية خطره.

**حاجبات عصبية عضلية:** ادوية ذات حجم توزع كبير لدى الاطفال، اطراحها قليل عند الاطفال واكبر عند البالغين.

حجم توزع كبير بالتالي بحاجة لجرعات عالية عند الاطفال مقارنة بالكبار، تسبب تباطؤ قلبي.

افضل المواد المخدرة لدى الرضع، حجم توزع كبير بالتالي اطراح كبير ومدة تأثير 30 دقيقة.

**مخدرات موضعية:** يجب الانتباه الى التركيز في الادوية المخدرة الموضعية وذلك لتجنب السمية القلبية والعصبية المركزية، الانسجة ذات التروية الدموية العالية امتصاصها كبير للمخدرات الموضعية الارتباط بالبروتين قليل وفعالية انزيمية قليلة بالتالي تراكيز عالية في البلازما.

تعطى بسبب توزعه السريع. كلا المخدرين السابقين يظهران تباطؤ قلبي ونقص بضغط الدم.

**كيتامين:** دواء يظهر خصائص مسكنة ومركنة يستخدم قبل التخدير العام او كمخدر بذاته.

بسبب سرعة تخريبه الاطفال بحاجة لجرعة اكبر من البالغين منه. بعد العملية امكانية حدوث غثيان وقياء وحالات هلوسة لدى البعض قد يستمر الاثر لاسبوع او اشهر. يتم إعطاء بينزوديازيبين للتقليل من هذه الاعراض.

حدوث سيلان لعابي كذلك لتجنبه يتم اعطاء مضاد موسكريني .

**بينزوديازيبين:**

**ديازيام:** امتصاصه الفموي عالي عند الاطفال ويمكن ادخاله عن طريق المستقيم كذلك في حال تعذر ادخاله فمويا ( في حالات الاختلاج مثلا) .

تأثيره المديد يجعل منه غير مرغوب لدى حديثي الولادة.

**ميدازولام:** أشيع ادوية هذه المجموعة استخداما عند الاطفال طريق إدخاله مثل الديازيام شكله الفموي يضاف اليه منكه.