

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی مشهد

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، شماره ۴۱۱

ملاحظات دارو درمانی در کودکان

به انضمام معیار روزآمد شده و بومی شده POPI

ترجمه و گردآوری:

دکتر ژیلای طاهرزاده

استادیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر سعید اسلامی

دانشیار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دانشیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر فائزه وحدتی حسنی

دستیار تخصص سم‌شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر سارا نیکوفال

دستیار تخصص نانوفناوری دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر اسما محمودی

دستیار تخصص نانوفناوری دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

عنوان و نام پدیدآور:	ملاحظات دارو درمانی در کودکان: به انضمام معیار روزآمد شده و بومی شده POPI/ترجمه و گردآوری ژيلا طاهرزاده ... [و ديگران].
مشخصات نشر:	مشهد: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد، ۱۳۹۶.
مشخصات ظاهری:	۱۳۰ ص.: جدول.
فروست:	انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد؛ ۴۱۱
شابک:	۹۷۸-۶۰۰-۳۶۹-۰۸۴-۴
وضعیت فهرست نویسی:	فیا
یادداشت:	ترجمه و گردآوری ژيلا طاهرزاده، سعید اسلامی، فائزه وحدتی حسینی، سارا نیکوفال، اسما محمودی.
یادداشت:	ص.ع. به انگلیسی: ... Pharmacotherapy considerations in pediatrics
یادداشت:	کتابنامه.
موضوع:	داروشناسی کودکان
موضوع:	Pediatric pharmacology
موضوع:	دارو -- تجویز
موضوع:	Drugs -- Prescribing
موضوع:	کودان -- بیماری‌ها -- درمان
موضوع:	Children -- Diseases -- treatment
موضوع:	پزشکی کودکان
موضوع:	Pediatrics
شناسه افزوده:	طاهرزاده، ژيلا، ۱۳۵۱ - ، گردآورنده، مترجم
شناسه افزوده:	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی مشهد
شناسه افزوده:	Mashhad University of Medical sciences & Health Services
رده بندی کنگره:	RJ۵۶۰/م۷ ۱۳۹۶
رده بندی دیویی:	۶۱۵/۵۸۰۸۳
شماره کتابشناسی ملی:	۴۷۷۱۱۵۵



دانشگاه علوم پزشکی مشهد

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، شماره ۴۱۱

ملاحظات دارو درمانی در کودکان

به انضمام معیار روزآمد شده و بومی شده POPI

ترجمه و گردآوری:

دکتر ژيلا طاهرزاده - دکتر سعید اسلامی - دکتر فائزه وحدتی حسینی - دکتر سارا نیکوفال - دکتر اسما محمودی

وزیری، ۱۳۰ صفحه، ۳۲۰ نسخه، چاپ اول، تابستان ۱۳۹۶

امور فنی و چاپ: مؤسسه چاپ دانشگاه فردوسی مشهد

بها: ۱۵۰۰۰۰ ریال

پسمه تعالی

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد - به عنوان یک نهاد علمی - فرهنگی، چاپ و نشر، کتابهای - ورد استفاده استادان و دانشجویان رشته‌های علوم پزشکی را از وظایف اساسی خود می‌داند. راز است تا با انتشار متون مربوط به علوم پزشکی، هم بر اعتبار و اعتلای آنها بیفزاید و هم موجبات دل‌گرمی و شوق و نشاط امر تحقیق را در پی‌جوییهای علمی فراهم آورد.

به یقین چاپ - نشر آثار معتبر علمی، امکان دستیابی اهل تحقیق را به منابع مختلف و گوناگون علمی - پژوهشی، به بهترین صورتی میسر و ممکن خواهد ساخت و راه را برای تحقیقات بعدی هموار خواهد کرد.

باید گفته شود که گسترش فزاینده‌ای مربوط به نشر، در قلمرو نشران خصوصی، نه تنها از مسئولیت مراکز معتبر دانشگاهی، به کمرش در این زمینه‌ها با تکیه بر جنبه‌های علمی و فرهنگی موضوع نمی‌کاهد، بلکه به دلیل گوناگون، از جمله لزوم بررسیهای دقیق کارشناسی، ویرایشهای علمی و فنی، و نیز توجه حد اکثر توان مالی مخاطبان آثار، به‌ویژه دانشجویان، ایجاب می‌کند که دانشگاههای دولتی دامنه خدمات خود را با تکیه بر جنبه‌های کیفی، و گاه صرف‌نظر از بازده اقتصادی گسترش دهند.

مسئولان انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، با اتیان و خلاص تمام می‌خواهند تا جدیدترین آثار مربوط به دانشهای پزشکی را به بهترین شیوه نشر دهند و بکوشند تا آثار منتشر شده با کیفیت مطلوب عرضه گردد. در عین حال انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مترصد دریافت نظرها و انتقادهای به‌جا و سازنده اهل نظر می‌باشد تا از این طریق بتواند به کمال آثار منتشره خویش بیفزاید.

معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد با استعانت از الطاف خداوندی امیدوار است که نشر این اثر همانند دیگر آثار انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد با نظارت همه‌جانبه این معاونت، و با تکیه بر ابتکار و کوشش اعضا و کارشناسان دانش‌آموخته خویش و نیز ایجاد ارتباط محکم و پایدار با جامعه پزشکی و دانشجویان پژوهشگر، در جهت ارتقای کیفی و تنوع موضوعات مورد نیاز دانش‌پژوهان رشته‌های علوم پزشکی گامهای مؤثر بردارد تا مورد استفاده دانشجویان و مقبول طبع صاحب‌نظران و دانشگاهیان نکته‌بین قرار بگیرد.

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی مشهد

فهرست مطالب

۹	پیش گفتار.....
۱۱	مقدمه.....
۱۷	فصل اول: اثرات رشد دارماکو کینتیک و فارماکودینامیک داروها.....
۱۷	تغییرات فارماکو کینتیک دارو.....
۱۹	جذب.....
۱۹	جذب از دستگاه گوارش.....
۲۲	جذب عضلانی.....
۲۳	جذب پوستی.....
۲۵	جذب رکتال.....
۲۵	توزیع.....
۲۵	آب بدن (body water).....
۲۶	چربی بدن (body fat).....
۲۷	اتصال به پروتئین (protein binding).....
۲۹	متابولیسم.....
۲۹	فاز ۱ متابولیسم دارویی.....
۳۳	فاز ۲ متابولیسم دارویی.....
۳۵	حذف.....
۳۵	فیلتراسیون گلومرولی (Glomerular Filtration).....
۳۷	ترشح توبولی (Tubular Secretion).....
۳۷	تغییرات فارماکو کینتیک در دوران بلوغ.....
۳۸	تفاوت‌های فارماکو دینامیک در اطفال.....
۴۱	نتیجه گیری نهایی.....
۴۳	فصل دوم: درمان موفق.....
۴۳	دوز مطلوب دارو در کودکان.....

۴۴	نحوه مصرف صحیح داروها در کودکان
۴۴	الف) فرآورده‌های خوراکی
۴۵	ب) قطره‌های گوش، چشمی و بینی
۴۵	اثر دارو و سمیت
۴۸	چالش‌های بالینی
۵۰	مسمومیت دارویی
۶۵	خطاهای دارویی و درمان ایمن در کودکان
۶۵	روش‌های کاهش خطاهای دارویی در اطفال
۶۵	به کار بر تکنولوژی مناسب
۶۶	استفاده از تخصص کارشناسان
۶۶	دخیل کردن خانواده و مراقبان
۶۹	ملاحظات خاص
۷۰	عوامل مؤثر بر درمان کودکان
۷۰	بیماری‌های کبدی
۷۱	بیماری‌های کلیوی
۷۲	سیستیک فیبروزیس (Cystic fibrosis)
۷۲	چاقی
۷۳	سایر شرایط (بیماری‌ها)
۷۳	تداخلات دارو - دارو
۷۹	نتیجه‌گیری نهایی
۸۱	فصل سوم: ملاحظات دارودرمانی در بیماری‌های شایع در کودکان
۸۱	دندان درآوردن
۸۱	علائم و نشانه‌ها
۸۲	کنترل علائم
۸۳	ادرار سوختگی (DIAPER RASH)
۸۳	علائم بالینی
۸۳	درمان
۸۴	توصیه‌هایی جهت پیشگیری و درمان ادرار سوختگی
۸۴	تب
۸۴	تعریف تب
۸۵	تشخیص ناشی از تب
۸۵	درمان

۸۶	سرفه و سرماخوردگی
۸۶	علائم بالینی و درمان
۸۷	یبوست
۸۸	علائم و درمان یبوست
۸۹	اسهال و استفراغ
۸۹	علل بروز و تظاهرات استفراغ
۹۱	علل بروز و تظاهرات اسهال
۹۲	گاستروآنتریت ویروسی
۹۳	درمان
۹۳	ارزویی و پیدراسیون
۹۳	درمان خوراکی (Oral Replacement Therapy)
۹۴	برقراری تغذیه هانی (Reinstitution of Oral Feeding)
۹۵	دارو درمانی
۹۶	رفلاکس معده به مری (GASTROESOPHAGEAL REFUX)
۹۷	علائم بالینی
۹۸	درمان
۹۸	اقدامات تغذیه‌ای و نحوه قرار دادن کودک هنگام تغذیه (Positional and dietary measures)
۹۹	دارو درمانی
۱۰۰	عوامل مهارکننده اسید
۱۰۱	عوامل پروکینتیک
۱۰۲	عوامل فعال سطحی
۱۰۳	تغذیه‌ی وریدی کودک‌کان
۱۰۳	حفظ آب و الکترولیت بدن
۱۰۳	کم آبی بدن (دهیدراسیون: Dehydration)
۱۰۷	موارد کاربرد تغذیه وریدی
۱۰۷	کودکان با وزن خیلی کم هنگام تولد
۱۰۷	کودکان مبتلا به دیسترس تنفسی
۱۰۷	کودکان مبتلا به ناهنجاریهای دستگاه گوارش
۱۰۸	کودکان مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی و بیماری کبدی
۱۱۰	عوارض امولسیون چربی
۱۱۰	فرمولاسیون‌های اسیدآمین برای کودک‌کان
۱۱۱	اختلالات کبدی مرتبط با تغذیه وریدی

۱۱۱.....	کارنتین
۱۱۱.....	عفونت‌های شایع در کودکان
۱۱۱.....	اوتیت مدیای حاد (Acute Otitis Media)
۱۱۳.....	درمان
۱۱۴.....	فارنژیت حاد (Acute Pharyngitis)
۱۱۵.....	درمان
۱۱۷.....	نتیجه گیری نهایی
۱۱۹.....	ضمیمه
۱۲۹.....	منابع

پیش‌گفتار

غالباً اطلاعات مربوط به موارد مصرف و ایمنی مصرف داروها براساس کارآزمایی‌های بالینی به دست می‌آید. اما در رابطه با کودکان دو مانع بزرگ برای انجام این گونه مطالعات وجود دارد: ۱- معذوریت‌های اخلاقی ۲- فرآیند رشد و تغییرات. براین اطلاعات کافی در زمینه تفاوت‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک میان کودکان و بزرگسالان و این که چگونه این تفاوت‌ها بر اثرات درمانی و عوارض جانبی داروها اثر می‌گذارند در دسترس نمی‌باشد و در نتیجه مینه‌ساز مشکلات قابل توجه در درمان کودکان گردیده است. استفاده از داروها در کودکان به دلیل پدید آمدن فرآیند رشد و تغییر در کودکان و همچنین سایر فاکتورهای مربوط به بیمار، پزشک یا سیستم سلامت اغلب نامناسب است. تجویز نامناسب می‌تواند در نهایت به مرگ منجر شود و یا ناتوانی‌های جدی را در کودکان ایجاد کند. همچنین می‌تواند بار اقتصادی و درمانی سنگینی را به بیمار و جامعه تحمیل کند.

براساس تخمین سازمان سلامت جهانی^۱ (WHO) نه تنها ۵۰٪ از داروها بطور نامناسب تجویز، توزیع و یا فروخته می‌شوند بلکه بیش از ۵۰٪ از تمام کشورها سیاست‌های علمی رویج استفاده منطقی از داروها را اجرا نمی‌کنند. در کشورهای در حال توسعه، کمتر از ۴۰٪ از بیماران در بخش درونی و ۳۰٪ در بخش خصوصی با توجه به دستورالعمل‌های بالینی درمان می‌شوند.

خطاهای تجویز در مراحل مختلف مانند دوزبندی، سهل‌انگاری در تجویز، زمان نامناسب، اشتباهات نسخه‌خوانی، راه تجویز نامناسب و ... اتفاق می‌افتد و خطاهای توزیع مواردی را شامل می‌شود که در آماده‌سازی (داروهای شیمی درمانی)، میزان داروی مورد استفاده (تفاوت میان مقدار توصیه شده و مورد استفاده مثلاً در انفوزیون مورفین) و نسخه‌پچی اتفاق می‌افتد. عواملی همچون زمان مصرف اشتباه، سهل‌انگاری در مصرف، پوتنسی اشتباه، داروهای غیر مجاز، بیمار اشتباه، دوز اضافی، مسیر مصرف اشتباه، شکل دارویی اشتباه و ... به عنوان معیارهای خطاهای در مصرف دارو در نظر گرفته می‌شوند.

خطاهای دارویی رایج‌ترین نوع خطاهای پزشکی به شمار می‌روند که در یک رویکرد استفاده منطقی قابل پیشگیری خواهند بود. تقریباً یک در هر ۱۰۰ خطای دارویی منجر به وقوع عوارض ناخواسته دارویی

می شود که ممکن است بر اثر آن بیمار به شدت آسیب ببیند و یا سبب مرگ بیمار شود. مطالعات تخمین می زنند که در ۲۷-۵٪ موارد داروهایی که برای اطفال مورد استفاده قرار می گیرند حداقل مشمول یک خطای دارویی در یکی از مراحل تجویز (۳۷-۳٪)، توزیع (۵۸-۵٪) و مصرف دارو (۷۵-۷۲٪) می شود.

امروزه تجویز نابجای دارو در کودکان تبدیل به یک مساله جهانی در بهداشت عمومی شده است و تجویز منطقی دارو برای کودکان از چالش برانگیزترین، اما با ارزش ترین مسائل کشورها به شمار می رود. بنابراین جهت دستیابی به رژیم دارویی منطقی در کودکان لازم است تا دانش ما در رابطه با تغییرات فیزیولوژیک کودکان در حال رشد با شناخت ما در رابطه با فارماکولوژی داروها با یکدیگر ادغام شود. برای پرداختن به این دانش های وارد نیاز، این کتاب به بحث در مورد تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با افزایش سن، با تاکید بر اثر این تغییرات بر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها، شرایط بالینی که معمولاً در کودکان دیده می شود، شیوع مشکلات وابسته به دارو در کودکان و راهکارهایی برای کاهش آن ها از طریق ارائه ارزیابی جامع اطفال می پردازد.

در ضمن بدین وسیله مسئولیت خود را از تلاش های نویسندگان همکار و زحمات خانم دکتر فضلی که در ویراست برخی فصولها را بر عهده نمودند اعلام می نمایم. امید است انتشار این گونه کتاب ها زمینه ای جهت ارائه راهکارهایی به متراثر از بیش کیفیت درمان در کودکان باشد.

مقدمه

مراقبت از کودکان یکی از چالش برانگیزترین، اما با ارزش ترین جنبه های حرفه داروسازی است. این بخش از جمعیت میزان قابل توجهی از خدمات درمانی و مراقبت های بهداشتی را در جامعه و بیمارستان ها به خود اختصاص داده اند. اگر چه بسیاری از داروهای موجود در بازار دارویی جهت درمان بیماری های کودکان است، اما تنها کمتر از نیمی از داروهای تایید شده توسط سازمان غذا و دارو¹ (FDA)، قابل مصرف در کودکان هستند.

اطلاعات مربوط به موارد مصرف را یعنی مصرف داروها اغلب براساس کارآزمایی های بالینی به دست می آید که در رابطه با کودکان دو مانع بزرگ برای انجام این گونه مطالعات وجود دارد.

اولین مانع معذوریت های اخلاقی است. بنابراین توان رضایت آگاهانه افراد (کودکان) را برای این بررسی ها جلب نمود.

مانع دوم به طبیعت کودکان باز می گردد که به سرعت در حال رشد و تغییر هستند.

بنابراین اطلاعات کافی در زمینه تفاوت های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک میان کودکان و بالغین و این که چگونه این تفاوت ها بر اثرات درمانی و عوارض جانبی دارو با اثری گذارند در دسترس نمی باشد و در نتیجه زمینه ساز مشکلات قابل توجه در درمان کودکان گردیده است. به سطر ارتقاء توجهات نسبت به دارو درمانی کودکان در این مبحث موارد خاصی از مسائل و ملاحظات مربوط به درمان و خصوصیات کودکان ذکر می گردد.

الف) طب کودکان، به عنوان یک تخصص، جمعیت متنوعی از بیماران را دربر می گیرد. محدوده سنی بیماران شامل نوزادان نارس تا نوجوانان است که از لحاظ وزنی بین ۰/۵ کیلوگرم برای نوزادان نارس تا ۵۰ کیلوگرم برای نوجوانان ۱۶ ساله تغییر می کند.

پاسخ های بالینی به تجویز دارو تحت تاثیر سن تقویمی بیمار و نیز بلوغ نسبی ارگان های هدف قرار دارد. تغییرات عملکرد سیستم های بدن ناشی از افزایش سن می تواند معیارهای تعیین کننده فارماکوکینتیک داروها، طول اثر ترکیب و میزان تداخل دارو - گیرنده را تغییر دهد.

تفاوت‌های وابسته به سن در رابطه با فارماکوکینتیک و شدت اثر دارو بر پایه‌ی دانش موجود در زمینه‌ی فرایند رشد و تغییر قابل پیش‌بینی خواهد بود. در دوران کودکی تغییر در وزن و ساختار بدن و نیز بلوغ اندام‌های دفعی اثر قابل ملاحظه‌ای بر فارماکوکینتیک داروها دارند. مانند آنچه در مورد کلرآمفنیکل و زیدوودین اتفاق می‌افتد. پیش‌بینی اثر رشد و تکامل بر فارماکودینامیک دشوارتر است، زیرا که اطلاعات ما درباره‌ی تاثیر تغییرات وابسته به سن بر گیرنده‌های دارویی بسیار اندک است.

جهت بحث پیرامون تغییراتی که همراه با رشد و نمو ایجاد می‌شود، کودکان را به طور معمول از لحاظ سنی تقسیم‌بندی می‌کنند. این تعاریف یک چارچوب ثابت را جهت تعیین دوز برای کودکان فراهم می‌کند، اما باید این نکته ۱ در نظر داشت که این تقسیم‌بندی قراردادی است و فقط می‌تواند تفاوت‌های میان بیماران را به صورت ساده‌تری بیان کند. گروه کودکان به عنوان بخشی از جمعیت که کمتر از ۱۸ یا ۱۶ (بسته به منطقه متفاوت گزارش شده است) سال سن دارند تعریف می‌شود و خود شامل زیر مجموعه‌های زیر می‌باشد:

- نوزادان نارس (Premature neonate): نوزادان متولد شده قبل از هفته ۳۷ حاملگی
- نوزادان ترم (Term neonate): متولد شده در ۳۷-۴۱ هفته) از روز تولد تا روز ۲۷
- شیرخواران (Infant): سن بین ۲۸ روز تا ۱ سال
- کودکان (Child): سن بین ۱ تا ۱۲ سال
- و نوجوانان (Adolescent): که سن بین ۱۲ تا ۱۶ سال را پوشش می‌دهند.

بنابراین بالغین یا بزرگسالان (Adult) محدوده سنی بالای ۱۸-۱۶ سال را تشکیل می‌دهند.

همانطور که ذکر شد این پنج مرحله‌ی رشدی در کودکان، یک تقسیم‌بندی قراردادی است و الزاماً با دوره‌های تغییرات فیزیولوژیک وسیع در کودکان که بر عملکرد ما، سیستم‌های داروها تاثیر می‌گذارند هم‌زمان نیستند. به عنوان مثال گروه نوزادان نارس به دلیل اثر سن بارداری، بیماری‌های مخصوص نوزادان و حساس بودن اعضا به سمیت داروها متفاوت از سایر گروه‌ها عمل می‌کنند. نوزادان ترم سریعاً در طی چند روز اولیه زندگی متحمل تغییرات فیزیولوژیک در میزان کل آب بدن، عملکرد کلیه و کبد می‌شوند. بلوغ دستگاه عصبی مرکزی^۱ (CNS) به همراه تکامل میلین‌ها در گروه سنی شیرخواران و کودکان نوپا رخ می‌دهد. رشد عضلانی، افزایش وزن، تکامل روانی - حرکتی در مراحل ابتدایی زندگی اتفاق می‌افتد و شروع بلوغ و تکامل جنسی در دوران نوجوانی رخ می‌دهد. البته کودکان با یک الگوی خطی و قابل پیش‌بینی رشد نمی‌کنند، بلکه الگوی رشد به صورت تغییرات انفجارگونه دوره‌ای همراه با تغییرات ناشی از استعداد ژنتیکی، دریافت غذا و محیط همراه است. فراهمی زیستی، فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک، اثربخشی و ایمنی داروها در کودکان در مقایسه با بالغین و همچنین در میان کودکان به سبب وجود تفاوت در سن، عملکرد اعضا و شرایط بیماری تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهند. در طی چند دهه اخیر

پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در زمینه فارماکو کینتیک داروها در کودکان انجام گرفته است که موجب بهینه‌سازی دارودرمانی در کودکان و به حداقل رساندن عوارض جانبی شده است.

ب) از دیگر مسائل نگران‌کننده در دارودرمانی کودکان، تعیین و تشخیص دوز مطلوب داروهاست. فقدان نسبی اطلاعات در زمینه دوز دارویی و پایش آن باعث پیچیده‌تر شدن مراقبت از کودکان می‌شود. دوز و پایش اطلاعات مربوط به موارد مصرف داروهای تایید نشده برای کودکان^۱ اغلب براساس کارآزمایی‌های بالینی و گزارشات موردی منتشر شده در مقالات پزشکی بوده و ممکن است به سهولت در مراجع علمی دارویی در دسترس نباشد. از طرفی ارائه‌دهندگان مراقبت‌های پزشکی باید قادر به ارزیابی مناسب بودن دوز دارویی برای این جمعیت متنوع و ارائه توصیه‌هایی در جهت تنظیم دوز و پایش بیمار باشند و این نیازمند داشتن اطلاعات کافی در زمینه تفاوت‌های فارماکو کینتیک و فارماکودینامیک میان کودکان و بالغین است. این که این تفاوت‌ها چگونه بر اثرات درمانی و عوارض جانبی داروها اثر می‌گذارند، باید توجه داشت که دوز دارویی مورد نیاز در کودکان را نمی‌توان به سادگی و بر اساس وزن بدن و یا سطح بدن بیمار را با استفاده از داده‌های بالغین استخراج نمود. در حقیقت یک چنین روشی در تعیین دوز منجر به تراژدی‌های درمانی شده است که ضرورت فهم اثر رشد بر فارماکو کینتیک و اثر درمانی دارو و نیز لزوم اجرای کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات فارماکولوژیکی دارو در جمعیت کودکان را به تصویر می‌کشد. به طور مثال بروز عوارض از قبیل *phocomelia*^۲ ناشی از مصرف تالیدوماید و *kernicterus*^۳ به سبب درمان با سولفونامیدها و سندرم *Graybaby* (بچه خاکستری) ناشی از مصرف کلرامفنیکل، از این جمله‌اند.

سندرم بچه خاکستری مثالی از خطرهای بالقوه‌ی تعیین دوز دارو در کودکان بر پایه‌ی دوز آن در بالغین به شمار می‌رود. در دهه‌های گذشته، عفونت‌های کریساکتسابی از بیمارستان در نوزادان نارس و ترم با دوز تنظیم شده بالغین بر اساس وزن بدنشان و یا دوزهای بیشتر از دوز پیشنهادی در بالغین درمان می‌شدند تا اینکه در اواخر دهه‌ی ۱۹۵۰ گزارش‌هایی از مرگ بدون ترشح در کودکانی که کلرامفنیکل دریافت می‌کردند ارائه شد. وقوع این مرگ‌ها منجر به انجام کارآزمایی بالینی بالایی کنترل شده در نوزادان زودرس شد. نتایج این کارآزمایی‌ها نشان داد میزان بالای مرگ و میر، ناشی از حینیت درمان با کلرامفنیکل در این گروه سنی محسوب می‌شود. بنابراین، انجام مطالعات فارماکولوژیکی در کودکان در حین فرایند توسعه‌ی دارو می‌تواند از وقوع چنین تراژدی‌های درمانی جلوگیری کند، مانند مطالعه‌ی بالینی که برای زیدوودین به منظور استفاده در نوزادان، شیرخواران و کودکان انجام گرفت. برخلاف کلرامفنیکل، پیش از تجویز گسترده‌ی زیدوودین در نوزادان و شیرخواران متولد شده از مادران آلوده به ویروس HIV،

1. Off-label uses

۲- نوعی اختلال مادرزادی است که با بروز اختلال شدید در اندام‌ها به عنوان مثال کوتاه شدن استخوان‌های بازوها و زواید دیگر و در برخی عدم وجود آن‌ها.

۳- کرنیکتروس یک بیماری عصبی نادر است که در برخی از نوزادان مبتلا به زردی شدید رخ می‌دهد است.

فارماکولوژی و سلامت دارو در جمعیت کودکان به دقت مورد مطالعه قرار گرفت و راهکارهای مربوط به تعیین دوز دارو در این سن خاص مشخص شد. مسئله مهم این بود که میزان انتقال ویروس HIV از مادر به فرزند با تجویز زیدوویدین قبل، در حین و پس از زایمان به طور معنی داری کاهش یافت در حالی که این کودکان تازه متولد شده هیچ گونه عارضه‌ی جانبی قابل ملاحظه‌ای را پس از دریافت این رژیم متحمل نشدند.

به طور خلاصه عدم وجود اطلاعات کافی در رابطه با تعیین دوز دارو در کودکان می‌تواند نتایج زیر را در بر داشته باشد:

- ❖ افزایش ریسک سمیت (مثل آنچه در مورد کلرآمفیکل رخ داد).
- ❖ درمان ناهایق به دلیل تجویز دوز پایین‌تر از مقدار مطلوب.
- ❖ عدم مایل پزشکان به تجویز داروهای جدیدتر و بالقوه کارا تر برای کودکان؛ زیرا پیشنهادی برای تعیین دوز این دارو در کودکان وجود ندارد.

ج) در بهینه‌سازی دارو، درمان کودکان تهیه اشکال دارویی مناسب برای این جمعیت از بیماران نیز باید در نظر گرفته شود. بسیاری از داروهای که طور گسترده جهت درمان نوزادان و کودکان تجویز می‌شوند، به صورت فرم مناسب جهت استفاده در کودکان در دسترس نیستند. بنابراین نیاز به تغییر شکل دارویی (غلظت یا فرمول) فرآورده‌های موجود در بازار خواهد بود. به عنوان مثال، برای نوزادان و کودکانی که نمی‌توانند قرص یا کپسول را بلعند، اشکال دارویی مایع از آمپودارون، کاپتوپریل، امپرازول، و اسپیرنولاکتون در زمان مصرف آماده می‌شود و یا این که اشکال تزریقی آمینوفیلین، متیل پردنیزولون، مورفین، و فنوباریتال به میزان دقیق در دوزهای کوچک و مورد نیاز برای نوزادان رقیق می‌شوند. تغییر اشکال دارویی برای استفاده در کودکان تردیدهایی را در مورد فراهمی ریست، ثبات و سازگاری این داروها ایجاد می‌کند.

در رابطه با فرآورده‌های تزریقی وریدی، به دلیل نیاز به حجم کم مایع و محدودیت‌های دسترسی به سایت‌های داخل وریدی، باید روش‌های خاصی جهت انتقال وریدی دارو در نوزادان و کودکان استفاده شود. تجویز خوراکی دارو در کودکان با سن کم به عنوان وظیفه‌ای دشوار برای پرستاران و والدین به شمار می‌رود. به طور مشابه، حصول اطمینان از پایداری به دارو درمانی در کودکان بیمار، چالش جدیدی را مطرح کرده است.

در دهه‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در مدیریت بالینی بیماری‌های کودکان انجام شده است که در زمینه فارماکو کینتیک مدیون عوامل زیر می‌باشد:

- در دسترس بودن روش‌های حساس و خاص تحلیلی برای اندازه‌گیری داروها و متابولیت‌های آنها در حجم کمی از مایعات بیولوژیک
- آگاهی از اهمیت فارماکو کینتیک بالینی در بهینه‌سازی دارودرمانی

تغییر در قوانین FDA نیز از دیگر موارد موثر در پیشرفت دارودرمانی کودکان می‌باشد. این تغییرات نتیجه‌ی تراژدی‌های درمانی‌ای است که در کودکان رخ داده است. به عنوان مثال مرگ ۱۰۷ کودک به دنبال مصرف سولفونامیدها به دلیل سمیت با اتیلن گلیکول (به عنوان ناقل استفاده می‌شود) در سال ۱۹۳۸ منجر به وضع قانون عملکرد غذایی/دارویی/آرایشی^۱ (FDCA) شد. این قانون بیان می‌کند که نتایج مطالعه‌ای بالغین قابل تعمیم به نوزادان و کودکان نمی‌باشد. در سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۳ قوانین جدیدی که منجر به ثبت دوازده دارو برای مصرف در کودکان بود، وضع شد. در سال ۲۰۰۳ نیز قانون عملکرد تحقیق یکپوخت در کودکان تصویب شد که به موجب آن تمام شرکت‌های دارویی بایستی برای موارد تازه ارائه شده از قبیل مواد فعال، دستورهای دارویی، اشکال دارویی، رژیم‌های دارویی و راه‌های تجویز ارزیابی‌های لازم را در جمعیت کودکان انجام دهند. هدف این قوانین اطمینان از وجود اطلاعات مناسب و کارآمد در زمینه‌ی تعیین دوز دارو در کودکان برای تمام فراورده‌های دارویی است که در این جمعیت کاربرد دارند. در این مجموعه بر اساس منابع معتبر در زمینه دارودرمانی بالینی به مجموعه‌ای از اصول مهم دارودرمانی کودکان در بیماری‌های مختلف اشاره خواهیم کرد.

نتیجه‌گیری نهایی

- ❖ کودکان فقط "بزرگسالان کوچک‌تر" و فقدان اطلاعات در مورد تفاوت‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک آنها با بزرگسالان منجر به وقوع موقعیتهای خطر در بحث مراقبت از کودکان شده است.
- ❖ تفاوت‌های موجود در فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروها در کودکان، انتخاب دوز دارو، شکل دارویی مورد استفاده و فاصله تجویز دوز را تحت تأثیر قرار می‌دهد.
- ❖ کودکان نسبت به بزرگسالان در معرض خطر بیشتری برای عوارض دارویی هستند، که حاصل نیاز به محاسبه دوز دارو و تغییر فرمولاسیون دارو است.