

حديثي الولادة Neonates والرضع Infants والأطفال Children

1. مقدمة Introduction

استطاع الطب الحديث في الفترة الراهنة أن ينقذ الأطفال حديثي الولادة من الموت بفضل استخدام التقنيات الطبية الحديثة.

□ فترة الحمل الطبيعي عند الإنسان هي 37-42 أسبوع

تم تقسيم المراحل التي يمر فيها الإنسان خلال دورة حياته إلى عدة مراحل (Life Stages):

- ◀ حديثي الولادة (Neonates): وتمتد من الولادة وحتى عمر 1 شهر
- ◀ الرضع (Infants): وتمتد من عمر 1 شهر وحتى عمر 1 سنة
- ◀ الأطفال (Children): وتمتد من عمر 1 سنة وحتى عمر 12 سنة
- ◀ سن المراهقة (Adolescent): وتمتد من عمر 12 سنة وحتى عمر 18/16 سنة
- ◀ البالغين (Adults): وتمتد من عمر 18/16 سنة وحتى 65 سنة
- ◀ كبار السن (Elderly people, Geriatrics): وتمتد من عمر 65 سنة وحتى نهاية الحياة
- ◀ مرحلة الطفل الخديج (Preterm infant) وهو طفل ولد قبل اكتمال فترة الحمل الطبيعية أي ولد قبل انتهاء الأسبوع 37 من الحمل

□ بشكل عام، كل مولود يولد قبل الأسبوع 32 من الحمل يكون عرضة وبشكل كبير للموت أو تطور عاهة لديه.

□ يمكن أن يبقى الأطفال الخدج على قيد الحياة في حال كان عدد أسابيع الحمل لا يقل عن 23-24 أسبوع.

□ يحتاج الأطفال المولودون قبل الأسبوع 32 من الحمل إلى البقاء في قسم العناية المركزة الخاص بهم في المشفى ويمكن نقلهم إلى المنزل بعد إتمام 35-40 أسبوع (تحتسب ابتداء من أول الحمل) عندما يصبحون قادرين على الرضاعة.

□ مصير حياة الطفل وتطوره تعتمد على عاملين اثنين:

1- مرحلة الحمل التي حدثت فيها الولادة

2- وزن الطفل عند الولادة (طبيعي أكثر من 2.5 كغ، منخفض الوزن (LBW) أقل من 2.5 كغ، وزن منخفض جدا (VLBW) أقل من 1.5 كغ)

□ من الناحية العملية، مصير حياة الطفل الوليد وتطوره يعتمد بشكل رئيسي على مرحلة الحمل التي تحدث فيها الولادة أكثر من تأثير وزن الطفل عند الولادة.

2. الأدوية و حديثي الولادة (Drugs and Neonates)

□ نظريا: تمتد الفترة التي يعتبر فيها الطفل حديث الولادة (Neonate) من لحظة الولادة وحتى اليوم الـ 28 من العمر (مرحلة التطور الحرجة)

□ عمليا: يجب معاملة الأطفال كحديثي ولادة حتى الشهر الرابع من عمره والتي خلالها ربما يتضاعف وزنه 3 مرات بالإضافة إلى حدوث تغير كبير في الاستقلاب و فيزيولوجية الجسم عنده.

3. أهم الأمراض والاضطرابات الشائعة عند حديثي الولادة وأسس تدبيرها

1.3. متلازمة صعوبة التنفس (Respiratory Distress Syndrome, RDS)

□ هذه المتلازمة هي الأكثر شيوعا عند حديثي الولادة الخدج وتسمى أحيانا متلازمة الغشاء التنفسي الزجاجي

□ هذه الحالة نادرة الحدوث عند حديثي الولادة المولودين في الوقت الطبيعي أو بقرب موعد الولادة الطبيعي

□ السبب الرئيسي لهذه المتلازمة هو شح السوائل الجنينية خلال فترة الحمل التي تسبق الولادة

□ سريريا: هذه المتلازمة تتظاهر بصعوبة واضحة بالتنفس، انحسار الأضلاع، توسع الأنف، تسرع التنفس، وتتطلب المعالجة بإعطاء الأوكسجين للمولود مباشرة بعد الولادة

□ حالة المريض تسوء بشكل واضح خلال أول يومين لتصل ذروتها ثم تتحسن تدريجيا.

□ المعالجة:

- الأم: إعطاء الستر ونيدات القشرية للأم عند اكتشاف احتمالية حدوث الولادة المبكرة لدعم تطور ونضج الرئتين عند المواليد الخدج عند توقع الولادة المبكرة (الأفضل استخدام البييتاميتازون وليس البرينديزولون لأنه يستقلب في المشيمة) وذلك بإعطاء أربع جرعات فموية (6 ملغ) من البييتاميتازون كل 12 ساعة أو جرعتان (الجرعة 12 ملغ) تعطى كل 24 ساعة.

- الوليد: وإعطاء خافضات التوتر السطحي (فسفوليبيدات من مصدر حيواني أو صناعي) عند طرق الاستنشاق للطفل بعد الولادة مباشرة.

هذه المعالجة أدت إلى تحسن حالة حديثي الولادة وانخفاض معدلات الوفيات بمقدار 40%.

□ حالات خاصة:

- ✓ حديثي الولادة الذين يولدون بعد فترة حمل دامت 32-34 أسبوع من الحمل ربما لا يحتاج أكثر من إعطاء الأوكسجين الإضافي
- ✓ المولود الذي يولد في وقت قبل 32 أسبوع، أو عندما تكون حالته سيئة ربما يحتاج:
- إلى قليل من المساعدة الميكانيكية (أما ضغط هوائي إيجابي مستمر عبر الفتحات الانفية أو تهوية اصطناعية بشكل كامل عبر أنبوب يخترق القصبات الهوائية).
- إلى تراكيز عالية من الأوكسجين حتى مئة بالمئة ولعدة أيام (الأثار الجانبية المحتملة للمعالجة بالأوكسجين هو احتمال تسببه في ظهور خلل تنسج رئوي قصبي، أو اعتلال شبكية العين).

2.3. إضطراب تشكل قناة بين الشرايين (Patent Ductus Arteriosus, PDA)

- يمكن أن تواجهنا هذه المشكلة عند الأطفال الخدج في طور الشفاء من (RSD)
- سريريا: غالباً ما تتظاهر كإضطراب تنفسي ثانوي أو اضطراب في التهوية يؤدي إلى زيادة طلب الأوكسجين وتسرع واضطراب القلب
- فيزيولوجياً: في طور الشفاء من (RSD) يمكن أن تنفتح قناة بين الشريان الأبهر والشريان الرئوي تسمح بعبور الدم من الأبهر إلى الشريان الرئوي الذي يؤدي إلى انخفاض في التوتر الشرياني في مستوى الشريان الرئوي وتأذي الرئتين وانخفاض وظيفتهما وتسرع القلب بسبب نقص الأكسجة.
- إحصائياً: وجد أن حوالي (1/3) الأطفال بأوزان أقل من 1 كغ ستتطور لديهم علامات اضطراب (PDA)
- المعالجة:
- تدخل جراحي أو
- معالجة دوائية بالإندوميثاسين: عادة يعطى الأندوميثاسين (IV) وريدياً بجرعة 0.1 ملغ/كغ يومياً لمدة 6 أيام
- ويمكن أن تترافق المعالجة الدوائية ببعض التأثيرات الجانبية الخطيرة مثل حدوث فشل كلوي ونزيف هضمي أو انثقاب في الأمعاء وهي تتعلق بالجرعة

3.3. الإنتانات الجرثومية والفطرية

□ البكتريا الأكثر شيوعاً المسببة للإنتانات عند حديثي الولادة:

- المكورات العنقودية الحالة للدم من نمط بيتا
- الجراثيم سالبة الغرام خاصة الإيشريشة القولونية (خاصة أول يومين أو ثلاثة بعد الولادة).
- المكورات العنقودية الذهبية من أكثر العوامل الممرضة المسببة للإنتانات عند حديثي الولادة بشكل عام.
- الفطريات: المبيضات البيض (Candida Albicans) تسبب إنتانات جلدية وجهازية (خاصة بعد استخدام مطول لصادات حيوية واسعة الطيف).

□ المعالجة:

■ الإنتانات الجرثومية:

- إعطاء الصادات الحيوية الملائمة.
- المعالجة الأولية: بنسلين G + الأمينوغلوكوزيدات: لكي تكون المعالجة واسعة الطيف. ويمكن أن يوقف العلاج بعد (4-8) ساعة عندما نتأكد من سلبية الزرع الجرثومي.

- السيفالوسبورينات (مثل سفوتاكسيم وسيفتازيديم) صادات حيوية جيدة لعلاج الإنتانات التي تصيب حديثي الولادة لأسباب عديدة أهمها سميتها المنخفضة عندما تشارك مع الأمينوغلوكوزيدات ومشعرها العلاجي الكبير ولكن لها سيئة ألا وهي طيفها الواسع الذي يؤدي إلى نمو الفطريات وظهور مقاومة جرثومية.

الإنتانات الفطرية: إعطاء معلق النستاتين فموي أو تطبيقه مستحضراته الجلدية موضعياً.

4.3. النزف الدموي الناتج عن نقص فيتامين K

□ بشكل عام الإضطرابات النزفية نادرة عند حديثي الولادة

- وهي ناتجة عن نقص فيتامين K و تؤثر فقط على الأطفال الذين يعتمدون على حليب الأم في الإرضاع لأنهم يحصلون على كميات قليلة من فيتامين K في حليب الأم، أما الأطفال الذي يعتمدون على حليب صناعي في غذائهم فإنهم يحصلون على قدر كافي من فيتامين K

□ في بعض الحالات قد تسبب الموت أو العجز عندما يترافق مع نزف داخل الدماغ

□ المعالجة:

- إعطاء فيتامين K بأحد الطرق التالية:

- فمويًا

- عضليًا (1 ملغ) ولكن هذا الطريق غير مفضل!

وذلك لأن الكتلة العضلية تكون صغيرة عند الأطفال حديثي الولادة (وخصوصًا الخدج) كما أنه هناك بنى أخرى يمكن أن تتضرر مثل العصب الوركي حتى وهناك أدلة تربط بين حقن فيتامين K عضليًا والسرطان في مرحلة الطفولة.

5.3. توقف التنفس Apnoea

□ يمكن أن يحدث توقف مؤقت للتنفس عند الأطفال والبالغين لسبب ما ولكن عند حديثي الولادة بشكل خاص هناك إمكانية لتطول مدة الانقطاع أكثر من 20 ثانية والذي يمكن أن يترافق مع انخفاض ملحوظ في أكسجة الدم وانخفاض عدد ضربات القلب Bradycardia.

□ العلاج ضروري جداً وذلك لمنع التأثيرات المهددة للحياة وأذية الدماغ والهدف الرئيسي من المعالجة هو تخفيض تواتر وشدة هذه الأعراض.

□ المعالجة:

- إعطاء تيار هوائي إيجابي الضغط عبر الأنف أو التنبيب وإعطاء الأوكسجين.

- استخدام المحفزات التنفسية مثل Methylxanthines (الكافئين، الثيوفيللين، الأمينوفيللين) أو Doxapram (ويستخدم كعامل مساعد)

□ معظم الأطباء يتوقعون عن إعطاء المحفزات التنفسية عندما يصبح عمر حديث الولادة 34 أسبوع.

6.3. نوبات الصرع Seizures

□ يمكن أن يكون منشأ النوبات عصبياً عندما تكون مترافقة مع فقدان الوعي

□ المعالجة ضرورية للسيطرة على النوبات الحادة التي لا تستجيب بسرعة أو المعالجة المديدة لمنع حدوث النوبة المفاجئة

□ المعالجة:

- الفينوباربيتال: الدواء الأفضل لحديثي الولادة، أو

- الفينيتوين: يستخدم غالباً عندما تكون النوبات خارجة عن السيطرة بعد جرعتين من الفينوباربيتال ولكنه لا يستخدم بشكل مديد بسبب نفاذته العلاجية الضيقة.

- **الديازيبام:** يستخدم أحياناً وريدياً أو عبر المستقيم لكنه غير مفضل (يسبب تغير في حرارة الجسم، تثبيط غير متوقع للتنفس، له تأثير منوم).
- **الميدازولام:** بشكل تسريب وريدي.
- المعالجة المديدة تكون باستخدام الفينوباربيتال ولكن بعد الشهر الأول من الولادة يصبح ال carbamazepine أو sodium valproate مناسبين أكثر

4. الحرائك الدوائية عند حديثي الولادة Pharmacokinetics in Neonates

من أجل تقديم المعالجة الدوائية المناسبة والمثالية لحديثي الولادة لابد من فهم ومعرفة التغيرات التي تطرأ على الحرائك الدوائية (إمتصاص، توزع، إخراج (إستقلاب وإفراغ) الدواء) عندهم بالمقارنة مع حركية الدواء عند البالغين.

1.4. الامتصاص Absorption

- تعتبر المشيمة placenta هي الطريق الأساسي لامتصاص الأدوية وانتقالها إلى الجنين
- تنتقل الأدوية من دم الأم إلى دم الجنين وعندما يولد الطفل فإنه سيحتفظ بهذا الدواء
- أمثلة هامة عن أدوية تؤثر في الأجنة بعد الولادة: Opiates (الأفيونيات) التي تعطى لتسكين الألم، حاصرات بيتا التي تعطى للحوامل من أجل تدبير فرط ضغط الدم والبنزوديازيبينات benzodiazepines.
- يتم أحياناً إعطاء الأم الدواء لعلاج جنينها وليس لعلاجها هي؛ مثال إعطاء الستيرويدات القشرية corticosteroids لتحريض نضج رئات الأجنة في حال توقع حدوث ولادة مبكرة. ويعتبر البيتاميثازون betamethsone هو الخيار العلاجي الأول لأن البريدنيزولون prednisolone يتم استقلابه في المشيمة ولا يصل للجنين.

1.1.4. طرق الإعطاء المختلفة:

- لا يعتبر الطريق الهضمي طريقاً فعالاً عند الأجنة حيث يتأخر لديهم الإفراغ المعدي أو الإفراغ المعدي يكون غير فعال لديهم. لذلك تُعطى معظم الأدوية بالطريق الوريدي للتأكد من الوصول إلى توافر حيوي عالي.
- يمكن إعطاء بعض الأدوية مثل paraldehyde، diazepam، لعلاج النوبات الصرعية والباراسيتامول (كمسكن للألم) بطريق المستقيم.
- يمكن استخدام طريق الرغامى في حال ضرورة إعطاء عوامل فعالة على السطح surfactants أو الأدرينالين من أجل الإنعاش resuscitation.

كما يمكن استخدام **الطريق الشدقي buccal route** من أجل تطبيق glucose gel في حال انخفاض سكر الدم hypoglycaemia.

عندما يولد الطفل في الأسبوع 28 يكون الجلد رقيقاً ونفوذاً ويفقد الماء كما يفقد العديد من المواد الأخرى. يعتبر ذلك مؤذياً في حال التماس لفترة طويلة مع الكحول مثلاً كما هو الحال مع محلول chlorhexidine (الذي يحوي الكحول) مما قد يسبب حرق كيميائي شديد وتسمم كحولي جهازي

يتم تجنب **الطريق العضلي** عند حديثي الولادة بسبب حجم العضلة الصغير لديهم ويُستثنى من ذلك فيتامين K و-Naloxone.

2.4. التوزع (Distribution):

تتوزع الأدوية في جسد حديثي الولادة اعتماداً على انحلالية هذه المواد في الدهون أو في الماء؛ الفرق الأساسي هو أن كمية الماء في جسم حديث الولادة تتعلق بوزن الجسم لا بمساحة سطح الجسم وقد يشكل ذلك مشكلة في التنبؤ بسلوك الأدوية المحبة للماء مثل الجنتاميسين gentamicin

□ **تختلف نسبة الشحوم النسيج الشحمي بشكل كبير بين الأطفال** فمثلاً هناك أطفال يعانون من بطء النمو داخل الرحم، هؤلاء يكون النسيج الدهني لديهم قليل على عكس الطفل المولود من أم لديها مرض سكري والذي ربما يعاني من وجود طبقة دهنية كبيرة وهذا يؤثر أكثر على احتباس الأدوية المنحلة بالدهون.

□ **كمية الألبومين** المتوفرة في دم المولود تتعلق بفترة الحمل التي تحدث فيها الولادة و تؤثر على مدى ارتباط الدواء ببروتينات البلازما. فمثلاً تركيز الألبومين في دم الجنين قبل 12 أسبوع من موعد الولادة هو فقط ثلث مستوياته عند الشخص البالغ ويزداد مع تقدم عمر الجنين.

3.4. الاستقلاب Metabolism

□ **لا يوجد إختلاف كبير في آليات استقلاب الدواء** عند حديثي الولادة عما هو عليه عند الأطفال والبالغين مثل hydroxylation التأكسد oxidation والاقتران بالسلفات وحمض الغلوكورنيك.

□ **يتميز حديثي الولادة بعدم اكتمال الوظيفة الكبدية** وهذا ينتج عنه إطراح بطيء لمعظم الأدوية حيث يكون مدى وكفاءة العمليات الإستقلابية منخفضة وغير مكتملة

□ **تكون نسبة البيلروبين الحر غير المرتبط كبيرة نسبياً** عند حديثي الولادة وهذا يتنافس مع الأدوية على مواقع الارتباط على البروتينات في البلازما وربما يؤثر ذلك سلباً على استقلاب الأدوية طالما بقي فرط البيلروبين الحر في الدم موجوداً.

4.4. التخلص من الدواء Elimination

- تكون الوظائف الكلوية والكبدية غير ناضجة عند حديثي الولادة الأمر الذي سيسبب إبطاءً بطيئاً.
- قد لا يكون ذلك شيء سلبي دوماً؛ مثل الفينوباريتال Phenobarbital الذي يُعطى بجرعة هجومية 20 ملغ/كغ سيبقى في الدوران لعدة أيام ضمن المجال العلاجي ولا حاجة لأخذ جرعات تالية
- يجب أن يُعطى كل من الجنتاميسين والفانكوميسين (أدوية ذات نافذة علاجية ضيقة) بتكرار أقل بالمقارنة مع الأطفال وكبار السن لتجنب الوصول إلى المستويات السامة
- تعتبر الأفيونيات opiates (مثل pethidine و diamorphine) من أكثر الأدوية المستخدمة لعلاج التنشيط التنفسي respiratory depression؛ ويُستخدم النالوكسون naloxone عادةً لعلاج هذا التنشيط بشكل مستحضر خاص لحديثي الولادة بتركيز 20 ميكروغرام/مل. تمتلك الأفيونيات سابقة الذكر ومستقلباتها نصف عمر طويل بينما يطرح النالوكسون بشكل سريع جداً. لذلك يمكن إعطاء النالوكسون بشكل عضلي (400 ميكروغرام/مل) لضمان بقاءه لفترة طويلة في الجسم.

حالة سريرية Clinical Case 1

تمت ولادة طفل في الأسبوع 28 من الحمل، لم يكن هناك وقت لإعطاء الأم الستيرويدات عند وصولها لقسم الولادة. احتاج الطفل تهوية ventilation وتنبيب intubation عندما كان عمره 10 دقائق، لم يتم قياس وزنه لكن أعطي فيتامين K. فيما بعد تم وزنه وتبين أنه 1270 غرام ووضع في حاضنة، وتم تنبيهه وإعطاء العوامل الفعالة على السطح surfactants. تم إجراء سحب دم من أجل عمل زرع وقياس قيم الدم الطبيعية وتم وصف المضادات الحيوية. أكدت الصورة الشعاعية radiograph تشخيص RDS.

السؤال (1): أي مضاد حيوي يُعتبر مبدئياً مفيداً بالنسبة لهذا الطفل؟

بعد يومين احتاج الطفل تهوية متوسطة واستمر الأطباء بإعطائه المضادات الحيوية كما تم إعطائه جرعة ثانية من surfactant بعد 12 ساعة من الجرعة الأولى. تم إعطاء هذا الطفل التغذية الحنقنية اعتباراً من اليوم الثاني. في اليوم الثالث تم إجراء إطعام الطفل بالحليب (تنبيب إلى داخل المعدة). تم إجراء الزرع وقد كان الزرع سلبي، فقام الأطباء بإيقاف إعطاء المضادات الحيوية في اليوم الرابع. تبين في اليوم الخامس أن الطفل وضعه غير جيد مع زيادة حاجته للأكسجين، التنفس سريع والتروية المحيطية ضعيفة، مع حدوث ضخامة في الكبد، النبض طبيعي ويمكن جسسه بسهولة

السؤال (2): أي مضاد حيوي مناسب للطفل في اليوم الخامس؟

السؤال (3): كيف يمكن علاج فشل القلب و PDA (patent arterial duct leading to heart failure)

بعد العلاج أصبح وضع الطفل أفضل. نتيجة الزرع سلبية. تم إيقاف المضادات الحيوية. وتم إغلاق القناة. بعمر الأسبوعين بدأت تظهر عند حديث الولادة نوبات متكررة من بطء القلب bradycardia (أقل من 60 ضربة في الدقيقة) متبوعة بفترات انقطاع النفس (على فترة 20 ثانية). بين النوبات يعتقد المرء أن الطفل صحيح وبين فحص الهيماتوكريت والصوديوم نسباً طبيعية في جيمه.

السؤال (4): بعمر 2 أسبوع، ما هو الدواء المناسب لعلاج apnoea و bradycardia، وما هي مدة التأثير المقترحة.

الجواب (1): يتم عادة إعطاء مضادات حيوية قبل ظهور نتيجة الزرع بحيث تغطي أكبر طيف ممكن من الجراثيم blind antibiotic cover

يتم عادةً إعطاء الجنتاميسين والبنيسيلين لتغطية streptococci and Gram negative microorganisms وهي من أكثر العوامل الممرضة التي تصيب هذه الفئة العمرية.

البنيسيلين: الجرعة هي 30 ملغ/كغ كل 12 ساعة

الجنتاميسين: 2.5 ملغ/كغ كل 12 ساعة أو يمكن استخدام سيفالوسبورين من الجيل الثالث cefotaxime. في حال كان الزرع سلبي بعد 48 ساعة يجب إيقاف إعطاء هذه المضادات الحيوية في حال لم يكن هناك ضرورة أخرى لها.

الجواب (2): في اليوم الخامس يجب اختيار المضادات الحيوية ضد عوامل ممرضة شائعة مثل Saureus.

الخيار الأفضل هو flucloxacillin في حال عدم الخوف من حدوث MRSA، أو الفانكوميسين في حال الخوف من حدوثه.

الجرعة البدئية للفانكوميسين: 15 ملغ/كغ كل 12 ساعة ويمكن إضافة عامل آخر له فعالية ضد الجراثيم إيجابية الغرام مثل الجنتاميسين، أو يمكن إعطاء السيفالوسبورين من الجيل الثالث

الجواب (3): لعلاج PDA يمكن إعطاء جرعة منخفضة من indomethacin (100 ميكروغرام/كغ) لحديثي الولادة فوق 6 أيام لتقليل من التأثيرات الضائرة

يعتبر furosemide الخيار العلاجي الأول (1 ملغ/كغ) في حال الفشل القلبي الحاد acute heart failure.

الجواب (4): الكافيين له فعالية الثيوفيللين لكنه أكثر أماناً لعلاج apnoea للخدج. يجب تجنب الثيوفيللين. يتحول الثيوفيللين في الكبد إلى كافيين (methylation) ويتميز بمجال علاجي ضيق كما ويحتاج رصداً علاجياً

يعطى الكافيين بجرعة 20 ملغ/كغ مع جرعة صيانة 5 ملغ/كغ/يوم ويمكن زيادتها إلى 10 ملغ/كغ في حال الضرورة.

من المفترض أن ينقص توتر حدوث نوبات انقطاع النفس وبطء القلب. نستمر بالعلاج إلى أن يصبح عمر الطفل 34 أسبوع (من بدء الحمل) حيث يجب أن يكون تنفسه قد تطور بالمقدار الكافي.

حالة سريرية (2) Clinical Case

تمت ولادة طفلة في الأسبوع 25 من الحمل، وتمت تهويته لمدة 5 أيام، تم نزع الأنبوب وكانت حاجتها للأكسجين 30%، الطفلة تنمو بشكل جيد ويُقد إليها الحليب فقط.

بإجراء x-ray لصدرها تبين حدوث typical chronic lung disease. في أحد الصباحات كانت حاجة الطفلة للأكسجين 45% وكان لديها زيادة وزن كبيرة ولديها وذمة في كل مكان.

السؤال (1): ماذا تقترح هذه الأعراض؟

بعد إجراء تقييم دقيق، تم إعطاء الطفلة جرعة فموية من الفوروسيميد 1 ملغ/كغ وتراجعت الوذمة بعدها وانخفض وزنها نتيجة لذلك وعادت حاجتها للأكسجين لتتخفض إلى 30%

السؤال (2): ما هي مضار استخدام الفوروسيميد بشكل متكرر في هذه الحالة؟

تم وصف مدر ثيازيدي والسبيرونولاك톤، بعد 4 أيام تالية أظهر فحص الدم تركيز الصوديوم 125 ميليمول/لتر

السؤال (3): ما هو الخيار الذي يجب أن يأخذه الفريق الطبي؟

الجواب (1): تقترح الأعراض حدوث فشل قلب heart failure، ضخامة الكبد وسرعة القلب تشير إلى حدوث فشل بطيني أيمن وأيسر left and right ventricular failure

الجواب (2): يسبب العلاج المتكرر بالفوروسيميد hypercalciuria (فرط كالسيوم البول) وزيادة فقد الصوديوم والبوتاسيوم. يمكن أن يسبب زيادة الكالسيوم في البول كلاس كلوي nephrocalcinosis ويمكن في هذه الحالة الجمع مابين الثيازيديات والسبيرونولاك톤

الجواب (3): الصوديوم منخفض (المجال الطبيعي 130-140 ميلي مول/لتر) أقل من البالغين والأطفال ويعود سبب ذلك إلى المدر

الخيار الاستمرار بإعطاء المدرات مع إعطاء مكملات الصوديوم أو إيقاف المدرات ومراقبة عودة حدوث فشل القلب

الأطفال Paediatrics

1. مقدمة Introduction

- لا يمكن اعتبار الأطفال بالغين صغار
- لا بد من الانتباه إلى بعض المعايير مثل العمر، الوزن، مساحة سطح الجسم لحساب الجرعة
- يمكن للوزن ومساحة سطح الجسم أن يتغيرا بشكل سريع مع الزمن
- التغيرات الحاصلة في الحرائك الدوائية هامة ومن الضروري أخذها بعين الاعتبار عند اختيار النظام العلاجي dosage regimen
- لا يمكن اعتبار كل الأدوية مناسبة للأطفال

□ مرحلة الطفولة:

- مرحلة الرضيع: 1- 12 شهر (مرحلة النمو و التطور السريع)
 - الطفل: 1- 12 سنة (مرحلة النمو والتطور المتدرج)
 - المراهقة: 12- 18 سنة (مرحلة البلوغ والنضوج السريع للوصول إلى مرحلة البالغين)
- النمو والتطور السريع يؤدي إلى اختلافات الحرائك الدوائية باختلاف عمر الطفل، هذا بدوره يؤدي إلى اختلاف في جرعة الدواء المستخدم والشكل الصيدلاني والاستجابة العلاجية والتأثيرات الجانبية، ولذلك يجب مراقبة الطفل بشكل دوري ومنتظم، وتلعب عيادات طب الأطفال دوراً هاماً في المراقبة والتشخيص والتدخل عند وجود خلل ما لتصحيحه.
- خلال هذه المرحلة من العمر، يجب إعطاء اللقاحات المطلوبة للوقاية من الأمراض السارية والمهددة للحياة.

□ في الواقع، عدد الأدوية المصرح باستخدامها عند الأطفال والمحضرة بشكل صيدلاني مناسب لهم محدود نسبياً وذلك بسبب عدد توفر دراسات كافية للتحقق من أمان وفعالية استخدام كثير من الأدوية المستخدمة عند البالغين لاستخدامها عند الأطفال.

□ تتميز فترة الطفولة childhood وفترة الرضاعة infancy بسرعة النمو والتطور

□ على عكس البالغين فإن الأطفال لم تجر عليهم دراسات كافية، كما أن عدد الأشكال الصيدلانية المرخصة قليل

□ يمكن تقسيم فترة الطفولة الى:

Neonate: the first 4 weeks of life

Infant: from 4 weeks to 1 year

Child: from 1 year to 12 years

□ بالنسبة إلى اختيار الجرعات الدوائية، فيعتبر الأطفال فوق 12 سنة بالغين؛ وهذا غير مناسب في كثير من الأحيان حيث لا يكون العديد من الأطفال فوق ال 12 سنة قد وصلوا إلى مرحلة البلوغ ولم يصلوا الى طول البالغين وأوزانهم.

2. الحرائك الدوائية في فترة الطفولة **Pharmacokinetics in Childhood**:

❖ **الإعطاء عبر الفم peroral administration** تكتمل عملية الإفراغ المعدي بعد بلوغ الرضيع 6 أشهر، كما أن امتصاص الادوية أبطأ بالمقارنة مع أطفال أكبر.

❖ **الإعطاء العضلي intramuscular administration**: تمتص الادوية المطبقة عضلياً عند الاطفال بشكل أسرع بالمقارنة مع حديثي الولادة بسبب زيادة التروية العضلية لكنها مؤلمة جداً للأطفال ومن الأفضل تجنبها في حال توفر الطريق البديل

❖ **التطبيق الموضعي topical administration**: مثل لصاقات الفنتانيل fentanyl patches، يتميز الامتصاص بانه أسرع بكثير عند حديثي الولادة والرضع مقارنة مع البالغين، ويتعلق هذا الامتصاص بثخانة الطبقة المتقرنة stratum corneum وترطيب الجلد skin hydration وقد يؤدي ذلك الى حدوث

ADR

❖ **التطبيق العيني ocular administration:** يؤدي هذا التطبيق إلى امتصاص كمية هامة من المادة الدوائية جهازياً، فمثلاً إن تطبيق الفيل إفرين للأطفال كقطرة عينية يؤدي إلى حدوث نوبة فرط ضغط عند الأطفال.

❖ **الإعطاء المستقيمي rectal administration:** يتميز هذا الطريق باختلاف بدء التأثير بين المستحضرات. من ناحية أخرى يتم امتصاص بعض المركبات بشكل سريع جداً عند إعطائها بهذا الطريق (يمكن مثلاً إعطاء محلول الديازيبام في المستقيم في حال إصابة الطفل بنوبة صرع)

❖ **الامتصاص الشدقي buccal absorption:** مثل أقراص مص تحوي الفنتانيل fentanyl (غير مرخصة للأطفال)، الميدازولام midazolam لعلاج النوبات الحادة

❖ **الامتصاص داخل الأنف intranasal absorption:** يتم تطبيق الأدوية داخل الأنف إما لإحداث تأثير موضعي مثل مقلدات الودي أو تأثيرات جهازية مثل desmopressin لعلاج diabetes insipidus، الميدازولام لعلاج القلق عند الأطفال ولعلاج النوبات عند الأطفال، الفنتانيل لتسكين الألم. قد يفيد تقطير محلول الديامورفين diamorphine في الأنف (أفضل من المورفين الفموي أو العضلي)

مع الانتباه الى امكانية حدوث امتصاص جهازى لبعض الأدوية المطبقة داخل الأنف مثل السيرونيديات القشرية corticosteroids المستخدمة لعلاج التهاب الأنف التحسسي الأمر الذي يؤدي إلى تثبيط النمو growth suppression

❖ **الامتصاص عبر الطريق الاستنشاقي inhalation absorption:** يستخدم لعلاج الربو، وهناك أنسولين استنشاقي لعلاج السكري من النمط الأول والثاني. السيرونيديات القشرية قد تمتص جهازياً مما قد يؤدي إلى تثبيط قشر الكظر

2.2. التوزيع Distribution

هناك عدة عوامل تؤثر في توزيع الأدوية في الجسم مثل التروية perfusion، تركيب الجسم body composition، خصائص الارتباط مع النسيج ومدى الارتباط مع بروتينات البلازما يزداد مع العمر كل من:

- النسبة المئوية لوزن الجسم الكلي percentage of total body weight
- الماء الكلي total body water
- والسوائل خارج الخلوية extracellular fluids

لذلك بالنسبة لبعض الأدوية مثل الأمينوغليكوزيدات aminoglycosides فسنحتاج لجرعات أعلى (ملغ/كغ) عند حديثي الولادة بالمقارنة مع الأطفال الأكبر للحصول على نفس التراكيز البلازمية

3.2. الارتباط مع البروتينات Protein Binding

تكون عند الرضع نسبة الغلوبولينات globulines والألبومين albumin منخفضة وبالتالي يكون الارتباط مع بروتينات البلازما أقل

في السنة الثالثة من العمر يصبح هذا الارتباط مشابه للبالغين بالنسبة للأدوية الحمضية بينما لا يشاهد ذلك بالنسبة للأدوية التي هي أسس ضعيفة (7-12 سنة) لكن الأهمية السريرية لذلك ليست كبيرة. الأهم من ذلك تأثير الحالة المرضية مثل الخلل الكلوي renal impairment على الارتباط مع بروتينات البلازما

4.2. استقلاب الأدوية Drug Metabolism

تغيب الأنظمة الإنزيمية enzyme systems المسؤولة عن استقلاب الدواء عند الأطفال أو تكون موجودة بنسبة منخفضة (لا تتضج كل الأنظمة الإنزيمية بنفس الوقت) تزداد بعدها السرعات الاستقلابية بشكل كبير.

9-1 سنوات تكون التصفية الاستقلابية أكبر من البالغين. مثال الثيوفيللين، الفنتولين، والكاربامازيبين لذلك تكون جرعة الأطفال أكبر (ملغ/كغ)

Theophylline dosage in children > 1 year	
Age	Dosage (mg/kg/day)
1-9	24
9-12	20
12-16	18
adult	13

ملاحظة: الباراسيتامول أقل سمية عند الأطفال مقارنةً مع البالغين

يتم استقلاب الباراسيتامول 70% بواسطة glucoronidation بينما عند حديثي الولادة فهناك نقص في هذا الطريق الاستقلابي، الاستقلاب هو أقل من 20% بهذا الطريق ويزداد بالمقابل الاستقلاب بالطريق sulphate conjugation.

5.2. الإفراغ الكلوي Renal Excretion

تحت عمر 3-6 أشهر تكون سرعة الترشيح الكبيبي glomerular filtration rate أقل من البالغين بسبب زيادة انخفاض عود الامتصاص الأنبوبي tubular reabsorption حيث تنضج وظيفة الأنبوب بعد عملية الترشيح filtration. وتنضج هذه الوظيفة في عمر 6-8 أشهر، أما بعمر 8 أشهر وفوق يكون الإفراغ الكلوي مشابهاً لما هو عليه عند البالغين.

	Plasma Half-Life
Small premature infants weighing less than 1.5 kg	11.5 h
Small premature infants weighing 1.5 – 2 kg	8 h
Infants and large premature infants less than 1 week	5.5 h
Infants 1 week – 6 months	3-3.5 h
Infants more than 6 months to adulthood	2-3 h

Other Factors

تؤثر الحالات المرضية في سرعة تصفية بعض المواد الدوائية:

cystic fibrosis: تزداد تصفية بعض الصادات مثل البنسلينات والأمينوغلوكوزيدات

nephrotic syndrome: زيادة تصفية الفيروسييميد

congestive heart failure: إطالة فترة إطراح الفيروسييميد

cardiac failure ،malnutrition ،nephrotic syndrome ،hepatic disease: تغير الارتباط ببروتينات البلازما

3. المعالجة الدوائية عن الأطفال Drug Therapy in Childre

1.3. حساب جرعة الأطفال:

يمكن الحصول على جرعات الأطفال اعتماداً على كتيبات خاصة مثل BNF for Children وتعتبر هذه الطريقة أفضل من حساب الجرعة اعتماداً على جرعة البالغين.

يمكن حساب جرعة الأطفال اعتماداً على الوزن، العمر، لكن تعتبر مساحة سطح الجسم من أفضل المعاملات المستخدمة لحساب جرعة الأطفال (هناك صعوبة في تطبيق هذه الطريقة).

طريقة النسبة المئوية percentage method:

	Mean Weight	Percentage of Adult Dose
Newborn	3.5	12.5

2 months	4.5	15
4 months	6.5	20
1 year	10	25
3 years	15	33.3
7 years	23	50
10 years	30	60
12 years	39	75
14 years	50	80
16 years	58	90
Adults	68	100

ملاحظة: يجب أخذ المشعر العلاجي بعين الاعتبار:

في حال كان المشعر العلاجي صغير (مثل cytotoxic agents) فيجب حساب جرعة الطفل اعتماداً على مساحة سطح الجسم

أما إذا كان TI كبير (مثل البنسلينات) فتحسب اعتماداً على وزن الجسم (ملغ/كغ).

2.3. اختيار المستحضر الدوائي Choice of Preparation

يجب الانتباه إلى أن بعض السواغات قد تسبب مشاكل محددة عن الأطفال؛ أمثلة:

- يجب إعطاء المستحضرات الحاوية على الأسبارتام **aspartame** بحذر عند الأطفال الأطفال المصابين بـ **phenylketonuria** (بيلة الفينيل كيتون) بسبب محتواه من الفينيل ألانين
- قد يسبب كل من السوربيتول والغلiserol الإسهال
- اللاكتوز: عدم تحمل اللاكتوز
- الكحول، القارترازين، زيت الفول السوداني: الحساسية
- **Benzyl alcohol**: قد تسبب عند الخدج **preterm neonates** تأثيرات سمية قاتلة ولا يجوز لذلك إعطاء المستحضرات الحقنية الحاوية عليه عند الخدج
- البروبيلين غليكول **propylene glycol** (فموي أو حقني): مشاكل سمية في حال الفشل الكلوي

3.3. رصد المتثابتات Monitoring Parameters

هناك علامات خاصة للأطفال تختلف عن تلك العلامات الخاصة بالبالغين:

Paediatric Vital Signs			
	Age		
	< 1 year	2 – 5 years	5-12 years
Heart Rates (beats/min)	120-140	100-120	80-100
Blood Pressure (systolic) (mmHg)	70-90	80-90	90-110
Respiratory Rate (breaths/min)	25-45	25-30	16-25

Biochemical and Haematology Reference Ranges			
	Neonate	Child	Adult
Albumin (g/L)	24-48	30-50	35-55
Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	< 200	< 15	< 17
Calcium (mmol/L)	1.8 – 2.8	2.15 – 2.7	2.2 – 2.55
Chloride (mmol/L)	95-110	95-105	95-105
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	28-60	30-80	50-120
Haemoglobin (g/dL)	18-19	11-14	13.5-15 (males) 12-16 (females)
Haematocrit	0.55 – 0.65	0.36 – 0.42	0.4 – 0.45 (males) 0.36 – 0.44 (females)
Magnesium (mmol/L)	0.6 - 1	0.6 - 1	0.7 – 1
Phosphate (mmol/L)	1.3 - 3	1.0 – 1.8	0.85 – 1.4
Sodium (mmol/L)	130 - 145	132 - 145	135 – 145
Potassium (mmol/L)	4 - 7	3.5 – 5.5	3.5 – 5
Urea (mmol/L)	1 - 5	2.5 – 6.5	3 – 6.5
White Cell count ($\times 10^9/\text{L}$)	6 - 15	5 - 14	3.5 – 11

4.3. تقييم الوظيفة الكلوية Assessment of Renal Function

- هناك عدة طرق لتقييم الوظيفة الكلوية عند الأطفال، من أكثرها استخداماً: قياس كرياتينين السيروم وتصفية الكرياتينين
- قانون Cockcroft and Gault هو قانون خاص بالبالغين 18 سنة وأكثر
- هناك قوانين خاصة للأطفال:

✚ Traub and Johnson (1-18 years)

$$\text{Creatinine Clearance} = \frac{42 \times \text{height (cm)}}{\text{Serum creatinin } (\mu\text{mol/L})} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$$

✚ Counahan (age 2 months – 14 years)

$$\text{Creatinine Clearance} = \frac{38 \times \text{height (cm)}}{\text{Serum creatinin } (\mu\text{mol/L})} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)}$$

يمكن تقييم درجة الخلل الكلوي كما يلي:

Degree of Impairment	eGFR mL/min/1.73 m ²
Normal: Stage 1	More than 90 (with evidence of renal disease)
Mild: Stage 2	60-89 (with other evidence of renal disease)
Moderate: Stage 3	30-59
Severe: Stage 4	15-29
Established renal failure	Less than 15

4.3. الآثار الضارة للأدوية Adverse Drug Reactions

◀ تحدث التأثيرات الضارة للأدوية عند الأطفال عند إعطائهم جرعات أقل من جرعات البالغين

◀ أمثلة عن تأثيرات ضارة للأدوية عند الأطفال:

التأثيرات الضارة	الدواء
growth suppression تثبيط نمو	corticosteroids الستيرويدات القشرية
hyperactivity فرط نشاط	Phenobarbital الفينوباربيتال
hepatotoxicity سمية كبدية	Sodium valproate
Rey's syndrome (مرض خطير مهدد للحياة) يترافق مع غيبوبة ودوخة وانخفاض سكر الدم نوبات وفشل كلوي لا يجوز إعطاء الأسبرين للأطفال تحت 16 سنة	الساليسيلات

- ◀ وبالعكس هناك تأثيرات ضائرة تكون أقل حدوثاً عند الأطفال بالمقارنة مع الكبار؛ أمثلة:
- ✓ النزوفات الهضمية عند استخدام NSAIDs
 - ✓ السمية الكبدية عند استخدام Flucloxacillin
 - ✓ التأثيرات الجلدية عند استخدام trimethoprim/sulfomethoxazole

◀ يمكن أن تُصنف شدة التأثيرات الضائرة كالتالي:

Very Common	1 in 10
Common	1 in 10 – 1 in 100
Uncommon	1 in 100 – 1 in 1000
Rare	1 in 1000 – 1 in 10 000
Very Rare	Less than 1 in 10 000

5.3. أخطاء متعلقة بالأدوية Medications Errors

تنتج هذه الأخطاء لعدة أسباب:

- غياب الأشكال الصيدلانية المناسبة للأطفال
- غياب الدراسات السريرية الخاصة بالأطفال
- أخطاء في حساب الجرعة

حالة سريرية Clinical Case

طفل عمره 18 شهراً، وزنه 10 كغ

يعاني من ألم شديد في خاصرته اليمنى، مع حدوث الإقياء وغياب الشهية، درجة الحرارة 38.2

تعرض هذا الطفل إلى التهاب الزائدة الدودية appendicitis وتم استئصالها.

وصف له:

المورفين 50 ملغ/50 مل بسرعة 1-4 مل/ساعة

الباراسيتامول 200 ملغ 4 مرات في اليوم أو

الديكلوفيناك: 12.5 ملغ مرتين يومياً

الإيبوبروفن: 100 ملغ 4 مرات يومياً

تم علاج الطفل لمدة 5 أيام بـ:

- الجنتاميسين 70 ملغ يومياً
- الأمبيسللين 250 ملغ 4 مرات في اليوم

▪ مترونيدازول 75 ملغ 3 مرات في اليوم

السؤال: ما هو تعليقك على النظام العلاجي المتبع؟؟؟

الجواب:

جرعة المورفين غير صحيحة، حيث أن التسريب الوريدي سيقدم 1 مل/ساعة أي 100 ميكروغرام/كغ/ساعة وهذه الجرعة هي عشرة أضعاف الجرعة عند الأطفال ويعتبر هذا الخطأ من الأخطاء الشائعة.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أقل إحداثاً للنزوف الهضمية مقارنةً مع البالغين

يجب إعطاء سوائل كافية خوفاً من حدوث فشل كلوي

اختيار المضادات الحيوية صحيح مع الانتباه إلى أهم أثر جانبي لها وهو التهاب القولون colitis

حالة سريرية Clinical Case 2

طفل عمره ، ووزنه

جاء إلى المشفى وهو يعاني من آلام شديدة في الأذن مع أعراض زكام

يعاني الطفل من فشل كلوي حيث كان الترشيح الكبيبي له:

السؤال (1): ما هو المضاد الحيوي المناسب لحالة هذا الطفل؟

السؤال (2): ما هي الجرعة المناسبة له ؟

بعد البدء بالعلاج ظهرت عند الطفل بقع بيضاء في الفم منتشرة مع الشعور بطعم معدني

السؤال (3): ما هو تشخيصك لحالة الطفل؟

السؤال (4): ما هو العلاج المناسب؟

ما هو الملين الأفضل بالنسبة لطفل عمره أقل من سنة ولطفل عمره فوق السنة؟؟

Lactulose -A

Bisacodyl -B

Macrogol -C

Glycerin supp. -D

Senna -E

بالنسبة لطفل عمره 2 سنة، ما هي جرعة الغليسول المناسبة؟

1 g .A

2 g .B

3 g .C

4 g .D

E. كل ما سبق خاطئ