

ผลของพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในผู้ป่วยเด็ก

นันทพงศ์ บุญฤทธิ์

ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ

เด็กเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่แตกต่างจากผู้ใหญ่ เนื่องจากเป็นช่วงวัยที่การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีและสรีรวิทยาของอวัยวะต่าง ๆ ยังไม่พัฒนาเต็มที่ หรือยังไม่สามารถทำหน้าที่ได้สมบูรณ์เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ จึงส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารในเด็กแต่ละวัยมีความแตกต่างกัน ปัจจัยหลักที่สำคัญคือความเป็นกรด-ด่างและการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารที่แตกต่างกันตามวัย ด้านการกระจายยา เด็กวัยทารกแรกเกิดมีโปรตีนในเลือดต่ำ และมีน้ำเป็นองค์ประกอบของร่างกายมาก ทำให้ปริมาตรการกระจายยาหลายชนิดแตกต่างจากเด็กวัยอื่น ในขณะที่กระบวนการเมแทบอลิซึมยาที่ตับและการขับยาออกทางไตจะยังไม่สมบูรณ์เมื่อแรกเกิด แต่จะพัฒนาเพิ่มขึ้นตามอายุ ทำให้การกำจัดยา มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ครึ่งชีวิตของยาจึงมีแนวโน้มลดลงตามอายุ สำหรับผลของพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายต่อเภสัชพลศาสตร์ของยา แม้จะยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด แต่พบว่าอาจขึ้นอยู่กับชนิดของยา

คำสำคัญ: เด็ก พัฒนาการตามวัย เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์

Impact of Ontogeny on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Pediatric Patients

Nuntapong Boonrit

Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

Abstract

Pediatric patients are different from adults because, at their age, biochemical and physiological functions of organ systems have not yet fully developed or functioned compare to adults. This affects age- pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. Drug absorption is different in children with different ages. The major factors are differences in gastrointestinal pH and gastric emptying. For drug distribution, neonates have low serum protein concentration and high body water composition; therefore, their volume of distribution of many drugs is different from that of children in different ages. Hepatic metabolism and renal clearance are often immature at birth, but develop with advanced age, leading to the increase of drug clearance and reduction of half-life. There are limited data on the impact of ontogeny on pharmacodynamics, the effects may depend upon drugs.

Keywords: pediatric, ontogeny, pharmacokinetics, pharmacodynamics

บทนำ

“Pediatrics does not deal with miniature men and women, with reduced doses and the same class of disease in smaller bodies, but... has its own independent range and horizon.” นายแพทย์ Abraham Jacobi บิดาแห่งกุมารแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา ได้กล่าวไว้มากกว่าหนึ่งร้อยปีแล้ว (1) เด็กไม่ใช่ผู้ใหญ่ย่อส่วน ดังนั้นการคำนวณจากขนาดยาจึงไม่อาจลดขนาดยาเป็นสัดส่วนตามน้ำหนักหรือพื้นที่ผิวของร่างกายเทียบกับผู้ใหญ่ แต่ควรคำนึงถึงพัฒนาการด้านร่างกายของเด็กแต่ละช่วงวัยซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีและสรีรวิทยาของอวัยวะต่าง ๆ อย่างต่อเนื่อง หรือยังไม่สามารถทำหน้าที่ได้สมบูรณ์เมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ ซึ่งส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา

การจำแนกช่วงวัยของเด็กแสดงอยู่ในตารางที่ 1 อย่างไรก็ตามพัฒนาการทางสรีรวิทยาของเด็กไม่ได้มีความสัมพันธ์เป็นเชิงเส้นตรงกับอายุของเด็ก โดยเฉพาะ

ในช่วง 18 เดือนแรกของชีวิตจะมีการเปลี่ยนแปลงมากที่สุด นอกจากนี้ยังมีอีกหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยเด็ก ได้แก่ เพศ พันธุกรรม เชื้อชาติ สภาวะโรค โภชนาการ รวมทั้งความร่วมมือในการใช้ยา เป็นต้น (2)

บทความนี้ทบทวนความรู้เกี่ยวกับผลของพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาในผู้ป่วยเด็กแต่ละช่วงวัย

ผลของพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายต่อเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์เป็นความรู้ที่ใช้อธิบายกระบวนการที่ร่างกายกระทำต่อยา ตั้งแต่การดูดซึม การกระจาย เมแทบอลิซึม และการขับยาออกจากร่างกายตามลำดับ กระบวนการเหล่านี้เป็นปัจจัยกำหนดระดับยาในเลือด หรือเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย รวมทั้งพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์

ตารางที่ 1. ศัพท์บัญญัติที่ใช้อธิบายอายุของเด็ก และเด็กแต่ละช่วงวัย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3 และ 4)

| ศัพท์บัญญัติ | คำนิยาม |
|--|---|
| อายุครรภ์ (Gestational age; GA) | อายุของเด็กนับตั้งแต่วันที่มารดามีประจำเดือนครั้งสุดท้ายจนถึงวันเกิด |
| อายุหลังเกิด (Postnatal age; PNA หรือ chronological age) | อายุของเด็กนับตั้งแต่วันเกิดจนถึงปัจจุบัน |
| Postmenstrual age (PMA) | อายุของเด็กนับตั้งแต่วันที่มารดามีประจำเดือนครั้งสุดท้ายจนถึงปัจจุบัน สามารถคำนวณได้จาก $PMA = GA + PNA$ |
| วัยทารกแรกเกิด (Neonate) | เด็กที่มีอายุหลังเกิดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 28 วัน (4 สัปดาห์) แบ่งเป็น <ul style="list-style-type: none"> ทารกแรกเกิดก่อนกำหนด (premature หรือ preterm neonate) หมายถึงทารกแรกเกิด ที่เกิดเมื่ออายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ทารกแรกเกิดครบกำหนด (full term หรือ term neonate) หมายถึงทารกแรกเกิด ที่เกิดเมื่ออายุครรภ์ตั้งแต่ 37 ถึง 42 สัปดาห์ ทารกแรกเกิดหลังกำหนด (post-term neonate) หมายถึงทารกแรกเกิดที่เกิดเมื่ออายุครรภ์มากกว่า 42 สัปดาห์ขึ้นไป |
| วัยทารก (Infant) | เด็กที่มีอายุหลังเกิดตั้งแต่ 1 เดือน (มากกว่าหรือเท่ากับ 29 วัน) ถึงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน |
| วัยเด็ก (Child / children) | เด็กที่มีอายุ 1–12 ปี |
| วัยรุ่น (Adolescent) | เด็กที่มีอายุ 13–18 ปี |

1. การดูดซึม

การดูดซึมยา เป็นกระบวนการนำยาจากจุดที่บริหารยานอกหลอดเลือดเพื่อให้ยาผ่านเยื่อเข้าสู่กระแสเลือด การบริหารยาในผู้ป่วยเด็กสามารถทำได้หลายทาง เช่น การให้ยาทางปาก ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือใต้ชั้นผิวหนัง เหน็บยาทางทวารหนัก ทาหรือป้ายบนผิวหนัง ดังนั้น พัฒนาการทางร่างกาย การเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและชีวเคมีของบริเวณที่มีการดูดซึมยาจึงส่งผลต่ออัตราและชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของยาที่ถูกดูดซึม (1, 2) ทั้งนี้ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาจะขึ้นอยู่กับความสามารถในการดูดซึมยาจากบริเวณที่ให้ยา (ดังแสดงในตารางที่ 2) และกระบวนการเมแทบอลิซึมรอบแรก (first-

pass metabolism) ที่ตับ ปัจจัยทั้งสองมีความแตกต่างกันในเด็กแต่ละช่วงวัย

1.1 การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารเมื่อให้ยาทางปาก ปัจจัยสำคัญที่สุดที่ส่งผลต่อการดูดซึมยาจากทางเดินอาหารคือการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและชีวเคมีของกระเพาะอาหาร ลำไส้ และทางเดินน้ำดี ซึ่งได้สรุปไว้ดังตารางที่ 3 และรูปที่ 1

การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารเป็นปัจจัยหลักในการควบคุมอัตราการดูดซึมยาผ่านเยื่อทางเดินอาหาร ทารกแรกเกิดในช่วงสัปดาห์แรกมีการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารช้ากว่าผู้ใหญ่ ซึ่งจะพัฒนาการทำงานใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่อเด็กมีอายุประมาณ 6–8 เดือน ดังนั้น

ตารางที่ 2. ความสามารถในการดูดซึมยาเมื่อให้ยาทางปาก ทวารหนัก ผิวหนัง และทางชั้นกล้ามเนื้อในเด็กแต่ละช่วงวัย เปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

| วิธีการบริหารยา | วัยทารกแรกเกิด | วัยทารก | วัยเด็ก |
|---------------------------|----------------|-----------|------------------|
| การให้ยาทางปาก | ไม่แน่นอน | เพิ่มขึ้น | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| การให้ยาทางทวารหนัก | ได้ผลดีมาก | ได้ผลดี | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| การให้ยาทางผิวหนัง | เพิ่มขึ้น | เพิ่มขึ้น | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| การให้ยาทางชั้นกล้ามเนื้อ | ไม่แน่นอน | เพิ่มขึ้น | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |

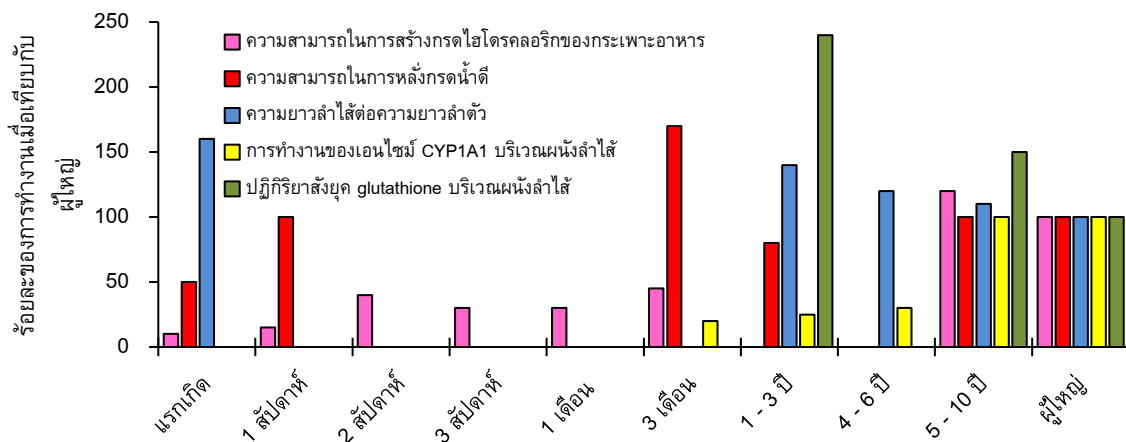
ตารางที่ 3. ผลของพัฒนาการด้านร่างกายต่อการดูดซึมยาจากทางเดินอาหารในเด็ก เปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

| พัฒนาการของระบบทางเดินอาหาร | วัยทารกแรกเกิด | วัยทารก | วัยเด็ก |
|------------------------------|----------------|------------------|-------------------|
| การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร | น้อยกว่า | เพิ่มขึ้น | เพิ่มขึ้นเล็กน้อย |
| pH ในกระเพาะอาหาร | มากกว่า 5 | 2-4 | 2-3 |
| การทำงานของระบบทางเดินน้ำดี | ยังไม่สมบูรณ์ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | เท่ากับผู้ใหญ่ |
| พื้นที่ผิวของลำไส้เล็ก | น้อยกว่า | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | เท่ากับผู้ใหญ่ |
| เชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่น | น้อยกว่า | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | เท่ากับผู้ใหญ่ |

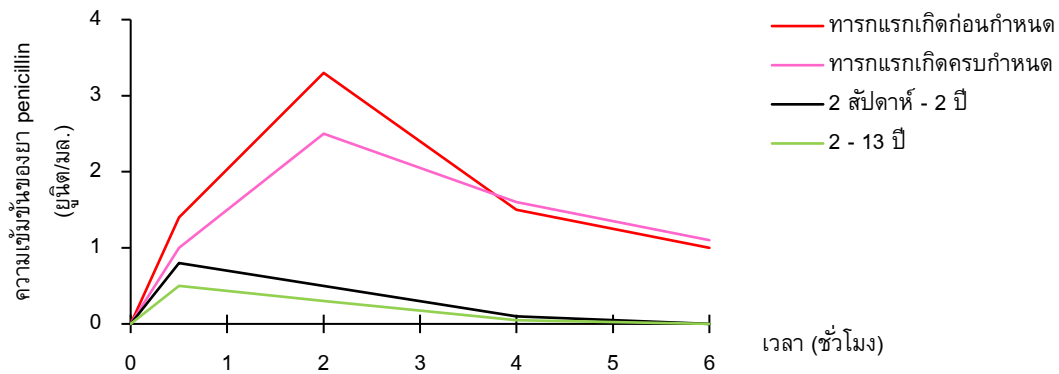
ในทารกแรกเกิดจึงมีโอกาสน้อยที่จะอยู่ในกระเพาะอาหารนานขึ้น (delayed gastric emptying time) ทำให้ความเข้มข้นสูงสุดของยา (maximum drug concentration; C_{max}) ลดลง ระยะเวลาที่ถึงความเข้มข้นสูงสุดของยา (time to C_{max} ; T_{max}) ยาวนานขึ้น (2, 5, 6) โดยที่ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมทั้งหมดอาจจะมากขึ้นหรือลดลงก็ได้ เนื่องจากการดูดซึมของยาส่วนใหญ่ที่ให้ทางปาก มักอาศัยกระบวนการแพร่ผ่าน (passive diffusion) ซึ่งยาจะเคลื่อนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์จากช่องภายในหลอดทางเดินอาหาร (lumen) ที่มีความเข้มข้นของยาสูง สู่อีกด้านหนึ่งที่มีความเข้มข้นของยาดำกว่า แล้วแพร่เข้าสู่หลอดเลือด กระบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นโดยไม่อาศัยพลังงาน แต่อาศัยความเป็นกรด-ด่าง หรือ pH ของทางเดินอาหาร ซึ่งมีผลต่อความคงตัวและความสามารถในการแตกตัวของยาให้อยู่ในรูปที่มีประจุ (degree of ionization) ยาที่แพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดีจะต้องอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวเป็นประจุ (non-ionized form) และละลายในไขมันได้ดี (1)

ความเป็นกรด-ด่างของกระเพาะอาหารขึ้นกับช่วงวัยของเด็ก เด็กวัยทารกแรกเกิดมีค่า pH ของกระเพาะอาหารสูงกว่าเด็กโตหรือผู้ใหญ่ (ประมาณ 6-8) เนื่องจาก parietal cells ยังทำงานได้ไม่สมบูรณ์ จนกระทั่งอายุประมาณ 1 เดือน parietal cells จึงจะมีความสามารถในการหลั่งกรดได้มากขึ้น และใกล้เคียงผู้ใหญ่เมื่อเด็กมีอายุประมาณ 2 ปี พัฒนาการทางสรีรวิทยาดังกล่าว ส่งผลให้ยาที่ไม่ทนกรด เช่น penicillin G หรือ ampicillin ถูกดูดซึมได้มากขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 2 และในทางกลับกัน ยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน เช่น phenobarbital, phenytoin หรือ ganciclovir จะอยู่ในรูปที่แตกตัวมากขึ้น การดูดซึมยาก็จะลดลง ในเด็กเล็กจึงอาจต้องใช้ขนาดยาดังกล่าวสูงกว่าในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ เพื่อให้ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงการรักษา (1, 2, 4, 6-8)

นอกจากความเป็นกรด-ด่างแล้ว การดูดซึมยายังขึ้นอยู่กับพัฒนาการตามวัยของระบบทางเดินน้ำดีด้วย กล่าวคือ เด็กเล็กโดยเฉพาะทารกแรกเกิด ยังมีการทำงาน



รูปที่ 1. พัฒนาการทางสรีรวิทยาและชีวเคมีของทางเดินอาหารในเด็กแต่ละช่วงวัยเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)



รูปที่ 2. ความเข้มข้นของยา penicillin ในเลือดที่เวลาต่าง ๆ หลังให้ยาขนาด 22,000 ยูนิตต่อหน้าหนักตัว 1 กิโลกรัมในเด็กแต่ละช่วงวัย (ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

ของตับและตับอ่อนไม่สมบูรณ์ เด็กอาจมีภาวะพร่องเอนไซม์ต่าง ๆ จากตับอ่อน ได้แก่ amylase และ lipase รวมทั้งมีการสร้างและดูดซึมน้ำตาลกลูโคสที่ลำไส้ใหญ่น้อยกว่าผู้ใหญ่ ยาหรือวิตามินที่ละลายในไขมันได้ดี เช่น hydrocortisone วิตามินเอ วิตามินดี วิตามินอี และวิตามินเค หรือ prodrug esters ของยาบางชนิด เช่น erythromycin จะถูกดูดซึมได้น้อยกว่าในผู้ใหญ่ (1, 6, 7, 9)

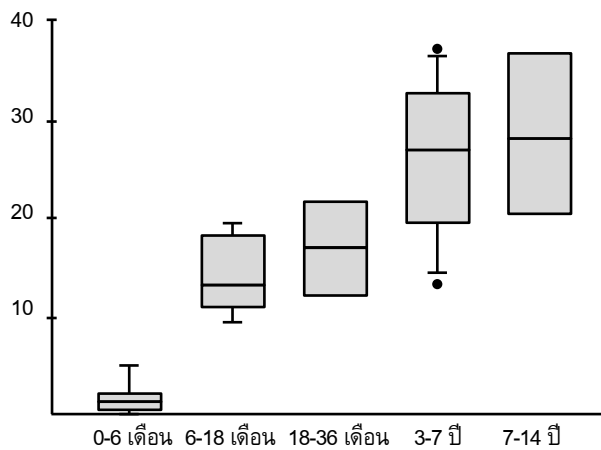
แม้ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) จะเป็นบริเวณหลักที่มีการดูดซึมยา อย่างไรก็ตามพื้นที่ผิวของเยื่อบุทางเดินอาหารในเด็กเล็กยังมีน้อยและทำหน้าที่ได้ไม่สมบูรณ์ รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงอัตราการไหลเวียนของเลือดในระบบทางเดินอาหารในช่วง 2-3 สัปดาห์แรกหลังเกิด ทำให้การดูดซึมยาระบบนี้ไม่แน่นอน นอกจากนี้บริเวณลำไส้เล็กยังมีเอนไซม์ที่สามารถทำลายยา อาจส่งผลต่อค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะมีความแตกต่างกันตามวัย (1) การศึกษาในหลอดทดลองโดยการตัดชิ้นเนื้อลำไส้เล็กส่วนต้น และส่วนกลาง (jejunum) ของผู้ป่วยเด็กวัยทารกและวัยเด็กยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าเอนไซม์ epoxide hydrolase และ glutathione peroxidase มีการทำงานขึ้นอยู่กับการอายุหรือไม่ แต่เอนไซม์ cytochrome P-450 1A1 (CYP1A1) และ CYP3A4 มีการทำงานเพิ่มขึ้นตามอายุอย่างชัดเจน (9) และพบว่า การทำงานของเอนไซม์ glutathione-S-transferase (GST) มีแนวโน้มลดลงในช่วงวัยรุ่นตอนต้นเมื่อเทียบกับวัยทารก ดังนั้นค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาบางชนิด เช่น busulfan ในเด็กวัยทารกจึงน้อยกว่าเด็กช่วงวัยอื่น เนื่องจากเกิดปฏิกิริยาสังยุคโดย glutathione (conjugation reaction) ในลำไส้เล็กมีมากกว่า (1, 5, 6)

บริเวณผนังลำไส้เล็กมีโปรตีนขนส่ง (transport proteins) ทำหน้าที่นำยาหรือสารอาหารเข้าและออกจากเซลล์ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า โปรตีนขนส่งสารอาหารชนิดต่าง ๆ ได้แก่ sodium-glucose linked transporter ชนิดที่ 1 (SGLT1) glucose transporter ชนิดที่ 2 (GLUT2) หรือ peptide transporter ชนิดที่ 1 (PEPT1) มีการทำงานในช่วงหลังเกิดมากกว่าช่วงวัยอื่น ส่วนการศึกษาในคนพบว่า การทำงานของ divalent metal transporter ชนิดที่ 1 (DMT1) จะเพิ่มขึ้นตามอายุ ส่งผลให้การดูดซึมธาตุเหล็กมีค่าเพิ่มขึ้นตามอายุ ดังแสดงในรูปที่ 3 ในขณะที่ P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งทำหน้าที่ขับยาออกจากเซลล์จะเริ่มพบในเด็กที่มีอายุ 1 เดือนขึ้นไป มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเมื่ออายุ 3-6 เดือน และใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 2 ปี (5, 6, 9) แต่ยังไม่มียาที่แสดงว่าส่งผลต่อชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาที่เป็นสารตั้งต้นของโปรตีนดังกล่าวหรือไม่ เช่นเดียวกับยาที่เป็นสารตั้งต้นของ multi-drug resistance protein ทั้งชนิดที่ 1 (MRP1) และชนิดที่ 2 (MRP2) (1, 2)

ทารกแรกเกิดมีปริมาณเชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่นในลำไส้เล็กน้อยกว่าผู้ใหญ่และเด็กวัยอื่น เชื้อจุลินทรีย์ประจำถิ่นบางชนิดสามารถสร้างเอนไซม์ไปทำลายยาบางชนิด เช่น digoxin ทำให้เด็กวัยทารกแรกเกิดสามารถดูดซึมยา digoxin ได้มากกว่าเด็กโตหรือผู้ใหญ่ (1, 9)

นอกจากพัฒนาการทางสรีรวิทยาและชีวเคมีที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น โรคประจำตัวหรือภาวะที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ อาจส่งผลเปลี่ยนแปลงการดูดซึมยา เช่น ทารกแรกเกิดก่อนกำหนด โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด (congenital heart disease) ภาวะหายใจอึดอัด (respiratory distress) หรือกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) อาจมีผลลดการเคลื่อนไหวของ

ร้อยละของธาตุเหล็กที่ถูกดูดซึม



รูปที่ 3. การดูดซึมธาตุเหล็กในเด็กแต่ละช่วงวัย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

ทางเดินอาหาร เด็กที่มีภาวะลำไส้สั้นจะมีพื้นที่ผิวในการดูดซึมน้อย หรือการได้รับอาหารที่มีโปรตีนน้อยทำให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารนานขึ้น และทำให้ villous ในลำไส้เล็กฝ่อจนพื้นที่ผิวการดูดซึมลดลง (5, 6)

1.2 การดูดซึมยาทางทวารหนัก การให้ยาทางทวารหนักในผู้ป่วยเด็ก จะให้ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยมีข้อห้ามให้ยาทางปากหรือทางหลอดเลือด ยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทาง inferior mesenteric arteries หรือ hemorrhoidal veins โดยไม่ผ่าน portal system ซึ่งปริมาณออกฤทธิ์ของยาที่ให้ทางทวารหนักจะขึ้นอยู่กับความเร็วของการเคลื่อนไหวน้ำของลำไส้ใหญ่ส่วนไส้ตรง (rectum) ทารกแรกเกิดมีการเคลื่อนไหวน้ำของลำไส้ใหญ่ส่วนไส้ตรงมากกว่าผู้ใหญ่ จึงมีโอกาสที่ยาจะถูกดูดซึมได้น้อยกว่า ดังนั้น การให้ยาทางทวารหนักในเด็กวัยทารกแรกเกิดจึงควรเป็นยาที่อยู่ในรูปแบบสารละลาย เนื่องจากยาจะถูกดูดซึมได้ดีกว่ายาในรูปแบบของแข็งหรือกึ่งแข็ง เช่น ยาเหน็บ หรือขี้ผึ้ง (1, 5, 6)

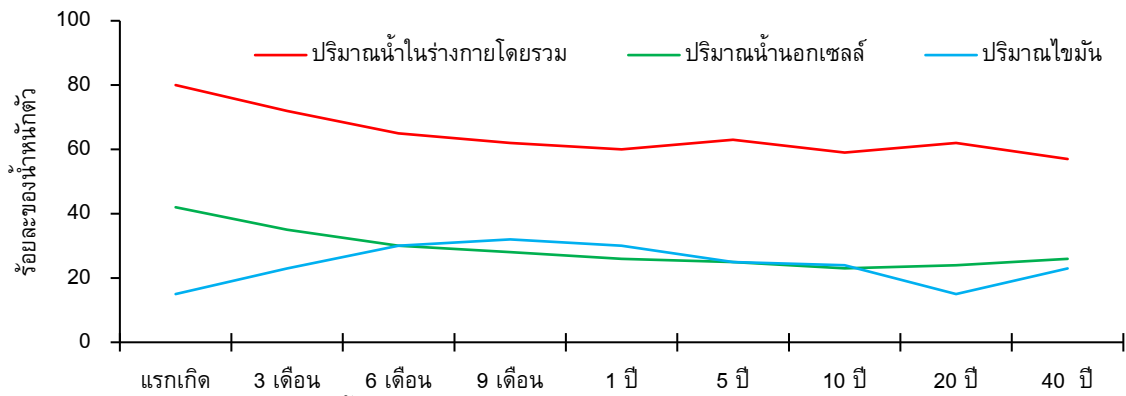
1.3 การดูดซึมยาทางผิวหนังและชั้นกล้ามเนื้อ การดูดซึมยาทางผิวหนังและชั้นกล้ามเนื้อมีความหลากหลาย

ขึ้นอยู่กับชนิดและคุณสมบัติของยา เช่น ความสามารถในการละลายน้ำหรือไขมันที่ pH ของร่างกาย เป็นต้น ปัจจัยที่กำหนดอัตราและปริมาณการดูดซึมยาทางผิวหนังได้แก่การไหลเวียนเลือด ความหนาของผิวหนังชั้น stratum corneum พื้นที่ผิวของร่างกายเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว และปริมาณน้ำภายในผิวหนังบริเวณดังกล่าว ควรระมัดระวังผลข้างเคียงจากการทายาบางชนิดบนผิวหนัง เช่น ยากลุ่มสเตียรอยด์ ยาต้านฮิสตามีน หรือน้ำยาฆ่าเชื้อที่มีไอโอดีน ในเด็กวัยทารกแรกเกิดโดยเฉพาะทารกแรกเกิดก่อนกำหนด เนื่องจากเด็กกลุ่มนี้มีชั้นผิวหนังบาง มีการไหลเวียนของเลือด ความชุ่มชื้น และสัดส่วนพื้นที่ผิวต่อน้ำหนักตัวมากกว่าช่วงวัยอื่น ปัจจัยดังกล่าวมีแนวโน้มลดลงตามวัยจนใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ดังแสดงในตารางที่ 4 (1, 2, 5)

การดูดซึมยาเมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อค่อนข้างแปรปรวนและทำนายได้ยาก เนื่องจากทารกแรกเกิดในช่วง 2-3 วันแรก มีเลือดไหลเวียนไปยังชั้นกล้ามเนื้อน้อย กล้ามเนื้อยังไม่สามารถยืดหดได้อย่างเต็มที่ส่งผลทำให้ยากระจายตัว (disperse) ได้ไม่ดี รวมทั้งปริมาณน้ำในชั้นกล้ามเนื้อที่เพิ่ม

ตารางที่ 4. พัฒนาการตามวัยด้านร่างกายของผิวหนังของเด็กแต่ละช่วงวัยเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

| พัฒนาการของชั้นผิวหนัง | ทารกแรกเกิดก่อนกำหนด | ทารกแรกเกิดครบกำหนด | วัยทารก | วัยเด็ก | วัยรุ่น | วัยผู้ใหญ่ |
|-------------------------|----------------------|---------------------|---------|---------|---------|------------|
| ความหนาของชั้นผิวหนัง | + | ++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| การไหลเวียนเลือด | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ |
| ปริมาณน้ำที่ผิวหนัง | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ |
| พื้นที่ผิวต่อน้ำหนักตัว | +++ | +++ | ++ | ++ | + | + |



รูปที่ 4. การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของน้ำและไขมันในร่างกายของเด็กแต่ละวัยและผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

มากขึ้นตามวัย อาจส่งผลให้การดูดซึมยาช้าลง หรือน้อยลง เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กวัยอื่น อย่างไรก็ตาม หากคำนึงถึงความหนาแน่นของหลอดเลือดฝอยในชั้นกล้ามเนื้อแล้ว พบว่าเด็กวัยทารกมีหลอดเลือดฝอยในชั้นกล้ามเนื้อหนาแน่นกว่าเด็กโต ทำให้ดูดซึมยาบางชนิดที่บริหารโดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ดีกว่า เช่น amikacin หรือ cephalothin เป็นต้น ชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาที่ให้ทางกล้ามเนื้อจะใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่อวัยเด็ก (1, 2)

2. การกระจาย

ความสามารถในการกระจายยาในกระแสเลือดหรือเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย เป็นผลมาจากคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยา (เช่น ขนาดหรือน้ำหนักโมเลกุล ความสามารถในการละลายในไขมัน ความสามารถในการแตกตัวเป็นประจุ) ตัวขนส่งยา ความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือด ความแตกต่างระหว่างค่า pH ของเลือดและเนื้อเยื่อ รวมทั้งการไหลเวียนเลือด อย่างไรก็ตาม พัฒนาการตามวัยที่ส่งผลเปลี่ยนแปลงการกระจายยาในร่างกายที่สำคัญ คือ การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของร่างกาย (body composition) และปริมาณโปรตีนชนิดต่าง ๆ ในเลือดที่สามารถจับกับยา (2, 6)

2.1 การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของร่างกายต่อการกระจายยา ได้แก่ ปริมาณน้ำในร่างกายโดยรวม ปริมาณน้ำนอกเซลล์ และปริมาณไขมันมีการเปลี่ยนแปลงตามวัย (รูปที่ 4) นอกจากนี้ภาวะโภชนาการหรือโรคบางชนิด เช่น ภาวะอ้วน บวม น้ำ หรือมีการทำงานของไตบกพร่อง อาจทำให้สัดส่วนของปริมาณน้ำและไขมันใน

ร่างกายเปลี่ยนแปลงไป จนส่งผลต่อปริมาณการกระจายของยาได้

ปริมาณน้ำในเซลล์ในเด็กมีแนวโน้มใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่อเด็กมีอายุประมาณ 1 เดือน ในขณะที่ปริมาณน้ำนอกเซลล์ในเด็กวัยทารกแรกเกิดคิดเป็นร้อยละ 45 ของน้ำหนักตัว แต่มีแนวโน้มลดลงจนใกล้เคียงผู้ใหญ่ (ร้อยละ 20-30 ของน้ำหนักตัว) เมื่อเด็กมีอายุประมาณ 1 ปี ดังนั้น ปริมาณน้ำในร่างกายโดยรวมในเด็กวัยทารกแรกเกิดจึงสูงกว่าวัยอื่น โดยคิดเป็นร้อยละ 75-80 ของน้ำหนักตัว และมีแนวโน้มลดลงอย่างรวดเร็วในช่วงปีแรกจนใกล้เคียงผู้ใหญ่ (ประมาณร้อยละ 55-60 ของน้ำหนักตัว) เมื่อเด็กมีอายุประมาณ 12 ปี (2, 6)

ในทางกลับกันปริมาณไขมันในร่างกายมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามวัย ทารกแรกเกิดก่อนกำหนดและครบกำหนดจะมีปริมาณไขมันคิดเป็นร้อยละ 1-2 และ 10-15 ของน้ำหนักตัวตามลำดับ ในขณะที่เด็กอายุ 1 ปีมีปริมาณไขมันสูงกว่าเป็นคิดเป็นร้อยละ 20-25 ของน้ำหนักตัว นอกจากนี้ เมื่อเด็กเริ่มก้าวเข้าสู่ช่วงวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ด้วยอิทธิพลของฮอร์โมนเพศที่มีความแตกต่างกันจึงทำให้เพศหญิงมีองค์ประกอบของไขมันในร่างกายมากกว่าเพศชาย ปริมาณไขมันในร่างกายที่มากขึ้นตามวัยจะทำให้ปริมาณการกระจายของยาที่สามารถละลายได้ดีในไขมันมีค่าสูงขึ้น เช่น diazepam หรือ propranolol เป็นต้น นอกจากนี้ เด็กวัยทารกที่กำลังมีพัฒนาการของสมองซึ่งเป็นอวัยวะที่มีองค์ประกอบของไขมันสูง ยาที่ละลายในไขมันได้ดีอาจสามารถผ่านเข้าสู่สมองได้มากขึ้นจนเกิดอาการข้างเคียงได้ ดังนั้นเด็กทารกจึงอาจจำเป็นต้องใช้ยาเหล่านี้ในขนาดยาต่อน้ำหนักตัวที่ต่ำกว่าเด็กโตและผู้ใหญ่ (2, 6)

ตารางที่ 5. ปริมาณโปรตีนและสารบางชนิดในเลือดของเด็กแต่ละวัยเทียบกับผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2 และ 9)

| องค์ประกอบในเลือด | วัยทารกแรกเกิด | วัยทารก | วัยเด็ก |
|-----------------------------------|----------------|------------------|------------------|
| total proteins | ลดลง | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| albumin | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| fetal albumin | มี | ไม่มี | ไม่มี |
| globulin | ลดลง | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| α ₁ -acid glycoprotein | ลดลง | ไม่มีข้อมูล | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| bilirubin | เพิ่มขึ้น | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| free fatty acid | เพิ่มขึ้น | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |

2.2 การเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนในเลือดต่อการกระจายยา โปรตีนในเลือด ได้แก่ albumin, globulin, α₁-acid glycoprotein (AAG), lipoprotein รวมทั้งสารอื่นในเลือด เช่น bilirubin และกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) มีการเปลี่ยนแปลงตามวัย ดังแสดงในตารางที่ 5 ซึ่งสามารถส่งผลทำให้ปริมาตรการกระจายยาเปลี่ยนแปลงได้

ในทางทฤษฎี ยาส่วนใหญ่ที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน เช่น phenytoin หรือ warfarin จะสามารถจับกับ albumin ได้ดี เนื่องจาก albumin เป็นโปรตีนที่มีประจุเป็นลบ ในทางกลับกันยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อนเช่น ampicillin จะสามารถจับกับ AAG ได้ดี เนื่องจาก AAG เป็นโปรตีนที่มีประจุเป็นบวก และยาที่สามารถกระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ดี ต้องอยู่ในรูปอิสระไม่จับกับโปรตีน ในสภาวะที่ร่างกายมีโปรตีนเหล่านี้ลดลง เช่น โรคตับบกพร่องทุกโภชนาการ มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ รวมทั้งในเด็กวัยทารกแรกเกิดและวัยทารก จะทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น และเพิ่มปริมาตรการกระจายยา (6) เช่น ในผู้ใหญ่ ยา

phenytoin สามารถจับกับ albumin ได้สูงถึงร้อยละ 90-95 และมีปริมาตรการกระจาย 0.6-0.7 ล./กก. ในขณะที่ทารกแรกเกิดครบกำหนดนั้น ยา phenytoin สามารถจับกับ albumin ได้เพียงร้อยละ 80 และมีปริมาตรการกระจายยา 0.8-0.9 ล./กก. ดังแสดงในตารางที่ 6 นอกจากนี้ ยาส่วนใหญ่ที่ถูกเมแทบอลิซึมและขับออก มักเป็นยาที่อยู่ในรูปอิสระ ดังนั้นยาที่สามารถจับกับโปรตีนได้ดี เช่น diazepam หรือ phenytoin จะสามารถอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น ทำให้มีค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น

เด็กวัยทารกแรกเกิดมี bilirubin และกรดไขมันอิสระมากกว่าช่วงวัยอื่น สารเหล่านี้มีคุณสมบัติในการไล่ง่ายเพื่อแย่งจับ albumin ส่งผลให้สัดส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระเพิ่มสูงขึ้น เพิ่มปริมาตรการกระจายยา เนื่องจากยาสามารถไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้มากขึ้น ยาจึงออกฤทธิ์ได้มากขึ้นจนอาจเกิดผลข้างเคียง ในทางกลับกันยาที่มีคุณสมบัติจับกับ albumin สูง เช่น ceftriaxone หรือยาในกลุ่ม sulfonamides ก็สามารถไปไล่ง่ายที่ bilirubin ซึ่งเดิมจับอยู่กับ albumin ทำให้เกิด bilirubin ในเลือดสูงจนเป็นความ

ตารางที่ 5. พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาบางชนิดในเด็กวัยทารกแรกเกิดเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

| ยา | การจับกับโปรตีน (ร้อยละ) | | ปริมาตรกระจายยา (ล./กก.) | | ครึ่งชีวิต (ชั่วโมง) | |
|---------------|--------------------------|---------|--------------------------|---------|----------------------|---------|
| | ทารกแรกเกิด | ผู้ใหญ่ | ทารกแรกเกิด | ผู้ใหญ่ | ทารกแรกเกิด | ผู้ใหญ่ |
| Diazepam | 84-86 | 98-99 | - | 1-1.2 | 50-100 | 15 - 25 |
| Digoxin | 20 | 32 | 7-10 | 7 | 35-45 | 36-48 |
| Midazolam | - | 94-97 | 1.2-2 | 0.8-2 | 4-12 | 2-7 |
| Morphine | 20 | 20-35 | - | 1-6 | 4.5-13.3 | 2-4 |
| Phenytoin | 80 | 90-95 | 0.8-0.9 | 0.6-0.7 | 30-60 | 7-42 |
| Phenobarbital | 36-43 | 50-60 | 0.7-1.7 | 0.5-0.7 | 60-180 | 53-118 |

พิการทางสมองจากภาวะตัวเหลือง (bilirubin encephalopathy หรือ kernicterus) นอกจากนี้ เด็กวัยทารกแรกเกิดจะมี fetal albumin ซึ่งเป็น albumin ที่สามารถพบได้เฉพาะในเด็กวัยนี้เท่านั้น ยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนและจับกับ albumin ได้ดีจะมีความสามารถในการจับกับ fetal albumin ได้ลดลง ทำให้ยาอยู่ในรูปอิสระมากขึ้น เพิ่มปริมาตรการกระจายยา ยาจึงออกฤทธิ์ได้มากขึ้นจนอาจเกิดผลข้างเคียงได้ (1, 2)

2.3 ผลของโปรตีนขนส่งต่อการกระจายยา
ปัจจุบันยังมีข้อมูลจำกัด ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ familial hyperlipidemia มีการทำงานของ organic anion-transporting polypeptide (OATP) แตกต่างไปจากผู้ใหญ่และเด็ก กลุ่มอื่นที่มีลักษณะพันธุกรรมเดียวกัน โปรตีนขนส่งนี้ทำหน้าที่ขนส่งยาในกลุ่ม statin เข้าสู่เซลล์ตับ อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าจะส่งผลในทางคลินิกของยาอย่างไร (6) นอกจากนี้ การศึกษาเนื้อเยื่อสมองจากการชันสูตรพลิกศพ พบว่า การทำงานของ P-gp, MRP1 และ breast cancer resistance protein (BRCP) เพิ่มมากขึ้นตามวัย ซึ่งอาจส่งผลต่อการกระจายยา ทำให้ยาเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ลดลง (5)

3. เมแทบอลิซึม

เมแทบอลิซึม เป็นกระบวนการแปลงทางชีวภาพของสารหรือโมเลกุล โดยมีการใช้เอนไซม์ตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป เพื่อให้สารดังกล่าวละลายในน้ำได้มากขึ้น และถูกขับออกจากร่างกายได้ง่ายในรูปของปัสสาวะ สิ่งคัดหลั่ง หรือการหายใจออก โดยทั่วไปเมื่อยาผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึม สารที่ได้อาจมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาลดลงจนหมดฤทธิ์ (เช่น lorazepam glucuronide จากการเมแทบอลิซึม lorazepam) มีฤทธิ์เท่าเดิม (เช่น nortriptyline จากการเมแทบอลิซึม amitriptyline) หรือได้สารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเพิ่มขึ้นจนอาจก่อให้เกิดความเป็นพิษ (เช่น morphine จากการเมแทบอลิซึม codeine) นอกจากนี้ ยาบางชนิดที่อยู่ในรูปบรรพเภสัช (prodrug) ต้องอาศัยกระบวนการเมแทบอลิซึมเพื่อให้ยาอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ เช่น cefuroxime axetil, fosphenytoin, enalapril เป็นต้น

อวัยวะหลักที่ทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมยาคือ ตับ (2, 6) เนื่องจากเมื่อยาถูกดูดซึมจากลำไส้เล็ก จะเข้าสู่หลอดเลือด portal vein ซึ่งจะนำยาเข้าสู่ตับเป็นลำดับแรก และถูกเอนไซม์ในตับแปลงทางชีวภาพ ก่อนจะเข้าสู่ระบบ

ไหลเวียนเลือดและไปยังอวัยวะเป้าหมายของยา กระบวนการนี้เรียกว่า เมแทบอลิซึมรอบแรก ซึ่งเกิดขึ้นเฉพาะเมื่อให้ยาทางปาก ในขณะที่การให้ยาทางอื่น ยาจะเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดไปออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมายก่อนจะเข้ามาที่ตับเพื่อแปลงทางชีวภาพ กระบวนการเมแทบอลิซึมรอบแรกเป็นตัวแปรสำคัญที่กำหนดค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยา ร่วมกับความสามารถในการดูดซึมยาจากบริเวณที่ให้ยา ดังที่ได้กล่าวไปแล้วก่อนหน้านี้ สัดส่วนของยาที่ถูกขจัดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมรอบแรก เรียกว่า สัดส่วนการสกัดยาที่ตับ (hepatic extraction ratio)

กระบวนการเมแทบอลิซึมยาที่ตับ แบ่งออกเป็น 2 ระยะ ตามกลุ่มของเอนไซม์ที่ใช้ ได้แก่

3.1 กลุ่มปฏิกิริยาในระยะที่ 1 (phase I reactions) ประกอบด้วยปฏิกิริยา oxidation, reduction, hydrolysis และ hydroxylation โดยใช้เอนไซม์ในกลุ่ม cytochrome P450 (CYP) เอนไซม์แต่ละชนิดมีการทำงานแตกต่างกันตามวัยดังแสดงในตารางที่ 7 ส่วนใหญ่มักมีการทำงานเพิ่มขึ้นตามวัยและใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 1 ปี อย่างไรก็ตามการทำงานของเอนไซม์บางชนิด เช่น CYP2C9, CYP2C19 และ CYP3A4 ในเด็กจะสูงกว่าผู้ใหญ่ และจะค่อย ๆ ลดลงจนใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ในช่วงวัยรุ่น (6-8, 11) การทำงานของ CYP2C19 ยังขึ้นอยู่กับการพันธุกรรม ซึ่งทำให้เด็กวัยเดียวกันแต่มีเชื้อชาติแตกต่างกันมีกระบวนการเมแทบอลิซึมยาแตกต่างกัน (2) CYP3A4 เป็นเอนไซม์ที่พบมากที่สุดอันดับของผู้ใหญ่ ในขณะที่ทารกมีเอนไซม์ CYP3A7 ซึ่งมีลำดับนิวคลีโอไทด์คล้ายคลึงกับ CYP3A4 ซึ่งทารกสามารถเกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมยาบางชนิดที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4 โดยใช้ CYP3A7 ได้ระดับเอนไซม์ CYP3A7 จะมีปริมาณมากที่สุดในช่วงหลังเกิด 1 สัปดาห์และค่อย ๆ ลดลงดังแสดงในรูปที่ 5 ในขณะที่ CYP3A4 จะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนเท่ากับร้อยละ 30-40 ของผู้ใหญ่เมื่อทารกอายุ 1 เดือน และเท่ากับผู้ใหญ่เมื่ออายุ 1 ปี ตัวอย่างยาที่ได้รับผลจากลักษณะดังกล่าว ได้แก่ midazolam ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP3A4 ในเด็กทารกแรกเกิดสามารถเกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมยานี้ได้น้อย เนื่องจากไม่ได้เป็นสารตั้งต้นของ CYP3A7 จึงทำให้ครึ่งชีวิตของยานี้ในเด็กทารกแรกเกิดมากกว่าในเด็กโตหรือผู้ใหญ่ (4-12 ชั่วโมง และ 2-6 ชั่วโมง ตามลำดับ) (5,8,10) นอกจากนี้ CYPs แล้ว ปัจจุบันยังพบว่าเอนไซม์

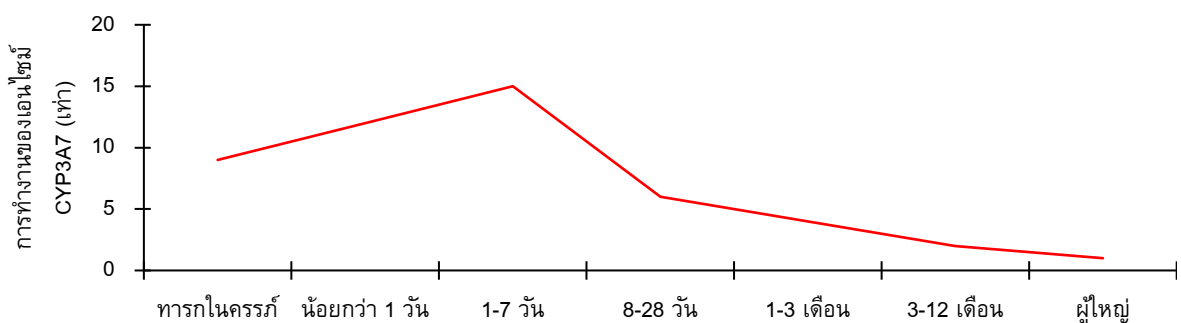
ตารางที่ 7. การทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิดต่าง ๆ ในเด็กแต่ละช่วงวัยเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ และตัวอย่างยาที่เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์แต่ละชนิด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 6-8 และ 11)

| เอนไซม์ | วัยทารกแรกเกิด | วัยทารก | วัยเด็ก | ยาที่เป็นสารตั้งต้น |
|---------|----------------------------|---|---|---|
| CYP1A2 | ลดลง | ร้อยละ 50 ของผู้ใหญ่ เมื่ออายุ 1 ปี | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ หลังอายุ 1 ปี | caffeine, theophylline |
| CYP2B6 | ลดลง | ร้อยละ 50 ของผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | bupropion, methadone |
| CYP2C9 | ร้อยละ 30 ของผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ เมื่ออายุ 1-6 เดือน | มากกว่าผู้ใหญ่ เมื่ออายุ 3-10 ปี | warfarin, phenytoin, NSAIDs |
| CYP2C19 | ร้อยละ 30 ของผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ เมื่ออายุ 6 เดือน | มากกว่าผู้ใหญ่ เมื่ออายุ 3-4 ปี | diazepam, PPIs |
| CYP2D6 | ร้อยละ 30 ของผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ เมื่ออายุ 1 ปี | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | opioids, β -blockers |
| CYP2E1 | ไม่มีข้อมูล | ร้อยละ 30-40 ของผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ เมื่ออายุ 10 ปี | paracetamol |
| CYP3A4 | ร้อยละ 30-40 ของผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ เมื่ออายุ 1 ปี | มากกว่าผู้ใหญ่เมื่ออายุ 1-4 ปี จากนั้นค่อย ๆ ลดลงจนใกล้เคียงผู้ใหญ่ | macrolides, statins, cyclosporine, midazolam |

NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drugs, PPIs; proton pump inhibitors

flavin-containing monooxygenase (FMO) ยังมีความสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมยาหลายชนิด เช่น nicotine, clozapine, sulindac และ ranitidine เป็นต้น การทำงานของเอนไซม์ FMO เปลี่ยนแปลงตามวัยคล้ายกับ CYP3A กล่าวคือ FMO1 จะมีแบบแผนพัฒนาการคล้ายคลึงกับ CYP3A7 โดยมีการทำงานมากที่สุดเมื่อทารกในครรภ์มีอายุครรภ์ 8-15 สัปดาห์ จากนั้นจึงค่อยลดลงและหมดไปภายใน 72 ชั่วโมงหลังเกิด และพบการทำงานของเอนไซม์ FMO3 เมื่อเด็กมีอายุประมาณ 1-2 ปี โดย FMO3 จะมีความสำคัญในปฏิกิริยา N-oxygenation ของ trimethyl-amine (8)

3.2 กลุ่มปฏิกิริยาในระยะเวลาที่ 2 (phase II reactions) กระบวนการเมแทบอลิซึมในระยะนี้จะเพิ่มการละลายน้ำของยาโดยเกิดปฏิกิริยาสังยุค (conjugation) กับสารบางชนิดได้แก่ glutathione (glutathione conjugation), glucuronide (glucuronidation), sulfate (sulfation) และ N-acetyl (N-acetylation) โดยใช้เอนไซม์ที่เจาะจง คือ glutathione-S-transferase (GST), uridine-5'-diphosphogucuronosyltransferase (UGT), sulfotransferase (SULT) และ N-acetyltransferase (NAT) ตามลำดับ เอนไซม์แต่ละชนิดอาจมีหลายไอโซไซม์ (isozyme) ที่ทำหน้าที่จำเพาะและมีพัฒนาการตามวัยที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 8)



รูปที่ 5. การทำงานของเอนไซม์ CYP3A7 ในเด็กแต่ละช่วงวัยเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)

ตารางที่ 8. พัฒนาการตามวัยของเอนไซม์ที่ใช้ในปฏิกิริยาระยะที่ 2 ของกระบวนการเมแทบอลิซึมและตัวอย่างสารตั้งต้นของเอนไซม์แต่ละชนิด (ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 8)

| เอนไซม์ | ทารกในครรภ์ | วัยทารกแรกเกิด | วัยทารก/วัยเด็ก | สารตั้งต้นของเอนไซม์ |
|-----------------------------------|------------------|------------------|---|---------------------------|
| UDP glucuronosyltransferase (UGT) | | | | |
| UGT1A1 | ไม่มีข้อมูล | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 3-6 เดือน | bilirubin |
| UGT1A6 | ไม่พบ | ลดลง | โดยใกล้เคียงผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 10 ปี | zidovudine, paracetamol |
| UGT2B7 | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 2-3 เดือน | morphine, chloramphenicol |
| Sulfotransferase (SULT) | | | | |
| SULT1A1/3* | เพิ่มขึ้น | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | paracetamol, estrogen |
| Glutathione-S-transferase (GST) | | | | |
| GSTA1/2 | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | |
| GSTM | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | |
| GSTP* | เพิ่มขึ้น | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | |
| N-acetyltransferase (NAT) | | | | |
| NAT2 | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | isoniazid |

ปฏิกิริยา glucuronidation ซึ่งอาศัยเอนไซม์ GST เป็นปฏิกิริยาสำคัญของกระบวนการเมแทบอลิซึมยาใน ระยะที่ 2 มากที่สุด โดยไอโซไซม์ UGT1A1 และ UGT2B7 มีการทำงานเพิ่มขึ้นใกล้เคียงผู้ใหญ่ตั้งแต่เด็กอยู่ในช่วงวัยทารก จึงควรระมัดระวัง และติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่เป็นสารตั้งต้นของไอโซไซม์เหล่านี้ในเด็กวัยทารกแรกเกิด เช่น morphine หรือ chloramphenicol เป็นต้น ในขณะที่พัฒนาการของไอโซไซม์ UGT1A6 จะสมบูรณ์เต็มที่เมื่อเด็กย่างเข้าสู่ช่วงวัยรุ่น ทำให้ปฏิกิริยา glucuronidation ของยาบางชนิดเช่น paracetamol เกิดขึ้นในเด็กทารกและเด็กเล็กได้ช้ากว่าในเด็กวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ (8) แม้ว่าปฏิกิริยา sulfation จะสามารถช่วยเมแทบอลิซึมยา paracetamol แล้วก็ตาม แต่ปฏิกิริยาดังกล่าวมีความสามารถน้อยกว่าปฏิกิริยา glucuronidation ดังนั้นในเด็กเล็กจึงมีโอกาสเกิดความเป็นพิษจากยา paracetamol ได้ง่ายกว่าเด็กโตและผู้ใหญ่ (2, 6) ส่วนเอนไซม์ที่ใช้ในปฏิกิริยาสังยุคกับสารอื่นสามารถทำงานได้ดีใกล้เคียงผู้ใหญ่ตั้งแต่ช่วงหลังเกิด อย่างไรก็ตาม สำหรับปฏิกิริยา N-acetylation นั้น พบว่าพหุสัณฐาน (polymorphism) ของเอนไซม์ส่งผลต่อ การเกิดปฏิกิริยามากกว่าพัฒนาการตามวัย (8)

การไหลเวียนเลือดไปตับมีพัฒนาการตามวัย โดยจะเพิ่มสูงขึ้นใกล้เคียงกับผู้ใหญ่ เมื่อเด็กมีอายุประมาณ 1 ปี การให้ยาที่มีสัดส่วนการสกัดยาที่ตับสูงและสามารถจับกับโปรตีนได้ดีทางอื่นนอกเหนือจากทางปาก เช่น fentanyl, midazolam, propofol หรือ ropivacaine ในเด็กเล็กที่อายุน้อยกว่า 1 ปี ยาจะถูกขจัดออกจากร่างกายได้ลดลง เพราะยาจะอยู่ในรูปอิสระมากขึ้นจากการที่เด็กกลุ่มนี้ยังสร้างโปรตีนในเลือดได้น้อย อีกทั้งยังมีการไหลเวียนเลือดไปที่ตับลดลง ยาจึงถูกเมแทบอลิซึมได้ลดลง จึงควรพิจารณาขนาดของยาเหล่านี้ในเด็กเล็ก ในขณะที่ยาที่มีสัดส่วนการสกัดยาที่ตับต่ำ การขจัดยาจะขึ้นอยู่กับความสามารถในการจับกับโปรตีนของยาเป็นหลัก (7)

นอกจากตับแล้ว ร่างกายของมนุษย์มีอีกหลายอวัยวะที่สามารถเมแทบอลิซึมยาได้ แม้กระทั่งในเลือด โดยอาศัยเอนไซม์ esterase ในปฏิกิริยาการสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ซึ่งการทำงานของเอนไซม์ esterase จะน้อยในช่วงวัยทารกแรกเกิด และจะสมบูรณ์ใกล้เคียงผู้ใหญ่เมื่อเด็กมีอายุประมาณ 10-12 เดือน ทำให้กระบวนการเมแทบอลิซึมยาบางชนิดเกิดได้ช้ากว่าในทารกแรกเกิด เช่น ยาชาเฉพาะที่ เป็นต้น (2)

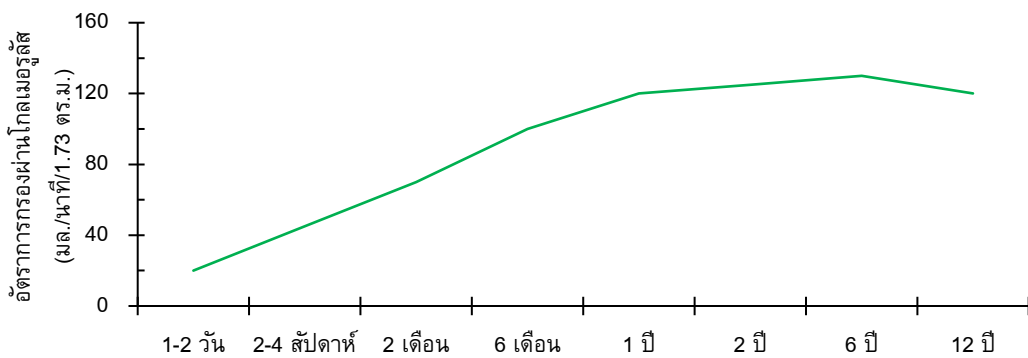
ตารางที่ 9. ปัจจัยที่ส่งผลต่อการกำจัดยาทางไตของเด็กแต่ละช่วงวัย เปรียบเทียบกับในผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2)

| ปัจจัยที่ส่งผล | วัยทารกแรกเกิด | วัยทารก | วัยเด็ก |
|------------------------------------|----------------|--------------------------------|------------------|
| การกรองผ่านโกลเมอรูลัส | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่เมื่ออายุ 1 ปี | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| การหลั่งสารที่ท่อไต | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| การดูดกลับสารที่ท่อไต | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| การขับยาออกโดยใช้โปรตีนขนส่ง | ลดลง | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| การขับยาออกโดยการแพร่ผ่าน | ลดลง | เพิ่มขึ้น | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |
| การขับยาที่มีคุณสมบัติเป็นต่างอ่อน | เพิ่มขึ้น | เพิ่มขึ้น | ใกล้เคียงผู้ใหญ่ |

4. การกำจัดยาทางไต

ไตเป็นอวัยวะหลักที่ทำหน้าที่ขับยาและสารที่ได้จากกระบวนการเมแทบอลิซึมออกจากร่างกาย ปัจจัยที่ส่งผลต่อค่าการกำจัดยาทางไต (renal drug clearance; Cl_R) ในเด็กแต่ละช่วงวัยเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ แสดงดังตารางที่ 9 โดยสามารถเขียนสมการอย่างง่ายได้ว่า ค่าการกำจัดยาทางไต = อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate; GFR) + การหลั่งสารที่ท่อไต (active tubular secretion; ATS) - การดูดกลับสารที่ท่อไต (active tubular reabsorption; ATR) (2)

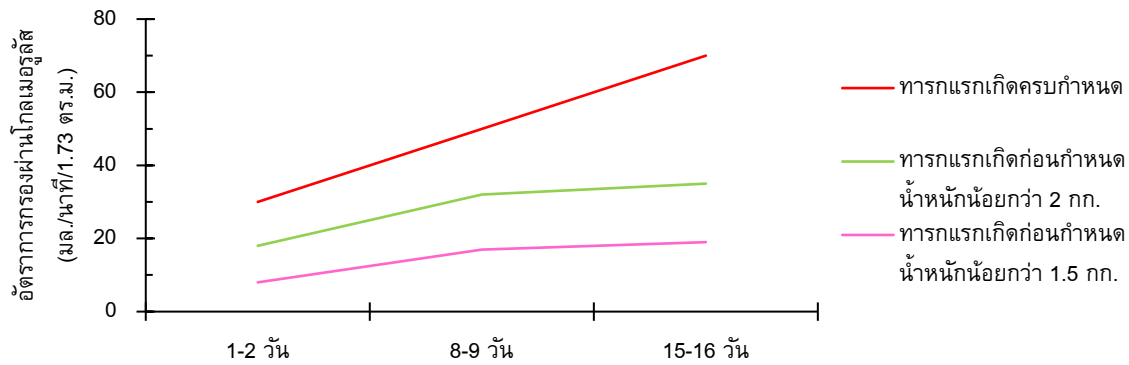
การกำจัดยาทางไตในทารกแรกเกิดมีข้อจำกัดเนื่องจากกายวิภาคและสรีรวิทยาของหน่วยไต (nephron) ยังไม่สมบูรณ์เต็มที่ ทารกแรกเกิดครบกำหนดจะมีค่า GFR โดยเฉลี่ย 2-4 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ในช่วงวันแรกหลังเกิดทารกจะมีความต้านทานของหลอดเลือดที่ไต (renal vascular resistance) ลดลง ส่งผลให้มีเลือดไหลไปเลี้ยงไต (renal blood flow) มากขึ้น ทำให้ค่า GFR สูงขึ้นในช่วง 2 สัปดาห์แรก จนใกล้เคียงกับผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 1 ปี นอกจากนี้ ในเด็กช่วงอายุประมาณ 2-5 ปีอาจมีค่า GFR สูงขึ้นมากกว่าผู้ใหญ่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเมื่อมีความผิดปกติของกระบวนการเมแทบอลิซึมของร่างกาย เช่น มีไข้ เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 6 (2)



รูปที่ 6. อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสโดยเฉลี่ยของเด็กแต่ละช่วงอายุ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1)

ทารกแรกเกิดก่อนกำหนดที่ยังมีการสร้างและการเติบโตของหน่วยไตยังไม่สมบูรณ์ จะมีค่า GFR ประมาณ 0.6-0.8 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ซึ่งต่ำกว่าทารกแรกเกิดครบกำหนดดังแสดงในรูปที่ 7 (2) ส่งผลให้ยาสามารถอยู่ในร่างกายได้นานกว่า และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่า เช่น fluconazole มีค่าครึ่งชีวิตในทารกแรกเกิดก่อนกำหนดมากกว่าทารกแรกเกิดครบกำหนด (88 ชั่วโมง และ 19.5-25 ชั่วโมงตามลำดับ)

การหลั่งและดูดกลับสารที่ท่อไต ต้องอาศัยโปรตีนขนส่งที่อยู่บนเซลล์เยื่อบุท่อไต เมื่อแรกเกิดโปรตีนขนส่งเหล่านี้ทำงานได้ไม่สมบูรณ์ จนกระทั่งเมื่อเด็กมีอายุ 1-3 ปี จึงจะสามารถทำงานได้เท่ากับในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามอาจมีข้อยกเว้น เช่น P-gp ภายในเซลล์ท่อไตในเด็กเล็กสามารถทำงานได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ ยาบางชนิดที่เป็นสารตั้งต้นของ P-gp เช่น digoxin ในเด็กเล็กจึงจำเป็นต้องใช้ขนาดยาที่สูงกว่าผู้ใหญ่ นอกจากนี้ ปัสสาวะของทารกแรกเกิดมีความเป็นกรดมากกว่าผู้ใหญ่ ทำให้ทารกแรกเกิดมีการขับยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอนอกทางปัสสาวะลดลง และดูดกลับยาเหล่านั้นมากขึ้น เช่นยาในกลุ่ม penicillin, cephalosporin หรือ sulfonamides ลดลง ในทางตรงกันข้าม ยาที่มีคุณสมบัติเป็นต่างอ่อนจะถูกดูดกลับลดลง และถูกขับออกมากขึ้น (9)



รูปที่ 7. อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสโดยเฉลี่ยของทารกแรกเกิดครบกำหนด เปรียบเทียบกับทารกแรกเกิดก่อนกำหนดที่มีน้ำหนักตัวแตกต่างกัน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

การเปลี่ยนแปลงการขจัดยาทางไตในเด็กวัยทารกแรกเกิดและวัยทารก ส่งผลต่อการกำหนดขนาดยาและระยะห่างการให้ยาของยาบางชนิด เช่น การให้ยา gentamicin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม aminoglycoside ในกรณีที่มีการติดเชื้อรุนแรง ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่มีค่า GFR ปกติ (85-130 มล./นาที/1.73 ตร.ม.) จะกำหนดระยะห่างการให้ยาเป็นทุก 8 ชั่วโมง ในขณะที่เด็กเล็กที่มี GFR มากกว่า 130 มล./นาที/1.73 ตร.ม. จะกำหนดระยะห่างการให้ยาเป็นทุก 6 ชั่วโมง หรือในทารกแรกเกิดในช่วงสัปดาห์แรก จะกำหนดระยะห่างการให้ยาเป็นทุก 18-36 ชั่วโมงเพื่อให้ระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา (2)

ผลของพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายต่อเภสัชพลศาสตร์ (1, 2)

เภสัชพลศาสตร์ เป็นความรู้ที่ใช้อธิบายผลของยาที่กระทำต่อร่างกาย โดยยาไปจับกับตัวรับ (receptor) ชนิดต่าง ๆ และส่งสัญญาณให้เซลล์หลังสารตัวกลาง (mediator) เพื่อกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของอวัยวะเป้าหมาย เหตุหนึ่งที่ทำให้ขนาดยา midazolam และ fentanyl ในเด็กวัยทารกแรกเกิดน้อยกว่าเด็กช่วงวัยอื่นหรือผู้ใหญ่ คือทารกแรกเกิดมีตัวรับของสารสื่อประสาท γ -aminobutyric acid (GABA) และ μ -opioid น้อยกว่าวัยอื่น ซึ่งตัวรับของสารสื่อประสาทเหล่านี้จะมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นตามวัย

ข้อมูลในปัจจุบันเกี่ยวกับพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายต่อเภสัชพลศาสตร์ยังมีเพียงเล็กน้อย และยังขาดข้อสรุปที่ชัดเจน แต่อนุมานได้ว่าเภสัชจลนศาสตร์ส่งผลต่อเภสัชพลศาสตร์ของยา กล่าวคือหากพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายส่งผลให้มียาที่อยู่ในรูปอิสระอยู่ในเลือดมากขึ้น เช่น

อาจเนื่องมาจากการดูดซึมมากขึ้น จับกับโปรตีนได้น้อยลง ถูกจัดออกจากร่างกายด้วยกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ต่ำลง หรือขับออกทางไตลดลง จะทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้มากขึ้นจนอาจเกิดความเป็นพิษ ในทางกลับกันหากพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายส่งผลให้ยาอยู่ในรูปอิสระอยู่ในร่างกายได้ลดลง อาจทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ลดลงจนอาจหมดประสิทธิภาพในการรักษา เช่น phenytoin โดยปกติสามารถจับกับ albumin ได้ร้อยละ 95 ในผู้ใหญ่ แต่ในทารกแรกเกิด ยาจับกับ albumin ได้เพียงร้อยละ 80 จึงเพิ่มปริมาณยาในรูปอิสระได้มากถึง 4 เท่า (เพิ่มจากร้อยละ 5 เป็นร้อยละ 20) ซึ่งอาจเกิดผลข้างเคียงหรือความเป็นพิษจากยาได้ในทางกลับกัน ampicillin สามารถจับกับ albumin ได้เพียงร้อยละ 20 และร้อยละ 10 ในผู้ใหญ่และทารกแรกเกิดตามลำดับ ปริมาณยาที่อยู่ในรูปอิสระเพิ่มสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยจากร้อยละ 80 เป็นร้อยละ 90 ไม่ส่งผลในแง่ผลข้างเคียงและการเกิดพิษจากยา

เด็กแต่ละวัยมีรายงานการเกิดอาการข้างเคียงจากยาบางชนิดแตกต่างกันในเด็กแต่ละช่วงวัย เช่นยา valproic acid ทำให้เกิดพิษต่อตับในเด็กเล็กมากกว่าเด็กโต ยา diphenhydramine มักเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลางในเด็กวัยทารกมากกว่าเด็กวัยอื่น ในขณะที่เด็กวัยรุ่นมักจะมีปัญหาน้ำหนักเพิ่มจากยาในกลุ่มยาด้านจิตเภทรุ่นที่ 2 มากกว่าวัยอื่น นอกจากนี้มีรายงานว่า การใช้ยา cyclosporine ในเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี หรือการใช้ยา warfarin ในเด็กช่วงก่อนวัยรุ่นต้องใช้ขนาดยาเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวต่ำกว่าผู้ป่วยวัยอื่น เนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงจากยาได้มากขึ้นในช่วงวัยดังกล่าว

ทั้งนี้ เพื่อให้เห็นภาพมากขึ้น จึงขอยกตัวอย่างขนาดยาที่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละช่วงวัย ซึ่งเป็น

ผลมาจากพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายที่ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ดังแสดงในตารางที่ 10

บทสรุป

เด็กเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความซับซ้อน เนื่องจากเป็นช่วงวัยที่มีองค์ประกอบของร่างกาย และพัฒนาการของระบบอวัยวะแตกต่างกัน โดยเฉพาะในเด็กวัยทารกแรกเกิด

วัยทารก หรือในเด็กเล็กที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี มีพัฒนาการด้านร่างกายอย่างรวดเร็วและแตกต่างจากผู้ใหญ่เป็นอย่างมาก ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกซึ่งให้ข้อมูลขนาดยาในผู้ป่วยเด็กแต่ละช่วงวัยมากขึ้น ซึ่งสามารถสืบค้นได้ทั้งจากแหล่งข้อมูลตติยภูมิ เช่น หนังสือ แอปพลิเคชันบนโทรศัพท์มือถือ อินเทอร์เน็ต หรือฐานข้อมูลทางการแพทย์อิเล็กทรอนิกส์ชนิดต่าง ๆ ที่มีความน่าเชื่อถือ หรืออาจใช้

ตารางที่ 10. ผลของพัฒนาการตามวัยด้านร่างกายของผู้ป่วยเด็กแต่ละวัยต่อขนาดยาที่ใช้บ่อยในเด็กเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 1 และ 10)

| ยา | ขนาดยาโดยเฉลี่ย ¹ | | | | ปัจจัยหลักที่ทำให้ขนาดยาแตกต่างกัน |
|---------------|---------------------------------------|---|---|--------------------------------------|--|
| | วัยทารกแรกเกิด ครบกำหนด | วัยทารก | วัยเด็ก | วัยผู้ใหญ่ | |
| amikacin | 15-17.5 มก./กก. ทุก 24 ชม. | 15-20 มก./กก. ทุก 24 ชม. | 15-20 มก./กก. ทุก 24 ชม. | 15-20 มก./กก. ทุก 24 ชม. | การขับยาทางไต และการกระจายยา |
| aminophylline | 1.9 มก./กก. ทุก 12 ชม. | 1.9 มก./กก. ทุก 12 ชม. | 0.89-1.01 มคก./กก./ชม. | 0.51 มคก./กก./ชม. | เมแทบอลิซึมยาที่ตับ |
| ceftazidime | 50 มก./กก. ทุก 12 ชม. | 50 มก./กก. ทุก 8 ชม. | 50 มก./กก. ทุก 8 ชม. | 15-30 มก./กก. ทุก 8-12 ชม. | การขับยาทางไต และการกระจายยา |
| clindamycin | 5 มก./กก. ทุก 6-12 ชม. | 10 มก./กก. ทุก 6-8 ชม. | 10 มก./กก. ทุก 6-8 ชม. | 4-12 มก./กก. ทุก 6-12 ชม. | เมแทบอลิซึมยาที่ตับ |
| digoxin | 4-5 มคก./กก. ทุก 12 ชม. | <u>1-24 เดือน</u> : 5-7.5 มคก./กก. ทุก 12 ชม. | <u>2-5 ปี</u> : 2.5-5 มคก./ กก. ทุก 12 ชม. <u>5-10 ปี</u> 5-10 มคก./ กก. ทุก 24 ชม. | 2-4 มคก./กก. ทุก 24 ชม. | การดูดซึมยา การขับยาทางไต การกระจายยา และ เภสัชพลศาสตร์ |
| gentamicin | 4-5 มก./กก. ทุก 24 ชม. | 4.5-7.5 มก./กก. ทุก 24 ชม. | 4.5-7.5 มก./กก. ทุก 24 ชม. | 5-7 มก./กก. ทุก 24 ชม. | การกำจัดยาทางไต และการกระจายยา |
| phenytoin | 2-4 มก./กก. ทุก 12 ชม. | 2-4 มก./กก. ทุก 12 ชม. | 2-4 มก./กก. ทุก 12 ชม. | 1.5-3 มก./กก. ทุก 8 ชม. | เมแทบอลิซึมยาที่ตับ และการกระจายยา |
| phenobarbital | 3-4 มก./กก. ทุก 24 ชม. | 3-5 มก./กก. ทุก 24 ชม. | <u>น้อยกว่า 5 ปี</u> : 3-5 มก./กก.ทุก 24 ชม. <u>มากกว่า 5 ปี</u> : 2-3 มก./กก.ทุก 24 ชม. | 1-3 มก./กก. แบ่ง ให้ทุก 12-24 ชม. | เมแทบอลิซึมยาที่ตับ และการกระจายยา |
| ranitidine | 1.5-2 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 8 ชม. | 2-6 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 8 ชม. | 3-6 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 6 ชม. | 5 มก./กก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชม. | การขับยาทางไต และการกระจายยา |

1: ขนาดยาโดยเฉลี่ยในข้อบ่งใช้เดียวกันและให้ทางหลอดเลือดดำ ยกเว้น digoxin ให้ทางปาก เปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักประมาณ 60-70 กิโลกรัม ขนาดยาในตารางข้างต้นไม่สามารถนำไปอ้างอิงเพื่อใช้ในผู้ป่วยเฉพาะรายได้เนื่องจากยาแต่ละชนิดมีหลายข้อบ่งใช้ ซึ่งแต่ละข้อบ่งใช้จะมีความแตกต่างกันของขนาดยาและระยะห่างการให้ยา

ข้อมูลจากวรรณกรรมปฐมภูมิที่ตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ หากไม่พบว่ามิขนาดยาที่ใช้ในเด็ก ควรใช้ความเข้มข้นของยาในเลือดหรืออวัยวะเป้าหมายมาบูรณาการเข้ากับความรู้อื่นเรื่องเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ตามพัฒนาการด้านร่างกายของเด็กแต่ละช่วงวัยมาช่วยในการกำหนดหรือปรับขนาดยา โดยควรตระหนักอยู่เสมอว่า เด็กจึงไม่ใช่ผู้ใหญ่ย่อส่วน ดังนั้นจึงไม่อาจปรับขนาดยาเป็นสัดส่วนตามอายุหรือขนาดร่างกาย ไม่ว่าจะเป็นน้ำหนักหรือพื้นที่ผิวกาย เว้นแต่ยังขาดข้อมูลการศึกษาหรือยังไม่มี การกำหนดขนาดยาชนิดนั้นที่แน่นอนในผู้ป่วยเด็ก หากผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยา จึงอนุโลมให้ใช้วิธีเหล่านั้นในผู้ป่วยเฉพาะราย เพื่อให้การใช้ยาในผู้ป่วยเด็กเกิดประสิทธิภาพในการรักษาและมีความปลอดภัย

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบพระคุณ เภสัชกรหญิงนงภรณ์ วิมลสารวงศ์ และเภสัชกรหญิงรวิวรรณ วิทวัสสารัญกุล ที่ได้กรุณาอ่านและตรวจทานต้นฉบับ พร้อมให้คำแนะนำในการเรียบเรียงบทความ และขอขอบคุณผู้ป่วยเด็กทุกรายที่เป็นครูและแรงบันดาลใจให้แก่ผู้เขียน

เอกสารอ้างอิง

1. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1157-67.
2. Lowry JA, Jones BL, Sandritter TL, Kearns GL. Principles of drug therapy. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme III JW, editors. *Nelson*

textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 404-16.

3. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics.* 2004;114:1362-4.
4. Phan H, Pai VB, Hahata MC. Pediatrics. In: Chisholm-Burns MA, Schwinghammer TL, Wells BG, Malone PM, Kolesar JM, DiPiro JT, editors. *Pharmacotherapy : principles & practice.* 4th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. p. 19-29.
5. Funk RS, Brown JT, Abdel-Rahman SM. Pediatric pharmacokinetics: human development and drug disposition. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59:1001-16.
6. Wagner J, Abdel- Rahman SM. Pediatric pharmacokinetics. *Pediatr Rev.* 2013;34:258-69.
7. Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy.* 2009;29:680-90.
8. Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19:262-76.
9. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79:395-404.
10. Lexicomp® [mobile application]. Version 4.0.4. Ohio: Lexicomp, Inc.; 2018 [cited 1 Feb 2018].
11. Natale S, Bradley J, Nguyen WH, Tran T, Ny P, La K, et al. Pediatric obesity: pharmacokinetic alterations and effects on antimicrobial dosing. *Pharmacotherapy.* 2017;37:361-78.