مضادات الحمى عند الأطفال

Les antipyrétiques chez l'enfant

الدكتورة خديجة أيت إيدر

خ. أيت إيدر[1]، ن. خضر[1]، أمل أيت الحاج سعيد[2]، أ.ع. بوصفيحة[1]

[1] مصلحة الأمراض المعدية، مستشفى الأطفال عبد الرحيم الهاروشي، جامعةالحسن الثاني، الدارالبيضاء

[2] صيدلانية، أستاذة بكلية الطب والصيدلة، جامعةالحسن الثاني، الدارالبيضاء

مقدمة:

تعتبر الحمى (la fièvre) من الأعراض الشائعة لاستشارة طبيب الأطفال والغرض من الأدوية الخافضة للحرارة هو راحة الطفل وليس الوقاية من الاختلاج الحموي (les convulsions fébriles). هناك دراسات حديثة أحيت النقاش، حول ماهو الخافض الحراري الذي يجب استعماله للوهلة الأولى؟ ماهي الجدوى من أخذ هذه الأدوية في نفس الوقت (en concomitance) أو بالتناوب (en alternance) ؟ في هذا المقال و على ضوء آخر الدراسات المنشورة سنقوم بالتذكير بأهم الأدوية المتوفرة لخفض درجة الحرارة و البيانات الدوائية (les données pharmacologiques) و دواعي استعمال هذه الأدوية والآثار الجانبية لها.

الحمى من الأعراض الشائعة عند الأطفال حيث تمثل 10 إلى 30% من مجموع الاستشارات في طب الأطفال. وهي في غالب الحالات عرض حميد. يمثل استجابة فيزيولوجية للجسم ضد مهيج تعفني [1] (stimulus infectieux) .

تعريف الحمى هو ارتفاع درجة حرارة الجسم فوق 38 درجة سلسيوس في غياب مجهود فيزيائي مهم عند طفل مغطى بطريقة عادية في درجة حرارة هواء معتدلة. هذا العرض يصادف خاصة عند الأطفال ما قبل سن الدراسة. مما يتسبب في قلق الوالدين وكلفة عالية بالنسبة للمصالح الصحية. رغم أن الحمى وسيلة دفاع الجسم ضد التعفن، يبقى استعمال مضادات الحمى من أجل راحة الطفل وعند نقصان الشهية، واضطراب النوم وفي حالة قلق عند الوالدين [1]. لم تعد الوقاية من الاختلاجات الحموية

إشارة إلى استعمال الأدوية الخافضة للحرارة حيث أن الدراسات الحديثة لم تثبت فعاليتها [2,3]. هناك نوعان من الأدوية هي الأكثر استعمالا: الباراسيتامول (paracetamol) والإيبيروفان (ibuprofene).

بعد تقديم عام للفيزيولوجية المرضية للحمى سيتم تدقيق الأدوية المستعملة حاليا مع التركيز على الخصائص الكيميائية للأدوية (pharmacologies) و الحركيات الدوائية (pharmacocinétiques)، وأهم الآثار الجانبية والحالات التي يجب تفادي استعمال هذه الأدوية وأهم النقط التي يجب على طبيب الأطفال معرفتها.

الفيزيولوجيا المرضية للحمى

ينتج التنظيم الحراري (L'homéothermie) عن توازن بين الإنتاج الحراري (thermogénèse) والتحلل الحراري (thermolyse). هذا التوازن الحراري يحدث بفضل الوطاء (hypothalamus) الذي يعمل كمنظم حراري. انتاج الحرارة هو راجع لتفاعلات عضوية (réactions métaboliques) مهمة على مستوى الدهون والعضلات وكذلك المجهود العضلي عند القشعريرة.

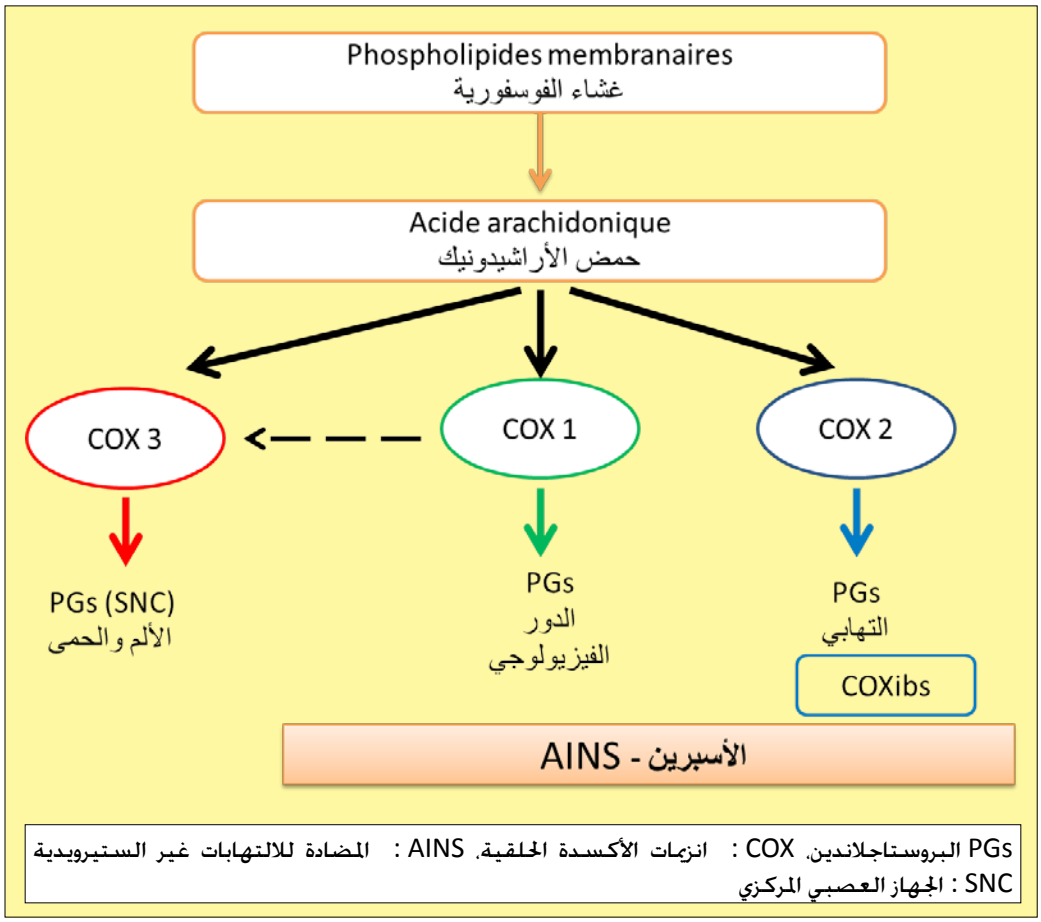
التحلل الحراري يتم بطرق مختلفة: إما بالحمل الحراري (convection) عبر تسخين الطبقات الهوائية المجاورة، أو بالإشعاع الحراري (radiation) (هذه الظاهرة تعاق بارتداء الملابس) أو عبر التوصيل عن طريق الدورة الدموية مما يمكن من تبريد سطحي للجلد وأخيرا عبر التبخر الجلدي والهوائي ويقدر فقدان الماء ب 80 مل/ م2 / 24 ساعة /درجة سلسيوس فوق درجة حرارة 37 سلسيوس [4].

ضبط الحرارة في مستوى 37 سلسيوس يتم بفضل تفاعلات تكيف للجسم، التي تثار بواسطة المركز المنظم (centre régulateur). هذه التفاعلات هي استجابة للمنظم الحراري المركزي للمعلومات الواردة من مستقبلات الحرارة. وهي ثلاث تفاعلات: تفاعلية الشعيرات الدموية الجلدية ، فالتمدد الشعيري يزيد من ضياع الحرارة في حين أن تقلص الشعيرات تخفض منه. وهناك العرق وارتفاع الضغط العضلي ثم القشعريرة التي ينتج عنها ارتفاع انتاج الحرارة [4,5].

الحرارة هي نتيجة لمولدات الحمى الخارجية (الفيروسات، البكتيريا) وتؤدي إلى إنتاج مولدات الحمى الداخلية (سيتوكينات cytokines)، التي تهيج الوطاء الأمامي (l'hypothalamus antérieur)، مؤدية إلى الإنتاج المحلي للبروستا غلونديات (prostaglandines) خاصة (PGE2)، كل هذا يؤدي إلى خلل توازن المنظم الحراري. المضادات الحموية تهدف إلى تخفيض توازن المنظم الحراري الوطائي.

1. البيانات الدوائية لمخفضات الحرارة (Pharmacologie des anti-pyrétiques) :

آلية عمل الإيبيبروفين معروفة، لكن لم يتم بعد تعريف آلية عمل الباراسيتامول بشكل جيد (الشكل 1). ويرتبط تأثير خافض الحرارة إلى إيقاف تصنيع البروستاجلاندين [5,6] (prostaglandines).



الشكل 1: آلية عمل الأدوية الخافضة للحرارة [19].

الجدول الأول : الدوائية الحركية للباراسيتامول والإيبيبروفين [6, 7]

الأدوية	الحد الأقصى لتركيز البلازما	نصف عمر إفراز (الساعة)	الجرعة (ملغ / كغ / يوم)	جرعة لا ينبغي تجاوزها (ملغ / كغ / يوم)	الجرعة السامة (مغ / كغ / جرعة)
الباراسيتامول	60 دقيقة	2	60	80	150-100
الإيبيبروفين	90 دقيقة	2	30-20	30	400

الجدول الثاني: الموانع والاحتياطات لاستعمال الأدوية الخافضة للحرارة [5,11]

	الإيبيبروفين	الباراسيتامول
موانع الاستعمال	فرط الحساسية القصور الكلوي الحاد القرحة الهضمية المتطورة فشل كبدي حاد فشل القلب الحاد الذئبة الحمامية الجهازية	فرط الحساسية فشل الكبد
الاحتياطات عند الاستعمال	جدري الإسهال والقيء.	

هناك فرضيات عديدة لتوضيح آلية عمل الباراسيتامول. أولا أنه على المستوى المركزي يكبح انتاج البروستجلاندين، المسؤولة عن ظهور الآلام والحمى. وأيضا عن طريق كبح عمل الأنزيم PGHS prostaglandine (H2 synthase) الذي يحتوي على موقع ناشط (cyclooxygenose) أو (cox) الذي يعتبر أهم أهداف مضادات الإلتهاب (AINS) وموقع (peroxydase) أو (POX) حيث يؤثر الباراسيتامول.

الباراسيتامول لا يؤثر مباشرة على COX1 و COX2 (على عكس مضادات الالتهاب كالأسبيرين والايبيبروفان). وذلك راجع إلى فرضية وجود أنزيم متساو جديد (COX3) الذي يؤثر عليه الباراسيتامول مباشرة مما يمكن من تفسير فعاليته على الحمى والألم رغم عدم توفره على أنشطة مضادة للالتهاب ومضادة للصفائح الدموية(antiplaquettaire). الفرضية الثانية هي أن الباراسيتامول يعمل على هرمون السيروتونين (sérotoninergique) المركزية.

2. الدوائية الحركية (Pharmacocinétique)

◄ الباراسيتامول:

عملية امتصاص الباراسيتامول عن طريق الفم سهلة وكاملة. تحدث تركيزات البلازما القصوى بين 15 دقيقة بالنسبة للقرص الفوار (comprimé effervescent) و30 إلى 60 دقيقة بعد البلع بالنسبة للقرص (comprimé) أوالمسحوق (sachet). معدل الامتصاص عن طريق المخرج هومعادل تقريبا لمعدل الامتصاص عن طريق الفم. لكن الحمولة (suppositoire) لها مزايا كثيرة خاصة عند الأطفال أو في حالة غياب الوعي[6] . الباراسيتامول ينتشر بسرعة وعلى نطاق واسع داخل مقصورات السوائل (compartiments liquidiens) في الجسم باستثناء الدهون. حجم التوزيع هو من 0.9 إلى 1 لتر/ كيلوغرام. يختلف تركيز الباراسيتامول في البلازما حسب الأشخاص وطريقة الاستعمال [6].

يتم استقلاب (métabolisé) الباراسيتامول أساسا في الكبد (95-98%)، عن طريق مسارين رئيسيين وهما الاقتران بالسكر (glycuroconjugaison) من 55 إلى 75% و الاقتران بالسيلفور (sulfoconjugaison) من 20 الى 40%. المسار الأساسي عند الأطفال هو sulfoconjugaison من 20 الى 60%. في حين أن المسار يتغير تدريجيا من 10 إلى 50% ليصبح عن طريق (glycuroconjugaison) عند سن 12 سنة [7]. هذه الأشكال غير الناشطة التي تمثل أكثر من 96% من نواتج الأيض (métabolites) هي قابلة للذوبان في السوائل وتفرز عن طريق الكلي. العمل الضئيل لمونوأوكسجيناز الكبدية (monooxygénases hépatiques à cytochrome P-450) يؤدي إلى (N-hydroxy-N-acétyl-4-aminophénol) ثم إلى NAPQI (N-acétyl-P-benzoquinoneimine) التي ستكون مستقلب الكبد السام (métabolite hépatotoxique). هذا المركب المزوج إلى الكليتاثون (glutathion) يكون الأيض الذي يتم فرزه عن طريق الكلي [7] على شكل (mercaptoconjugués) و (cystéines conjugués). نصف عمر (demi-vie) افراز الباراسيتامول هو من 2 إلى 3 ساعات عند الشخص البالغ. لكن هذه المدة تصبح أقصر عند المراهقين وخاصة عند الأطفال بسبب أهمية (sulfoconjugaison) التي تفرز المشتقات بسرعة. وهو ما يفسر أخذ الباراسيتامول كل 4 ساعات والحد العلاجي (plateau thérapeutique) يتم التوصل إليه في أقل من 24 ساعة (خمس أضعاف نصف العمر).

الجرعة الواحدة للباراسيتامول هي 15 ملغ/ كلغ كل 6 ساعات و لا يجب أن تتجاوز الجرعة اليومية 60ملغ/ كلغ/ اليوم. ان أخذ عينة من 10 ملغ/ كلغ

يضمن هبوط درجة الحرارة بـ1.5 درجة سلسيوس لمدة 4 ساعات. وجرعة من 20 ملغ يضمن هبوط درجة الحرارة بـ2.5 درجة سلسيوس لمدة حوالي 8 ساعات (الجدول الأول).

◄ **الايبيبريفان:**

الحركية الدوائية (pharmacocinétique) عند الأطفال من سن 2 إلى 12 سنة لا تختلف بالمقارنة مع البالغين وهي مستقيمة بين 5 و7.5 و 10 ملغ/ كلغ. ويلاحظ التركيز القصوي عند 90 دقيقة بعد تناوله عن طريق الفم. أخذ هذا الدواء أثناء الأكل يؤخر امتصاصه. يلتصق 99% من الايبيبروفان ببروتينين البلازما. هذا الجزيء يحتوي على حجم توزيع ضئيل.

الايبيبروفين يخضع على نطاق واسع لتحويل بيولوجي (bioconversion) ويتم استقلابه في المقام الأول في الكبد (90%) إلى مركبات غير نشيطة عن طريق الأكسدة أو الهدركسدة لسلسلة ايسوبوتيل (isobutyle) ثم يتم تشكيل مشتقات التقارن (dérivés conjugués).

السيتوكروم P4502C9 أو CYP2C9 هو السيتوكروم الرئيسي المعني في حين أن CYP2C8 يلعب دورا أصغر. هناك تعدد في الأشكال الجينية لهذه السيتوكرومات مما يتسبب في اختلاف طرق افراز الإيبيبروفين حسب الأشخاص [9]. يتم التخلص منه أساسا في البول. بصفة كاملة خلال 24 ساعة بنسبة 10% دون تغيير و90% على شكل أيض ناشطة. خاصة غلوكورونيد (glucoroconjugués) .

الجرعة الخافضة للحرارة تتراوح ما بين 20 إلى 30ملغ/ كلغ/ يوم. يتحقق الهبوط القصوي للحرارة في 3 ساعات مع 5 ملغ و4ساعات مع 10 ملغ. جرعة 20 إلى 30 ملغ/ كلغ/ يوم لها نفس مفعول خافض الحرارة بالمقارنة مع الجرعة 60 ملغ/ كلغ/ يوم للباراسيتامول لكن مع مفعول أطول (الجدول الأول).

◄ **حمض أستيل الساليسيك (Acide acétyl-salicylique):**

يتم امتصاص حمض أستيل الساليسيك بسرعة وبصفة نهائية عن طريق الفم وهو يخضع لتحلل سريع يؤدي إلى تكون حمض الساليسليك (acide salicylique) أو حمض الصفصاف (المستقلب الناشط).

التوافر البيولوجي (biodisponibilité) لحمض أستيل الساليسيك يختلف حسب الجرعات فبالنسبة للجرعات الصغيرة يمثل 60% (500 ملغ) و90% بالنسبة للجرعات الكبيرة من 1 غرام [10]. حمض الصفصاف وحمض أستيل الساليسليك ينتشران بشكل سريع داخل جميع الأنسجة. وهما أيضا يعبران حاجز المشيمة ويظهران في حليب الأم.

حمض الصفصاف متصل إلى حد كبير ببروتينات البلازما 90 %. يتم استقلاب حمض الصفصاف داخل الكبد في المقام الأول عن طريق الاقتران (conjugaison) مع الكليكوكول (glycocolle) و حمض الكليكوغونيك (glycuronique). ويتم افرازه أساسا عن طريق البول على شكل حمض ساليسيوغيك (salicylurique) وحمض جانطيزيك (acide gentésique).

نصف مدة حياة حمض الصفصاف عند حديثي الولادة هي 7 ساعات وعند الرضع من 3 إلى 6 ساعات ومن 2 إلى 3 ساعات عند الأطفال في سن أكبر. وهذه المدة تزداد (20 ساعة) عند ازدياد مقدار الجرعة [10].

جرعة خافض الحرارة هي من 10 إلى 15 ملغ/ كلغ/ الجرعة وتعاد كل 4 إلى 6 ساعات. وفعاليته في خفض الحرارة تعادل نفس فعالية الباراسيتامول في نفس الجرعة (15 ملغ/ كلغ كل 6 ساعات). يبدأ انخفاض الحرارة في غضون 30 دقيقة. ويتم تحقيق ذروة انخفاض الحمى في 3 ساعات (1.5 إلى 2.5 درجة) ويستمر المفعول لـ 3 أو 4 ساعات.

3. الآثار الجانبية

◆ **الباراسيتامول:**

يعتبر انحلال خلايا (cytolyse) الكبد من أهم الآثار الجانبية للباراسيتامول. وقد يحدث في حالتين. إما عند اعطاء جرعات يومية متكررة تفوق الجرعات الموصوفة في العلاج أو عند أخذ جرعة كبيرة مرة واحدة. وبشكل استثنائي يمكن أن يتسبب في حساسية أو نقص الصفيحات (thrombopénie). هناك دراسة خصت أكثر من 200000 طفل. تشير إلى أن استخدام الباراسيتامول في السنة الأولى من العمر قد يترافق مع زيادة خطر الاصابة بالربو وحساسية الأنف والعين والأكزيما في سن 6 إلى 7 سنوات ولكن وجود تحيزات بهذه الدراسة تمنع من استخلاص نتائج مؤكدة [11, 12] .

◆ **الايبيبروفين:**

تعتبر تعفنات الأنسجة اللينة من الآثار الجانبية الرئيسية للإيبيبروفين سواء عبارة عن خراج الجلد (abcès cutané). التهاب النسيج الخلوي (cellulite). التهاب اللفافة (fasciite). نخر الجلد (fasciite nécrosante) وتقيح الجلد المواتي (pyodermite gangréneuse). الدراسات لم تستبعد نظرية تفاقم الالتهابات الجلدية عند الاصابة بالجدري (varicelle). دراسات أخرى تحدثت عن آثار جانبية في الجهاز الهضمي. الكلي والحساسية [5, 12, 13]. دراسات أخرى لم تجد أي عوامل جانبية خطيرة أو أي فرق بين الباراسيتامول أو الإيبيبروفين [14, 15].

طرق وموانع الاستعمال:

لا يشار بالباراسيتامول عند فرط الحساسية أو فشل الكبد. بالنسبة للإيبيبروفين لا يشار استعماله أيضا عند فرط الحساسية أو القصور الكلوي الحاد)الجدول الثاني(.

الاستخدام العملي لخافضات الحرارة

1. دواعي استعمال خافضات الحرارة

وفقا لأحدث توصيات NICE لسنة 2013 [2]. لا ينبغي استعمال خافضات الحرارة عند الأطفال إلا عند ملاحظة تغير في سلوك الطفل كالبكاء المتواصل واضطراب النوم أو استعمالها للحماية من خطر الاختلاجات الحموية . كذلك استعمال الوسائل المادية لخفض الحرارة محدود. بسبب عدم وجود دراسات تؤكد فعاليتها [16].

2. ماهو الدواء الذي يجب اختياره أولا؟

العديد من الدراسات ناقشت نوع خافض الحرارة الذي يجب استعماله أولا وكذلك فعاليته مع الأخذ بالاعتبار. و موانع الاستعمال والآثار الجانبية. إلى غاية سنة 2005 كان الباراسيتامول أول دواء يتم اختياره لتخفيض درجة الحرارة. على الرغم من فعالية الإيبيبروفين وهذا بسبب الآثار الجانبية لهذا الأخير. الدراسات التي تم نشرها حديثا. عن فعالية وسلامة استعمال الباراسيتامول. أحيت النقاش حول اختيار أفضل خافض للحرارة للطفل [17, 18] .

أظهرت دراستين حديثتين، أن فعالية جرعة واحدة من الإيبيبروفين أكبر بقليل من فعالية الباراسيتامول، وخاصة من حيث سرعة العمل، وهذه الميزة لا يمكن تأكيدها نظرا لتنوع منهجيات عمل الدواء. الهدف الرئيسي من العلاج هو تحسين راحة الطفل و على هذا النحو يبدو أن الباراسيتامول فعال على النشاط واليقظة. وقد خلص الباحثون أنه يجب استعمال الإيبيبروفين كأول اختيار لخافض الحرارة ولاينبغي إضافة الباراسيتامول إلا في غياب التحسن بعد 24 ساعة. علاوة على ذلك، في تحليل الفرق بين تكلفة الأدوية الخافضة للحرارة لم توجد اختلافات بين المجموعتين. الهدف الرئيسي من خافضات الحرارة هو الحد من التوتر المصاحب للحمى، ولم يتبث أن علاج الحمى يقلص مدة المرض أو خطر حدوث مضاعفات بما في ذلك الاختلاج الحموي.

على الرغم من أن الاستخدام المتزامن أو التناوب بين الإيبيبروفين والباراسيتامول هو أكثر فعالية لخفض درجة الحرارة إلا أن فعاليته على توتر الطفل لا تزل غير حاسمة [15, 16].

عمليا :

- لا يجب استخدام خافضات الحرارة عند الأطفال إلا عندما يكون هناك اضطراب في راحة الطفل أو أعراض خطيرة. ولا يبرر استخدام خافضات الحرارة بهدف الحد من خطر الإختلاج الحموي.
- ثلاث خطوات بسيطة ينبغي اتخاذها قبل استعمال خافضات الحرارة وهي:
  - اقتراح شرب الماء بكثرة.
  - نزع الملابس وترك الملابس الداخلية فقط.
  - تهوية الغرفة (حوالي 8 إلى 20 درجة سلسيوس).
- لم يعد ينصح بإعطاء حمام دافئ واستخدام كمادات مبللة نظرا لتسببها في القلق و عدم الراحة عند الطفل.
- يمكن استعمال كل من الباراسيتامول أو الإيبيبروفين على حدى لخفض درجة الحرارة. لكن عند اختيار الإيبيبروفين يجب أخذ الحذر عند الحالات التي تزيد من خطر الآثار الجانبية مثل الجفاف والاسهال والفشل الكلوي وعدوى الجدري.
- لا ينصح بالاستخدام المتزامن أو المتناوب بين الباراسيتامول والإيبيبروفين.
- يجب بالطبع وصف الدواء حسب الجرعة المناسبة لوزن الطفل وإبلاغ الآباء بضرورة عدم تجاوز الجرعات القصوى الموصى بها.

المراجع

1. Bousfiha A A, Jouhadi Z, Ailal F et al. Causes des fièvres aiguës aux urgences pédiatriques de Casablanca. Urgence pratique 2006 ;76 : 37-9.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Feverish illness in children. Assessment and initial management in children younger than 5 years. London: NICE, 2013.
3. Strengell T, Uhari M, Tarkka R et al. Antipyretic agents for preventing recurrences of febrile seizures: randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med 2009;163:799-804.
4. Pedespan L., Pillet P., Llanas B. Fièvre chez le nourrisson de plus de trois mois, démarche diagnostique. Seminaire SFMU-2002
5. François Pillon. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Actualités Pharmaceutiques 2014 ; 534 :43-46.
6. Bannwarth B, Péhourcq F. Bases pharmacologiques de l'emploi du paracétamol : aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Drugs 2003; 63: 25-13.
7. Aronoff DM., Oates JA, Boutaud O. New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. Clin. Pharmacol Ther 2006 ; 79 : 9-19.
8. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. American journal of therapeutics 2005; 12: 46–55.
9. Garcia-Martin E., Martinez C., Tabares B., Frias J., Agundez JA. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. Clin Pharmacol Ther 2004; 76: 119-27.
10. http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20062326/20137MSP1638/fichier/1638F.pdf
11. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. Ann Pharmacother 2010 ; 44:489-506.
12. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged of 6-7 years. The Lancet 2008;372:1039-48.
13. Mathews JohnC, Shukla R, JonesCA. Using NSAID in volume depleted children can precipitate acute renal failure. Arch Dis Child 2007;92:524-6.
14. Wong T, Johnson DW, Ganshorn H, Maconochie IK, Hartling L, Stang AS. Combined and alternating paracetamol and ibuprofen therapy for fever in children (protocol). Cochrane Libr 2012;1-11.
15. Vyas FI, Rana DA, Patel PM, Patel VJ, Bhavsar RH. Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. Perspect Clin Res. 2014 Jan;5(1):25-31.
16. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Physical methods for treating fever in children. Cochrane Database Syst Rev 2003;10:1-52.
17. Bousfiha A.A. et al. Évaluation de la réponse antipyrétique à 30 minutes de l'ibuprofène suspension aux urgences pédiatriques. Journal de pédiatrie et de puériculture 2003 ; 16 :407–410.
18. Alastair D H et al. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. BMJ 2008;337:1-9.
19. http://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/Tulkens/AINS/%20AINS-paracetamol.pdf. 2007-2008