



## 신생아중환자의 약동학적 다양성에 영향을 미치는 요인

안숙희\*

원광대학교 약학대학

(2017년 6월 27일 접수 · 2017년 6월 28일 수정 · 2017년 6월 28일 승인)

## Contributing Factors on Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Neonates

Sook Hee An\*

College of Pharmacy, Wonkwang University, Jeonbuk 54538, Republic of Korea

(Received June 27, 2017 · Revised June 28, 2017 · Accepted June 28, 2017)

### ABSTRACT

Neonates have large inter-individual variability in pharmacokinetic parameters of many drugs due to developmental differences. The aim of this study was to investigate the factors affecting the pharmacokinetic parameters of drugs, which are commonly used in critically ill neonates. Factors that reflect physiologic maturation such as gestational age, postnatal age, postconceptional age, birth weight, and current body weight were correlated with pharmacokinetic parameters in neonates, especially preterm infants. Comorbidity characteristics affecting pharmacokinetics in critically ill neonates were perinatal asphyxia, hypoxic ischemic encephalopathy, patent ductus arteriosus (PDA), and renal dysfunction. Administration of indomethacin or ibuprofen in neonates with PDA was associated with the reduced clearance of renally excreted drugs such as vancomycin and amikacin. Therapeutic hypothermia and extracorporeal membrane oxygenation were influencing factors on pharmacokinetic parameters in critically ill neonates. Dosing adjustment and careful monitoring according to the factors affecting pharmacokinetic variability is required for safe and effective pharmacotherapy in neonatal intensive care unit.

**KEY WORDS:** Neonates, neonatal intensive care unit, pharmacokinetics, preterm infants

신생아는 각종 장기와 효소의 기능이 미숙하고, 성장과 발달이 이루어지는 시기이다. 따라서 신생아는 성인과 다른 약동학적 특성을 지닌다. 체내 총 수분량은 성인에 비해 증가하고 지방의 양은 감소하며 약물의 단백질결합이 감소하여 약물의 분포가 변화한다.<sup>1-2)</sup> 또한 간혈류와 간대사효소의 활성화, 신장배설의 차이로 인하여 약물의 청소율(clearance)에 변화가 나타난다.<sup>2-4)</sup> 신생아에서 약물의 분포용적, 반감기, 청소율 등은 소아나 성인과 다른 범위를 나타내며, 개체간의 차이가 크게 나타난다.<sup>5-8)</sup> 이러한 신생아의 약물동태학적 특성을 바탕으로 한 용량의 설정 및 모니터링은 안전하고 효과적인 약물 사용을 위해 필수적이다.

신생아중환자실에서 주로 사용되는 aminophylline (theophylline), phenobarbital, gentamicin, amikacin, vancomycin 등의 약물은 환자 개인 간의 약물동태학적 특성이 다양하여 약물혈중농도모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM) 서비스를 통하여 용량

을 조정하고 있다. 신생아 경련의 일차 치료 약물로 사용되는 phenobarbital의 약동학 연구 결과를 보면, 분포용적의 평균이 0.69-1.89 L/kg, 반감기는 17-177시간, 청소율이 0.004-0.009 L/kg/hr로 보고되어 개체간의 차이가 크게 나타났다.<sup>9-19)</sup> 미숙아 무호흡의 예방과 치료에 사용되는 theophylline의 연구에서도 약동학 파라미터들의 평균치가 각각 분포용적이 0.33-1.89 L/kg, 반감기가 15-34시간, 청소율이 0.013-0.039 L/kg/hr로 개체간의 차이가 크게 나타났다.<sup>20-27)</sup> 따라서 이러한 다양성에 영향을 주는 요인을 파악하여 약물의 용량과 투여간격을 설정해야 한다.

신생아중환자실에서 사용하는 TDM대상 약물의 초기용량 지침은 Neofax나 Pediatric dosage handbook과 같은 문헌을 참고하여 사용하고 있으나,<sup>5,28)</sup> 초기 용량을 투여하고 약물의 혈중농도를 측정하였을 때 치료혈중농도를 벗어나는 경우가 종종 발생한다. 이는 신생아의 다양한 임상 특성과 성장에 따

\*Correspondence to: Sook Hee An, College of Pharmacy, Wonkwang University, 460 Iksan daero, Iksan, Jeonbuk 54538, Republic of Korea  
Tel: +82-63-850-6821; Fax: +82-63-850-7309  
E-mail: shan7@wku.ac.kr

른 약동학적 변화가 충분히 반영되지 않았기 때문인 것으로 사료된다.

본 종설에서는 신생아에게 주로 사용되는 약물의 약동학 파라미터에 영향을 주는 요인에 대하여 신생아의 성숙(maturation) 정도를 반영하는 특성인자, 장기의 기능, 공존질환과 치료요법, 병용 약물 등의 관점에서 고찰하여 신생아에게 적절한 약물의 용량과 모니터링 지침의 설정에 도움이 되고자 한다.

## 본 론

### 신생아 특성인자

신생아중환자실에 입원하여 약물 치료를 받게 되는 신생아는 재태연령(gestational age, GA)이 37주 미만인 미숙아가 대부분이며, 미숙아는 출생체중이 2.5 kg 미만인 저출생체중아(low birth weight infant), 체중이 1.5 kg 미만인 극소저출생체중아(very low birth weight infant), 출생체중이 1 kg 미만인 초극소저출생체중아(extremely low birth weight infant)로 분류한다. 신생아의 자궁 내 성장(intrauterine growth) 정도를 반영하는 GA와 출생체중이 약물의 분포용적 및 청소율과 밀접한 관련이 있다. 신생아의 조기폐혈증(early onset sepsis) 치료에 사용되는 gentamicin의 분포용적은 GA가 작을수록 크게 나타나는데, GA가 30주 미만인 미숙아의 분포용적은 0.7 L/kg이나, GA가 37주 이상인 만삭아의 분포용적은 약 0.5 L/kg 정도이다.<sup>29)</sup> 이는 신생아의 GA가 작을수록 체내 총 수분량이 증가하여 수용성 약물의 분포용적이 증가하기 때문이다. 또한, GA와 체중이 작을수록 gentamicin의 반감기가 연장되고 청소율이 감소하게 되는데, 이는 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)과 관련이 있다.<sup>29-30)</sup> 따라서 gentamicin의 용량 지침은 대부분 신생아의 GA에 따라 용량과 투여간격을 세분화하여 제시하고 있다.<sup>5,28)</sup> 신생아의 출생 후 나이(postnatal age, PNA)와 수태 후 연령(postconceptional age, PCA)도 약물의 반감기와 청소율에 영향을 주는 인자이다. 이는 PNA와 PCA의 증가에 따른 대사와 배설 기능의 성숙에 의한 것으로 추정된다.<sup>2)</sup> 한국 신생아를 대상으로 한 amikacin의 약동학 연구에서 PNA와 PCA가 amikacin의 청소율에 영향을 미치는 유의한 인자였으며,<sup>31)</sup> 서양인을 대상으로 한 연구에서도 비슷한 결과를 보여 주었다.<sup>32-34)</sup> Theophylline의 약동학 연구에서도 대부분 PNA와 PCA가 청소율에 영향을 미치는 유의한 인자로 제시되었다.<sup>20,21,27)</sup> 한국 신생아를 대상으로 한 집단약동학 연구에서 theophylline의 청소율에 영향을 미치는 인자는 PNA와 체중이었다.<sup>20)</sup> Gentamicin의 집단약동학 연구에서도 GA, 체중과 함께 PNA가 청소율에 영향을 미치는 유의한 인자였다.<sup>35)</sup> Phenobarbital에 대한 집단약동학 연구에서도 PNA가 청소율의 예측인자로 제시되었다.<sup>12)</sup> Vancomycin의 반감기는 PCA가 작을수록 연장되어 있으며, PCA 27-30주에  $6.6 \pm 0.4$ 시간, PCA 31-36주는  $5.6 \pm 0.4$ 시간,

PCA가 37주 이상인 경우에  $4.9 \pm 0.4$ 시간으로 보고되었다.<sup>36)</sup> 부당경량아(small for gestational age, SGA)에 해당하는 경우에 gentamicin의 청소율이 감소했다는 보고가 있는데, 재태연령이 32주 미만이면 SGA인 환자들에서 생후 첫 주에 gentamicin의 평균 청소율이  $0.58 \text{ mL/kg/min}$ 으로 적정체중아(appropriate for gestational age, AGA)의 평균치인  $0.68 \text{ mL/kg/min}$ 에 비하여 유의하게 감소하였다.<sup>37)</sup> 따라서 신생아에서 신배설과 간대사의 성숙 정도를 반영하는 특성 인자인 GA, 출생체중, PNA, PCA, 체중 등에 따른 약동학적 변화를 잘 파악하여 용량을 결정하는 것이 중요하다.

### 신기능

신생아는 성인에 비해 사구체 여과, 세뇨관 분비, 세뇨관 재흡수의 기능이 감소되어 있으므로 신배설 약물의 청소율이 감소하여 체중당 유지용량이 더 작게 필요한 경우가 많다.<sup>2)</sup> 만삭아의 GFR은  $2-4 \text{ mL/min}$ 이며, 미숙아는  $0.6-0.8 \text{ mL/min}$ 으로 더욱 감소되어 있다.<sup>38)</sup> 나이가 증가함에 따라 신기능이 성숙하며, 만삭아는 출생 후 1-2주 동안 GFR이 두 배 정도 증가한다.<sup>3)</sup> 미숙아는 만삭아에 비해 GFR의 성숙이 지연되는 것으로 알려져 있으며, 특히 GA가 30주 미만이거나 극소저출생체중아인 경우 GFR이 더욱 지연된다.<sup>3)</sup> Vancomycin과 같이 사구체 여과에 의해 주로 배설되는 약물의 청소율은 신기능과 밀접한 관련이 있다.<sup>39)</sup> 신기능을 나타내는 혈청 크레아티닌 농도(serum creatinine, SCr)와 vancomycin의 청소율은 음의 상관관계가 있음이 많은 연구에서 보고되었다.<sup>40-42)</sup> 신생아 특성인자 중 PCA가 신생아의 신기능을 가장 잘 반영한다고 보고하였고,<sup>43)</sup> vancomycin의 용량지침도 PCA나 SCr에 따라 제시하고 있다.<sup>36,44-46)</sup> Gentamicin이나 amikacin과 같은 aminoglycosides도 신장으로 주로 배설되는 약물이므로 신기능에 따라 청소율이 변화한다. SCr과 GFR이 aminoglycosides 청소율의 예측인자로 제시되고 있다.<sup>34,47)</sup> 따라서 환자의 신기능을 잘 파악하여 신배설 약물의 용량을 결정하고, 신기능의 변화에 따른 용량 조절이 필요하다.

### 주산기 가사(perinatal asphyxia)

주산기 가사가 있었던 신생아는 간장과 신장으로의 관류가 감소하여 약물의 대사와 배설이 영향을 받을 수 있다. 주산기 가사가 있었던 환자에서 theophylline, phenobarbital, aminoglycosides의 청소율이 감소했다는 보고가 있으므로 TDM을 통한 용량 조절이 필요하다.<sup>48-51)</sup> 주산기 가사 환자에서 theophylline의 청소율은  $16.4 \pm 5.3 \text{ mL/kg/hr}$ 로 대조군의  $20.2 \pm 5.4 \text{ mL/kg/hr}$ 에 비하여 감소하였으며, 분포용적은 차이가 없었다.<sup>48)</sup> 주산기 가사가 있었던 환자는 약물의 용량을 50%까지 감량하는 것이 필요할 수 있다.<sup>2)</sup>

### 저체온 치료(hypothermia)

저산소성 허혈성 뇌병증(hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)의 표준치료법으로 사용되고 있는 저체온 치료는 심박출량 감소, 혈관수축 등의 혈역학적 변화를 일으켜 약물 동태에 영향을 미칠 수 있다.<sup>52)</sup> 저체온 치료는 조직관류를 감소시키고, cytochrome P450 (CYP)와 uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase (UGT)의 활성을 감소시킨다.<sup>53)</sup> 출생초기에 HIE로 저체온 치료를 받은 환자에게 사용 빈도가 높은 약물은 gentamicin과 phenobarbital이다. Gentamicin의 약동학 연구에서는 저체온 치료를 받은 환자군의 평균 반감기가 9.16 시간으로 저체온치료를 받지 않은 환자군의 평균 반감기인 6.56시간에 비해 유의하게 연장되었으며, 청소율도 저체온 치료를 받은 환자군은  $0.04 \pm 0.01$  L/kg/hr로 저체온 치료를 받지 않은 환자군의 평균치인  $0.05 \pm 0.01$  L/kg/hr에 비하여 낮게 나타났다.<sup>54)</sup> 또 다른 연구에서도 저체온 치료를 받은 환자군에서 gentamicin의 청소율이  $0.033$  L/kg/hr로 저체온 치료를 받지 않은 환자군의 청소율인  $0.051$  L/kg/hr에 비하여 낮게 나타났다.<sup>55)</sup> 따라서 이들 연구에서는 저체온 치료를 받는 신생아에게 gentamicin의 투여 간격을 24시간에서 36시간으로 연장할 것을 추천하고 있다. Phenobarbital의 약동학에 대한 저체온 치료의 영향은 연구마다 다른 결과를 보여 주고 있어 아직 결론을 내리기 어렵다. HIE로 저체온 치료를 받은 신생아에서 phenobarbital의 혈중농도가 증가하고 반감기가 연장되었다는 보고가 있으나,<sup>17)</sup> 또 다른 두 개의 집단약동학 연구에서는 저체온치료가 phenobarbital의 청소율과 분포용적에 영향을 주는 요인이 아니었다.<sup>15-16)</sup> 최근 신생아 약동학에 대한 저체온 치료의 영향에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며, morphine의 청소율을 감소시키고, ampicillin의 분포용적을 증가시키며 청소율을 감소시킨다는 연구 결과가 발표되었다.<sup>56-57)</sup> 저체온 치료를 받는 환자는 HIE로 인한 간기능과 신기능의 저하를 동반하는 경우가 많으므로 약동학 변화의 요인이 저체온 치료 자체에 의한 것인지 HIE에 의한 것인지 명확하게 구분하기 어려울 수 있으나, HIE로 저체온 치료를 받는 환자에서 약동학 변화의 가능성을 인식하여 용량 조절을 하는 것은 안전하고 효과적인 약물치료를 위하여 필수적이다.

### 체외막산소화장치(extracorporeal membrane oxygenation)

체외막산소화장치(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)는 심각한 호흡부전과 심부전 환자에게 심폐기능을 대체하기 위해 사용된다.<sup>58)</sup> 신생아에서 ECMO는 선천성 횡경막 탈장(congenital diaphragmatic hernia), 폐동맥고혈압(pulmonary hypertension), 태변 흡입(meconium aspiration) 등으로 인한 호흡부전 환자나 선천성 심장기형(congenital cardiac defect)으로 인한 수술 후 환자에게 사용된다.<sup>59)</sup> ECMO는 약동학 파라미터에 영향을 줄 수 있다고 알려져 있는데, 이는 ECMO가 순환혈

액량을 증가시키고 일시적으로 신장 기능의 변화를 일으키기 때문인 것으로 추정한다.<sup>60-61)</sup> 신생아에서 사용하는 약물 중 ECMO에 의한 영향이 알려진 약물로 gentamicin이 있다. ECMO를 받은 신생아에서 gentamicin의 분포용적이 증가하고, 반감기가 연장되었으며, 청소율이 감소하였다고 보고되었다.<sup>62-63)</sup> Gentamicin의 분포용적은 ECMO를 받은 신생아에서  $0.57-0.75$  L/kg로 ECMO를 받지 않은 환자의 값인  $0.45-0.47$  L/kg에 비해 증가했다.<sup>62-63)</sup> Gentamicin의 반감기는 ECMO를 받은 신생아에서 9.2-10.7시간으로 ECMO를 받지 않은 환자의 값인 3.9-5.7시간에 비해 연장되었으며, 청소율은 ECMO를 받은 환자에서  $0.24$  L/hr로 ECMO를 받지 않은 환자의 값인  $0.35$  L/hr에 비해 감소하였다.<sup>62-63)</sup> Vancomycin에 관하여는 연구마다 다른 결과를 보여주고 있는데, ECMO를 받은 신생아에서 vancomycin의 분포용적과 반감기가 증가하고, 청소율이 감소했다는 연구도 있고,<sup>64)</sup> 분포용적과 청소율에는 변화가 없고 반감기만 증가했다는 연구도 있다.<sup>65)</sup> 이 외에도 ECMO를 투여 받는 신생아에서 midazolam, morphine, cefotaxime 등의 약물의 분포용적이 증가했다는 연구 결과들이 있다.<sup>66-69)</sup> ECMO를 받는 환자에게 진정 목적으로 사용되는 midazolam과 morphine은 ECMO 치료가 진행됨에 따라 환자의 상태가 회복되면서 약물의 청소율이 증가하여 충분한 진정 효과를 보기 위한 용량 증가의 필요성이 제시되고 있다.<sup>70)</sup> ECMO를 받는 환자는 신기능과 투석여부, 시간이 지남에 따른 환자의 회복 여부 등을 고려하여 약물 용량을 조절하고 지속적으로 모니터링 하는 것이 필요하다.

### 동맥관개존증

동맥관개존증(patent ductus arteriosus, PDA)이 있는 신생아에서 gentamicin의 분포용적이 증가하며, 동맥관이 닫힌 후에는 분포용적이 30% 이상 감소됨이 보고되었다.<sup>71-73)</sup> 그러나 PDA가 gentamicin의 분포용적에 영향을 미치지 않는다는 보고도 있다.<sup>74)</sup>

### 병용 약물

PDA의 치료를 위해 투여하는 indomethacin과 ibuprofen은 신혈류를 감소시켜 신배설 약물의 청소율을 감소시킬 수 있다. PDA가 있는 미숙아에서 indomethacin의 병용이 amikacin의 최고혈중농도를 17%, 최저혈중농도를 28% 증가시켰다고 보고되었다.<sup>75)</sup> Indomethacin의 병용은 vancomycin의 청소율을 46% 감소시켰다.<sup>76)</sup> PDA에 사용되는 ibuprofen도 amikacin의 청소율을 21% 감소시키며, vancomycin의 청소율은 28% 감소시켰다.<sup>76)</sup> 이러한 약물 상호작용으로 인하여 PDA 치료를 받는 신생아에게 신독성의 위험이 증가할 수 있으므로 각별한 모니터링이 필요하다.

**Table 1.** Factors influencing pharmacokinetics in critically ill neonates.

Classification	Factors
Physiologic maturation	Gestational age, postnatal age, postconceptional age, birth weight, current body weight
Renal function	Serum creatinine, glomerular filtration rate
Comorbidity	Perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy, patent ductus arteriosus, renal dysfunction
Therapy	Hypothermia, extracorporeal membrane oxygenation, dialysis
Concomitant medication	Indomethacin, ibuprofen

### 유전적 다형성

성인에서는 유전적 다형성(genetic polymorphism)이 약동학에 미치는 영향에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있으나, 아직 신생아를 대상으로 한 연구는 많지 않다. 한국 미숙아를 대상으로 한 연구에서 CYP1A2\*1C와 CYP1A2\*1F가 theophylline의 청소율에 영향을 미치지 않는다는 보고가 있으며,<sup>20)</sup> 신생아 경련이 있는 한국 신생아에서 CYP2C19의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism)이 phenobarbital의 약동학 파라미터에 영향을 주지 않는다는 연구 결과가 있다.<sup>14)</sup> 또한 미숙아에서 UGT2B7의 단일염기다형성이 morphine의 약동학에 영향을 준다는 보고가 있었다.<sup>77)</sup> 성인에서 유전적 변이에 의한 약동학의 변화로 약물의 효과와 부작용의 빈도에 영향을 준다고 알려진 약물 정보를 신생아에게 그대로 적용할 수 없다. 신생아의 약동학적 다양성에 영향을 주는 많은 요인들(Table 1)과 더불어 유전적 다형성에 관한 연구도 앞으로 개척해야 할 분야이다.

### 결 론

신생아중환자의 약물동태에 영향을 미치는 인자를 파악하여 이에 따른 용량 조절과 모니터링을 하는 것은 안전하고 효과적인 약물치료를 필수적이다. 신생아의 재태연령과 출생체중에 따른 약동학 파라미터의 차이와 출생 이후 성장을 반영하는 PNA, PCA, 체중의 변화에 따른 약동학의 변화를 인지하고 약물의 용량을 조정하는 것이 필요하다. 신기능이 저하된 환자에게는 신배설 약물의 약동학 변화가 나타나므로 감량이나 투여 간격의 연장이 필요하며, 신기능이 회복된 이후에 이에 따른 재조정을 놓치지 않도록 한다. 주산기 가사와 동맥관개존증과 같은 공존 질환이 약동학의 변화를 일으킬 수 있으며, 이러한 질환의 치료법과 약물의 사용도 약동학에 영향을 줄 수 있다. 주산기 가사로 인한 저산소성 허혈성 뇌병증에 저체중 치료를 적용할 때 약물의 청소율이 감소하며, 동맥관개존증이 있는 환자에게 indomethacin이나 ibuprofen과 같은 약물의 사용이 신배설 약물의 청소율을 감소시키고 신독성을 일으킬 수 있으므로 이에 따른 용량 조절과 모니터링이 필요하다. 체외막산소화장치의 사용도 약동학에 영향을 주므로 용량 설정에 있어 고려해야 할 요인이다. 또한 신생아에서 유전

적 다형성에 의한 약동학 연구가 많지 않으나, 이러한 가능성을 염두에 두고 이 분야에 대한 연구가 이루어져야 하겠다. 신생아중환자의 약물치료 과정에서 고려해야 할 약동학적 변화 요인을 잘 파악하여 환자 개개인에게 적합한 약물치료가 이루어지길 기대한다.

### 감사의 말씀

본 연구는 한국연구재단의 지원을 받아 수행되었으며(과제 번호: NRF-2015R1D1A1A01057223), 자료 정리를 도와준 원광대학교 약학과 임상약학 연구실의 이소연, 박정호, 최동욱 학생에게 감사의 마음을 전합니다.

### 참고문헌

1. Friis-Hansen B. Water distribution in the foetus and newborn infant. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1983;305:7-11.
2. Pai VB, Nahata MC. Drug dosing in pediatric patients. In: Murphy JE, ed. *Clinical pharmacokinetics*. 5<sup>th</sup> ed. Bethesda, MD: Am Soc Health-syst Pharm; 2011:29-44.
3. Vanpée M, Blennow M, Linné T, Herin P, Aperia A. Renal function in very low birth weight infants: normal maturity reached during early childhood. *J Pediatr* 1992;121:784-8.
4. Kearns GL. Pharmacogenetics and development: are infants and children at increased risk for adverse outcomes? *Curr Opin Pediatr* 1995;7:220-33.
5. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*, 22th ed. Hudson, OH: Lexi-Comp, 2015
6. Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:485-527.
7. Besunder JB, Reed MD, Blumer JL. Principles of drug disposition in the neonate. A critical evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic interface. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:189-216
8. Friedman CA, Parks BR, Rawson JE. Gentamicin disposition in asphyxiated newborns: relationship to mean arterial pressure and urine output. *Pediatr Pharmacol (New York)* 1982;2:189-97.
9. Touw DJ, Graafland O, Cranendonk A, Vermeulen RJ, van Weissenbruch MM. Clinical pharmacokinetics of phenobarbital in neonates. *Eur J Pharm Sci* 2000;12(2):111-6.
10. Donn SM, Grasela TH, Goldstein, GW. Safety of a Higher Loading Dose of Phenobarbital in the Term Newborn. *Pediatrics* 1985;75(6):1061-4.
11. Heimann G, Galdtke E. Pharmacokinetics of Phenobarbital in Childhood. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12(4):305-10.
12. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, *et al*. Population pharmacokinetics

- of phenobarbital by mixed effect modelling using routine clinical pharmacokinetic data in Japanese neonates and infants: an update. *J Clin Pharm Ther* 2011;36(6):704-10.
13. Marsot A, Brevaut-Malaty V, Vialet R, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of phenobarbital in neonates and young infants, a population pharmacokinetic modelling approach. *Fundam Clin Pharmacol* 2014;28(4):465-71.
  14. Lee SM, Chung JY, Lee YM, *et al.* Effects of cytochrome P450 (CYP)2C19 polymorphisms on pharmacokinetics of phenobarbital in neonates and infants with seizures. *Arch Dis Child* 2012;97(6):569-72.
  15. van den Broek MP, Groenendaal F, Toet MC, *et al.* Pharmacokinetics and clinical efficacy of phenobarbital in asphyxiated newborns treated with hypothermia: a thermopharmacological approach. *Clin Pharmacokinet* 2012;51(10):671-9.
  16. Shellhaas RA, Ng CM, Dillon CH, Barks JD, Bhatt-Mehta V. Population pharmacokinetics of phenobarbital in infants with neonatal encephalopathy treated with therapeutic hypothermia. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(2):194-202.
  17. Filippi L, la Marca G, Cavallaro G, *et al.* Phenobarbital for neonatal seizures in hypoxic ischemic encephalopathy: a pharmacokinetic study during whole body hypothermia. *Epilepsia* 2011;52(4):794-801.
  18. Pitlick W, Painter M, Pippenger C. Phenobarbital pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23(3):346-50.
  19. Grasela TH Jr, Donn SM. Neonatal population pharmacokinetics of phenobarbital derived from routine clinical data. *Dev Pharmacol Ther* 1985;8(6):374-83.
  20. Kim SE, Kim BH, Lee S, *et al.* Population pharmacokinetics of theophylline in premature Korean infants. *Ther Drug Monit* 2013;35(3):338-44.
  21. Fukuda T, Yukawa E, Kondo G, *et al.* Population pharmacokinetics of theophylline in very premature Japanese infants with apnoea. *J Clin Pharm Ther* 2005;30(6):591-6.
  22. Jones RA, Baillie E. Dosage schedule for intravenous aminophylline in apnoea of prematurity, based on pharmacokinetic studies. *Arch Dis Child* 1979;54(3):190-3.
  23. Doherty CI, Tserng KY, Kaw S, King KC. Maturation changes of theophylline pharmacokinetics in preterm infants. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45(5):461-8.
  24. Aranda JV, Turmen T, Sasyniuk BI. Pharmacokinetics of diuretics and methylxanthines in the neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18(1):55-63.
  25. Brazier JL, Renaud H, Ribon B, Salle BL. Plasma xanthine levels in low birth weight infants treated or not treated with theophylline. *Arch Dis Child* 1979;54(3):194-9.
  26. Islam SI, Ali AS, Sheikh AA, Fida NM. Pharmacokinetics of theophylline in preterm neonates during the first month of life. *Saudi Med J* 2004;25(4):459-65.
  27. Moore ES, Faix RG, Banagale RC, Grasela TH. The population pharmacokinetics of theophylline in neonates and young infants. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1989 Feb;17(1):47-66.
  28. Young TE, Mangum B. *Neofax*. 24<sup>th</sup> ed. Thomson Reuters, 2011
  29. Pacifici GM. Clinical pharmacokinetics of aminoglycosides in neonates: a review. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:419-427.
  30. Olavarria F, Dözl H, Krause S, *et al.* Torres T, Influence of gestational age and postnatal kidney maturation on the kinetics of gentamicin. *Rev Chil Pediatr* 1990;61(2):86-90.
  31. An SH, Kim JY, Gwak HS. Outcomes of a new dosage regimen of amikacin based on pharmacokinetic parameters of Korean neonates. *Am J Health-Syst Pharm* 2014;71:122-7.
  32. Treluyer JM, Merle Y, Tonnelier S, *et al.* Nonparametric population pharmacokinetic analysis of amikacin in neonates, infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1381-7.
  33. Allegaert K, Anderson BJ, Cossey V *et al.* Limited predictability of amikacin clearance in extreme premature neonates at birth. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:39-48.
  34. Peterson PO, Wells TG, Kearns GL. Amikacin dosing in neonates: evaluation of a dosing chart based on population pharmacokinetic data. *Dev Pharmacol Ther* 1991;16:203-11.
  35. Nielsen EI, Sandström M, Honoré PH, Ewald U, Friberg LE. Developmental pharmacokinetics of gentamicin in preterm and term neonates: population modeling of a prospective study. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(4):253-63.
  36. McDougal A, Ling EW, Levine M. Vancomycin pharmacokinetics and dosing in premature neonates. *Ther Drug Monit* 1995;17(4):319-26.
  37. Lulic-Botica M, Sheer T, Edwards D, Thomas RL, Natarajan G. Impact of small-for-gestational age (SGA) status on gentamicin pharmacokinetics in neonates. *J Clin Pharmacol* 2014;54(1):39-45.
  38. Radde IC. Renal function and elimination of drugs during development. In: Radde IC, Macleod SM, eds. *Pediatric pharmacology and Therapeutics*. St. Louis: Mosby- Tear Book. 1993;87.
  39. deHoog M, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(7):417-40.
  40. James A, Koren G, Milliken J, Soldin S, Prober C. Vancomycin pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(1):52-4.
  41. Jarrett RV, Marinkovich GA, Gayle EL, Bass JW. Individualized pharmacokinetic profiles to compute vancomycin dosage and dosing interval in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(2):156-7.
  42. Rodvold KA, Gentry CA, Plank GS, Kraus DM, Nickel E, Gross JR. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Ther Drug Monit* 1995;17(3):239-46.
  43. Rhodin MM, Anderson BJ, Peters AM, *et al.* Human renal function maturation: a quantitative description using weight and postmenstrual age. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:67-76.
  44. Kildoo CW, Lin LM, Gabriel MH, Folli HL, Modanlou HD. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationship to postconceptional age and serum creatinine. *Dev Pharmacol Ther* 1989;14(2):77-83.
  45. Grimsley C, Thomson AH. Pharmacokinetics and dose requirements of vancomycin in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81(3):F221-7.
  46. Capparelli EV, Lane JR, Romanowski GL, *et al.* The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants. *J Clin Pharmacol* 2001;41(9):927-34.
  47. Frymoyer A, Meng L, Bonifacio SL, Verotta D, Guglielmo BJ. Gentamicin pharmacokinetics and dosing in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *Pharmacotherapy* 2013; 33(7):718-26.
  48. Gilman JT, Gal P, Levine RS, Hersh CB, Erkan NV. Factors influencing theophylline disposition in 179 newborns. *Ther Drug Monit* 1986;8(1):4-10.
  49. Gal P, Toback J, Erkan NV, Boer HR. The influence of asphyxia on phenobarbital dosing requirements in neonates. *Dev Pharmacol Ther* 1984;7(3):145-52.
  50. Gal P, Boer HR, Toback J, Wells TJ, Erkan NV. Effect of asphyxia on theophylline clearance in newborns. *South Med J* 1982;75(7):836-8.
  51. Friedman CA, Parks BR, Rawson JE. Gentamicin disposition in asphyxiated newborns: relationship to mean arterial blood pressure and



- urine output. *Pediatr Pharmacol (New York)* 1982;2(3):189-97.
52. Zanelli S, Buck M, Fairchild K. Physiologic and pharmacologic considerations for hypothermia therapy in neonates. *J Perinatol* 2011; 31(6):377-86.
  53. Van den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG, *et al.* Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokin* 2010; 49:277-94.
  54. Mark LF, Solomon A, Northington FJ, Lee CK. Gentamicin pharmacokinetics in neonates undergoing therapeutic hypothermia. *Ther Drug Monit* 2013;35:217-22.
  55. Ting JY, Kwan E, McDougal A, Osiovich H. Pharmacokinetics of gentamicin in newborns with moderate-to-severe hypoxicischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *Ind J Pediatr* 2015;82:119-25.
  56. Frymoyer A, Bonifacio SL, Drover DR, *et al.* Decreased Morphine Clearance in Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Receiving Hypothermia. *J Clin Pharmacol* 2017;57(1):64-76.
  57. Cies JJ, Fugarolas KN, Moore WS, Mason RW, Menkiti OR. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Ampicillin in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Setting of Controlled Hypothermia. *Pharmacotherapy* 2017;37(4):456-63.
  58. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Toomasian J, Coran AG, Roloff D, Rucker R. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in neonatal respiratory failure. 100 cases. *Ann Surg* 1986;204(3):236-45.
  59. Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation; Implications for drug therapy of neonates. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(5):403-17.
  60. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ* 2008;17(Suppl 4):S41-7.
  61. Lawson G, Mulla H, Upton DR, Firmin RK. Drug disposition during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Paediatric Perinatal Drug Ther* 2001;4:109-20.
  62. Cohen P, Collart L, Prober CG, Fischer AF, Blaschke TF. Gentamicin pharmacokinetics in neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(8):562-6.
  63. Dodge WF, Jelliffe RW, Zwischenberger JB, Bellanger RA, Hokanson JA, Snodgrass WR. Population pharmacokinetic models: effect of explicit versus assumed constant serum concentration assay error patterns upon parameter values of gentamicin in infants on and off extracorporeal membrane oxygenation. *Ther Drug Monit* 1994;16(6):552-9.
  64. Amaker RD, DiPiro JT, Bhatia J. Pharmacokinetics of vancomycin in critically ill infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1139-42.
  65. Buck ML. Vancomycin pharmacokinetics in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy* 1998;18(5):1082-6.
  66. Geiduschek JM, Lynn AM, Bratton SL, *et al.* Morphine pharmacokinetics during continuous infusion of morphine sulfate for infants receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 1997;25:360-4.
  67. Peters JW, Anderson BJ, Simons SH, Uges DR, Tibboel D. Morphine pharmacokinetics during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in neonates. *Intensive Care Med* 2005;31:257-63.
  68. Ahsman MJ, Hanekamp M, Wildschut ED, Tibboel D, Mathot RA. Population pharmacokinetics of midazolam and its metabolites during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in neonates. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:407-19.
  69. Ahsman MJ, Wildschut ED, Tibboel D, Mathot RA. Pharmacokinetics of cefotaxime and desacetylcefotaxime in infants during extracorporeal membrane oxygenation. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1734-41.
  70. Wildschut ED, Ahsman MJ, Houmes RJ, *et al.* Pharmacotherapy in neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Curr Drug Metab* 2012;13:767-77.
  71. Williams BS, Ransom JL, Gap P, *et al.* Gentamicin pharmacokinetics in neonates with patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 1997;25:273-275.
  72. Watterberg KL, Kelly HW, Johnson JD, Aldrich M, Angelus P. Effect of patent ductus arteriosus on gentamicin pharmacokinetics in very low birth weight (less than 1,500 g) babies. *Dev Pharmacol Ther* 1987;10(2):107-17.
  73. Gal P, Ransom JL, Weaver RL. Gentamicin in neonates: the need for loading dose. *Am J Perinatol* 1990;7:254-7.
  74. Touw DJ, Proost JH, Stevens R, Lafeber HN, van Weissenbruch MM. Gentamicin pharmacokinetics in preterm infants with a patent and a closed ductus arteriosus. *Pharm World Sci* 2001;23(5):200-4.
  75. Zarfin Y, Koren G, Maresky D, Perlman M, MacLeod S. Possible indomethacin-aminoglycoside interaction in preterm infants. *J Pediatr* 1985;106(3):511-3.
  76. Allegaert K. The impact of ibuprofen or indomethacin on renal drug clearance in neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(Suppl 3):88-91.
  77. Matic M, Norman E, Rane A, *et al.* Effect of UGT2B7 -900G>A (-842G>A; rs7438135) on morphine glucuronidation in preterm newborns: results from a pilot cohort. *Pharmacogenomics* 2014;15(12):1589-97.