Review article
Pediatr Emerg Med J 2017;4(1):5-11
https://doi.org/10.22470/pemj.2017.00059
pISSN: 2383-4897 / eISSN: 2508-5506

신생아 약동학과 약물요법

조혜정

가천대학교 의과대학 소아과학교실

Pharmacokinetics and drug therapy in neonates

Hye Jung Cho

Department of Pediatrics, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Neonates include both full term and preterm infants up to 28 days of age. The heterogeneity and rapid physiologic change of neonates affect all aspects of pharmacokinetics such as absorption, distribution, metabolism, and elimination. This feature should be considered in determining the dose and regimen of drug therapy in neonates. However, the research on the safety and efficacy of specific drugs is limited due to ethical and technical issues. This review article focuses on the neonatal pharmacokinetics and the rationales of drug therapy in neonates based on findings of previous studies and empirical evidence.

Key words: Bronchiolitis; Drug Administration Routes; Drug Therapy; Infants; Newborn; Pharmacokinetics

서 론

신생아는 생후 28일 미만의 미숙아와 만삭아를 지칭하며, 수정 후 연령은 22–50주, 체중은 0.5–5 kg으로 다양하다. 이러한 생리학적 특성은 성장과 발달에 따라 급격하게 변화한다. 생리학적 특성의 다양성과 급격한 변화는 신생아의 약동학적 특징(흡수, 분포, 대사, 배설)에 복잡한 영향을 미친다. 따라서, 약동학적 특징을 고려한 약물 선택과 용량 결정이 필요하다. 그러나 윤리 · 법률적 문제와 채혈의 기술적 어려움으로 인해, 약물의 안전성과 효능에 대한 연구는 제한적으로 시행됐다[1,2]. 이러한 제약에도 불구하고 신생아 약물요법은 중요하며, 미숙아 생존율 향상에 따라 그 중요성은 더욱 커지고 있다. 신생아의 약동학적 특징, 약물의 안전성과 효능에 대한 연구는 향후 지속해야 할 중요한 과제이다.

본 종설의 목적은, 제한된 연구 결과와 축적된 경험을 바탕으로 신생아 약물요법에서 고려해야 할 약동학적 특징과 응급실에서 비교적 흔한 신생아 질환에 대한 약물 선택과 용량에 대해 요약하는 것이다.

Received: May 21, 2017 **Revised:** Jun 10, 2017
Accepted: Jun 13, 2017

Corresponding author
Hye Jung Cho (ORCID 0000-0001-5872-4923)
Department of Pediatrics, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel: +82-32-460-3297 Fax: +82-32-460-2362
E-mail: esther1222@gilhospital.com

본 론

1. 신생아의 약동학적 특징

1) 흡수

경구투여된 약물은 주로 소장에서 흡수되므로, 위배출시간의 영향을 받는다. 신생아기에는 재태 기간, 나이, 수유 방법 등에 의해 다양한 위배출시간을 보이므로, 약물의 흡수 정도를 예측하기 어렵다[2]. 신생아에서 흔한 위식도역류는 약물 흡수를 저하시키는 요인이다. 또한, 미숙아에서

심한 기관지폐형성이상으로 우심방 압력이 증가하면, 위장관내 정맥울혈로 인해 흡수가 더욱 저하될 수 있다[3,4]. 신생아에서는 위내 pH가 6-8이므로, 염기성 약물의 생체이용률이 높다.

직장내 투여는 경구투여를 대체할 수 있는 중요한 방법이다. 신생아기에는 직장내 점막 투과성이 증가하여, 직장을 통한 약물 흡수율이 연장아의 그것보다 높다[5]. 그러나 투여 깊이, 좌약의 제형(고체 또는 액체), 직장내 정체시간 등에 의해 흡수율이 달라질 수 있다[2].

근육내 투여는 추천되지 않는다[1]. 근육내 투여 약물의 흡수는 불안정한 혈류 및 혈관 운동성, 불충분한 근육긴장도와 수축력, 근육내 산소분압 감소로 인해, 예측하기 어렵다. 게다가, 신생아의 불충분한 근육량으로 인해 약물이 의도치 않게 피하조직으로 투여되면, 흡수는 더욱 저하되고 예측하기 어려워진다. 만약 조직 손상, 근육내 종괴 또는 무균농양이 발생하면, 수술적 재건이 필요할 수 있다[1].

정맥내 투여는 가장 효과적이고 신뢰성 있는 투여 방법이다. 단, 저체중 신생아에서는 투여 속도가 매우 느리고 투여 부위로부터 혈관까지의 거리가 상대적으로 멀다. 따라서, 적은 용량을 피부와 가까운 투입구를 통해 정확하게 투여하기 위한 주의가 필요하다[1].

흡입투여는 국소 효과를 얻을 수 있어 사용이 증가하고 있으나 폐의 발달 정도, 일회호흡량, 호흡수 등에 의해 흡수 정도가 다양할 것으로 예상하며, 아직 이에 대한 연구가 부족하다[2,6,7]. 경피흡수는 연장아에서 보다 항진돼 있는데, 이는 체중에 대한 체표면적 비율이 높고 피부 수분함량이 많기 때문이다. 스테로이드 연고 또는 크림, 소독약물의 독성 위험성이 증가한다[8].

2) 분포

만삭 신생아의 총 체액은 체중의 75% (미숙아, 85%)이며, 이는 주로 높은 세포외액 비율에 기인한다. 따라서, 세포외액에 주로 분포하는 수용성 약물은 상대적으로 큰 분포용적이 필요하다. 예를 들어, aminoglycoside계 항생제(수용성)는 신생아에서 분포용적이 성인보다 크므로, 원하는 혈장 농도를 얻으려면 초기에 상대적으로 고용량을 투여해야 한다[5].

신생아에서는 혈장 단백의 양과 결합률이 낮고 내인성 단백결합 경쟁물질(빌리루빈, 유리 지방산)은 많다. 따라서, 신생아에서는 유리 약물의 농도가 상대적으로 높고, 조직에 더 많이 분포한다. 예를 들어, 혈장 단백과의 결합이 적은 theophylline은 주로 조직에 분포하므로 같은 혈장 농도에서 더 높은 조직 농도를 얻을 수 있다[9,10].

3) 대사

주로 간에서 이뤄진다. 간 대사는 1기반응(시토크롬 P450 [Cytochrome P450, CYP]에 의한 산화, 환원, 가수분해)과 2기반응(글루쿠로나이드화, 황산화 등의 결합)으로 나뉜다. 총 CYP 농도는 출생 시 성인의 30% 수준이고, CYP 종류에 따른 다양한 양상의 발달을 거쳐 대개 1-2세 이전에 성인 수준에 도달한다. 2기반응에 관여하는 효소(glucuronosyltransferase, sulfotransferase 등)의 활성도가 저하돼 있다. 따라서 간 대사를 거치는 약물의 용량을 조절하지 않으면, 체내에 축적되어 독성이 발생할 수 있다[2].

4) 배설

약물 대부분은 수용성이고 신장을 통해 배설되며, 그 외에는 간담도, 피부, 위장관, 호흡기 등을 통해 이뤄진다. 신생아기에는 사구체여과율과 요세관 배설이 모두 저하돼 있으므로, 신장을 통해 배설되는 약물의 용량을 줄이거나 투여 간격을 늘려야 한다[2,5].

5) 치료적 약물 농도 감시

약동학적 특징은 환자 상태의 영향을 받으므로, 같은 용량에 대한 혈장 농도가 다양하게 나타날 수 있다. 따라서, 약물의 적정 혈장 농도 범위가 좁거나 심한 독성을 나타내는 약물에 대해서는 약물 농도 감시가 필요하다[11]. 신생아에서는 단백결합이 감소하여, 낮은 혈장 농도에서도 독성이 나타날 수 있다[5,12]. 혈장 농도와 효과와의 연관성이 밝혀져 있는 약물 투여 시, 약물 농도 감시가 용량 조절에 도움이 된다. 신생아에서 약물 농도 감시가 필요한 약물로는 aminoglycoside, vancomycin, phenobarbital, digoxin 등이 있다[12].

2. 신생아기의 약물요법

1) 급성 세기관지염

급성 세기관지염은 신생아기의 가장 흔한 하기도감염으로, 주로 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RSV)에 의해 발생한다. 가장 중요한 치료는 산소와 수분 공급이다. 약물요법은 권장하지 않으며, 임상증상을 단기적으로 개선할 뿐 경과에 영향을 주진 못한다[13].

(1) 기관지확장제

Albuterol과 같은 베타2작용제를 흔히 사용하지만, 그 효과에 대해서는 논쟁이 있다. Albuterol 흡입투여는 천식에서는 치료 효과가 입증됐고, 기관지폐형성이상이 있

는 미숙아에도 예방 또는 치료 목적으로 사용할 수 있다. 그러나 세기관지염에서의 기도폐쇄는 기도내 염증과 부종, 점액마개, 소기도의 허탈 등에 기인하므로, 기관지확장제에 반응하지 않는다는 주장이 있다[14,15]. 한 메타분석에 의하면, 기관지확장제가 입원율과 입원 기간을 줄이지 못했다[16]. 심한 호흡곤란을 단기적으로 개선하기 위해 시험적으로 투여할 수 있으나, 효과가 뚜렷하지 않다면 투여를 중단해야 한다. 처음으로 발생한 천명 또는 가벼운 호흡곤란에서는 시험적 흡입치료도 권장하지 않는다[17]. 투여 방법은, albuterol 0.1-0.5 mg/kg (최대 2.5 mg/dose)을 생리식염수 3 mL에 희석하여 5-15분에 걸쳐 흡입시키고, 호흡곤란 개선이 있다면 4-6시간마다 반복 투여하는 것이다(Table 1). 베타2작용제 경구투여와 epinephrine 흡입투여는 권장하지 않는다[17,18]. 외래 또는 응급실 방문 24시간 이내에 epinephrine 흡입투여의 단기적인 효과가 보고된바 있다[19]. 그러나, epinephrine 흡입과 스테로이드 전신 투여 또는 고장성 식염수 흡입투여를 병행했을 때의 효능 및 효과에 대한 논란이 있다[17,20-22].

(2) 스테로이드

스테로이드는 항염증 작용을 가지므로, 이론적으로 세기관지 부종 감소를 통해 기도폐쇄를 줄일 것으로 기대한다. 하지만, 한 체계적 문헌고찰에서 입원율 감소에 효과가 없다[21]. 게다가 바이러스 전파 기간을 연장할 수 있어, 경구 및 흡입투여 모두 권장하지 않는다[17].

(3) Theophylline

Aminophylline은 미숙아 무호흡의 예방 및 치료를 위해 흔히 사용하지만, 세기관지염 치료에는 효과가 없는 것으로 보고되어 권장하지 않는다[23].

Table 1. Usual doses of drugs used in common neonatal diseases

Indications	Drugs	Doses
Bronchiolitis	Albuterol	Nebulization: 0.1-0.5 mg/kg/dose q 4-6 h
Pneumonia	Ampicillin	Non-meningitis: 25-50 mg/kg/dose IV/IM q 6-12 h
		Meningitis: 100 mg/kg/dose IV q 6-12 h
	Cefotaxime	50 mg/kg/dose IV/IM q 6-12 h
	Gentamicin	4-5 mg/kg/dose IV/IM q 24-48 h
	Amikacin	15-18 mg/kg/dose IV q 24-48 h
	Vancomycin	10-15 mg/kg/dose IV q 6-18 h
Neonatal jaundice	IVIG	0.5-1.0 g/kg/dose IV over 2-4 h
	Ursodeoxycholic acid	10-15 mg/kg/dose PO q 12 h
	Phenobarbital	1.5-4 mg/kg/dose PO q 12 h
Neonatal seizure	Phenobarbital	Loading dose: 20 mg/kg slow IV push, additional 5 mg/kg doses may be given up to a total of 40 mg/kg
		Maintenance dose: 3-5 mg/kg/dose IV/IM/PO q 24 h
	Phenytoin	Loading dose: 15-20 mg/kg IV over 30 min
		Maintenance dose: 4-8 mg/kg/dose IV/PO q 8-24 h
	Lorazepam	0.05-0.1 mg/kg/dose IV push
	Midazolam	0.05-0.15 mg/kg/dose IV/IM q 2-4 h
		Continuous infusion: 10-60 μg/kg/h
	Levetiracetam	10 mg/kg/dose IV/PO q 24 h; increase dose as needed up to maximum of 30 mg/kg/dose q 12 h
GER	Lansoprazole	0.73-1.66 mg/kg/dose PO q 24 h
	Omeprazole	0.5-1.5 mg/kg/dose PO q 24 h
	Ranitidine	2 mg/kg/dose PO q 8 h
		Preterm: 0.5 mg/kg/dose IV q 12 h
		Term: 1.5 mg/kg/dose IV q 8 h
	Famotidine	0.25-0.5 mg/kg/dose IV q 24 h
		0.5-1 mg/kg/dose PO q 24 h
Fever	Acetaminophen	10-15 mg/kg/dose PO q 6-12 h
		15-20 mg/kg/dose PR q 6-12 h

IV: intravenous, IM: intramuscular, IVIG: intravenous immunoglobulin, PO: per os, GER: gastroesophageal reflux, PR: per rectal.

(4) Palivizumab

Palivizumab (RSV-특이 단클론항체)은 다른 예방접종의 효과를 방해하지 않고 독성이 보고되지 않았으며, 미숙아에서 RSV로 인한 입원을 줄이는 것으로 보고됐다[13,24,25]. 한국에서도 2세 미만의 고위험군(미숙아, 심한 기관지폐형성이상, 선천심장질환)에서 RSV 예방 목적으로 사용한다. RSV 유행기간(10월-3월)에 1개월 간격(최대 5회)으로 15 mg/kg/dose을 근육내 투여한다. 그러나 치료 목적으로는 권장하지 않는다[13,26].

(5) 항생제

항생제의 일반적 투여는 권장하지 않는다. 세기관지염 환자에서 2차세균감염 위험은 매우 낮은 것으로 보고됐다. RSV 감염의 약 50%에서 중이염을 동반하지만, 발열이 없는 바이러스 중이염에서 항생제 필요성에 대해서는 논쟁이 있다. 만약 기관내삽관이 필요한 호흡부전이 있다면 항생제 투여가 필요하다[13,17].

(6) 고장성 식염수

고장성 식염수 흡입투여는 이론적으로 점액섬모청소를 촉진할 것으로 기대한다. 실제로, 입원 기간과 중증도를 줄이는 효과가 있고 독성이 적어서 신생아에게서도 비교적 안전하다고 알려졌다[27]. 생리식염수보다 3% 식염수를 선호한다[28,29]. 하지만, 입원 기간이 3일 이상일 때만 입원 기간이 줄어드는 점으로 인해 응급실에서는 권장하지 않는다[17].

2) 폐렴

조기 발현 폐렴(생후 7-10일 이내)은 출생 시 감염된 양수를 흡입함으로써 발생하고 산모의 감염과 관련되며, 후기 발현 폐렴(생후 2주 이후)은 감염된 기구 또는 개인으로부터 전파된다. 겨울에는 RSV나 인플루엔자바이러스가 원인일 수 있지만, 중증도가 높고 호흡부전이 있다면 원인이 밝혀질 때까지 경험적 항생제 투여가 필요하다. 조기 발현 폐렴에서는 ampicillin과 aminoglycoside 또는 cefotaxime을 병합 투여하고, 후기 발현 폐렴에서는 ampicillin 또는 vancomycin과 aminoglycoside 또는 3세대 cephalosporin을 병합 투여한다[30].

3) 신생아 황달

원인과 무관하게 핵황달 위험이 있는 간접 빌리루빈 농도에 이르지 못하도록 광선치료를 시행하고, 실패하면 교환수혈을 시행한다. 현저한 체중감소 또는 탈수가 있으면, 수유 횟수를 늘리거나 정맥내 수액 투여를 시행하고, 원인(예: 패혈증)에 대한 치료를 병행한다. 약물요법은 광선치료에 보조적으로 사용한다[31,32].

(1) 정맥용 면역글로불린

고용량 정맥용 면역글로불린은 동종면역에 의한 용혈을 억제한다. 용혈이 확인된 환자에서 집중적인 광선치료에도 불구하고 호전이 없으면 고려할 수 있으며, 교환수혈의 필요성을 낮추는 것으로 알려져 있다. 대개 0.5-1.0 g/kg을 2-4시간에 걸쳐 투여한다[32].

(2) Ursodeoxycholic acid

담즙 정체성 간질환에서 널리 사용하며, 신생아의 간접 빌리루빈혈증에도 효과가 있다고 보고됐다[33]. 담즙의 흐름을 증가시켜 빌리루빈 농도의 감소를 돕는 것으로 알려졌으며, 10-15 mg/kg/dose을 12시간마다 경구투여한다[34].

(3) Phenobarbital

빌리루빈의 결합과 배출, 담즙의 흐름을 증가시켜 빌리루빈의 정상 대사를 촉진하는 것으로 알려졌으나[35], 과도한 진정 또는 다른 대사과정에 영향과 같은 위험이 있어 주의해야 한다. 1.5-4 mg/kg/dose을 12시간마다 경구투여한다[32].

4) 신생아 발작

만삭아의 1.5-3.5/1,000명, 미숙아의 10-130/1,000명에서 발생한다. 현재까지 phenobarbital과 phenytoin을 자주 사용하지만, 신생아에서 43%-45%에서만 효과적이고 인지저하와 같은 독성이 나타날 수 있어, 안전한 항경련제에 대한 관심이 늘어나고 있다[36].

(1) Phenobarbital

신생아 발작의 일차선택약제로, 적정 혈장 농도는 20-40 mg/L이며 초회 부하 용량은 20 mg/kg (정맥내)이다. 혈장 농도가 40 mg/L를 초과하면 독성의 위험이 있어, 치료적 약물 농도 감시가 필요하다[34].

(2) Phenytoin

Phenobarbital에 반응하지 않으면 투여한다. 적정 혈장 농도는 15-25 mg/L이고, 초회 부하 용량은 20 mg/kg (정맥내)이다. 혈압과 심장기능 저하를 예방하기 위해 천천히 투여한다(< 1 mg/min). 근육내 투여는 금기이고, 치료적 약물 농도 감시가 필요하다[34].

(3) Benzodiazepine

연장아와 달리, 일차선택약제에 반응하지 않으면 투여

한다. Lorazepam은 0.05-1 mg/kg을 2-5분에 걸쳐 정맥내 투여하고, midazolam은 0.05-0.15 mg/kg을 정맥내 투여 후 필요하면 10-60 μg/kg/h로 지속 주입할 수 있다[34].

(4) Levetiracetam

최근 한국 신생아 대상 연구에서 발작 조절에 안전하고 효과적인 것으로 보고됐다[36]. 10 mg/kg/dose을 24시간마다 경구 또는 정맥내 투여하는 것으로 시작하여, 최대 30 mg/kg/dose (12시간마다)까지 증량할 수 있다[34].

5) 위식도역류

생후 2개월 이내에 70%-85%가 경험한다. 병적 증상(성장장애, 수유곤란, 활모양강직, 무호흡, 호흡곤란, 토혈) 또는 식도염(내시경으로 확인)에는 약물요법이 필요하다. 합병증이 없는 상태에서 투여 또는 예방적 투여는 권장하지 않는다.

(1) Proton pump inhibitors

위산 분비를 강력하게 억제하는 약물로는 lansoprazole과 omeprazole을 가장 흔하게 사용한다[37,38]. 용량은 lansoprazole은 0.73-1.66 mg/kg/dose (경구, 24시간마다), omeprazole은 0.5-1.5 mg/kg/dose (경구, 24시간마다)이다[34].

(2) H_2수용체 길항제

H_2수용체에 작용하여 위산 분비를 억제하고 위내 pH를 증가시킴으로써, 식도 점막 손상과 불편감을 줄인다. Ranitidine이 괴사장염과 후기 패혈증의 위험을 높인다는 보고[39,40]에도 불구하고, 비교적 널리 사용한다. 만삭아 용량은 경구로 2 mg/kg/dose (경구, 8시간마다) 또는 1.5 mg/kg/dose (정맥내, 8시간마다)이고, 미숙아 용량은 0.5 mg/kg/dose (정맥내, 12시간마다)이다. Famotidine은 0.5-1 mg/kg/dose을 24시간마다 경구투여하거나, 0.25-0.5 mg/kg/dose을 24시간마다 정맥내 투여한다[41].

(3) 위장운동촉진제

위장운동촉진제는 이론적으로 위배출시간을 단축함으로써 위식도역류를 줄이고 식도의 연동운동과 하부 괄약근 수축을 촉진할 것으로 기대한다. Metoclopramide는 도파민D_2수용체 길항제로, 혈액뇌장벽을 통과하여 신경학적 증상(보챔, 의식저하, 무호흡, 구역, 지연이상운동 등)이 나타날 수 있고, 아직 안전성과 효능이 입증되지 않았기 때문에, 신생아에서 권장하지 않는다[42]. Domperidone은 부정맥 위험성 때문에 미국에서는 사용하지 않는다[37,43]. 한 미숙아 대상 연구에서 부정맥 발생이 없었다고 보고됐으나[44], 추가 연구가 필요하다.

6) 해열제

환자의 불편과 불감수분손실을 줄이기 위해 사용한다. 하지만 발열 자체가 경과를 악화시키거나 신경학적 합병증을 유발한다는 증거는 없다. 특히 예방접종 후 발열에 대한 예방적 투여는 권장하지 않으며, 신생아에서 해열제가 감염 또는 탈수의 진단을 지연시킬 수 있어 주의해야 한다.

(1) Ibuprofen

미숙아 동맥관개존증의 치료에 사용하지만, 해열 목적으로는 사용하지 않는다. 특히, 6개월 미만에서는 비스테로이드소염제의 독성(사구체여과율 감소, 위장관출혈, 중성구 기능 감소, 기관지수축 등)으로 인해 더욱 제한한다. 과량의 ibuprofen 복용 후 저나트륨혈증과 전신부종을 보인 증례가 보고되기도 했다[45].

(2) Acetaminophen

신생아에게서도 비교적 안전한 해열제다. 그리고 수술 후 마약성 진통제 사용을 줄이고 채혈 시 통증을 줄이는 효과가 있다[46]. 15-20 mg/kg/dose을 6-12시간마다 경구투여하거나, 20-25 mg/kg/dose을 직장내 투여할 수 있으나, 간독성의 위험성이 있다[47,48]. 긴 반감기로 인해 반복 투여 시 주의가 필요하며, 미숙아에서 정맥내 투여의 안전성에 대한 추가 연구가 필요하다.

결 론

미숙아 생존율 향상에 따라 신생아 약물요법의 중요성은 더욱 커지고 있다. 안전하고 효과적인 신생아 약물요법을 위해서는, 생리학적 특성의 다양성과 급격한 변화, 이에 따른 약동학적 특징을 고려해야 한다. 또한, 약물 용량에 대한 지식과 환자 상태를 고려하여 약물 용량을 결정하는 세심한 노력이 필요하다.

이해관계

본 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

재정지원

본 저자는 이 논문과 관련된 재정지원을 받지 않았음.

References

1. Ward RM, Lugo RA, Aranda JV. Drug therapy in the newborn. In: Avery GB, MacDonald MG, Seshia MM, editors. Avery's neonatology. 7th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2016. p. 1093-103.
2. Tayman C, Rayyan M, Allegaert K. Neonatal pharmacology: extensive interindividual variability despite limited size. J Pediatr Pharmacol Ther 2011;16:170-84.
3. Morselli PL, Franco-Morselli R, Bossi L. Clinical pharmacokinetics in newborns and infants. Age-related differences and therapeutic implications. Clin Pharmacokinet 1980;5:485-527.
4. Peterson RG, Simmons MA, Rumack BH, Levine RL, Brooks JG. Pharmacology of furosemide in the premature newborn infant. J Pediatr 1980;97:139-43.
5. Lowry JA, Jones BL, Sandritter TL, Kearns GL. Principles of drug therapy. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW 3rd, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. p. 404-16.
6. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacolog: drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 2003;349:1157-67.
7. De Luca D, Cogo P, Zecca E, Piastra M, Pietrini D, Tridente A, et al. Intrapulmonary drug administration in neonatal and paediatric critical care: a comprehensive review. Eur Respir J 2011;37:678-89.
8. Rutter N. Percutaneous drug absorption in the newborn: hazards and uses. Clin Perinatol 1987;14:911-30.
9. Aranda JV, Sitar DS, Parsons WD, Loughnan PM, Neims AH. Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns. N Engl J Med 1976;295:413-6.
10. Ku LC, Smith PB. Dosing in neonates: special considerations in physiology and trial design. Pediatr Res 2015;77:2-9.
11. Samardzic J, Allegaert K, Wilbaux M, Pfister M, van den Anker JN. Quantitative clinical pharmacology practice for optimal use of antibiotics during the neonatal period. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016;12:367-75.
12. Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. Arch Dis Child 2016;101:377-81.
13. Baley JE, Gonzalez BE. Perinatal viral infections. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p. 782-833.
14. Barben J, Hammer J. Current management of acute bronchiolitis in Switzerland. Swiss Med Wkly 2003;133: 9-15.
15. Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta2-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. Pediatrics 1997;100(2 Pt 1):233-9.
16. Gadomski AM, Scribani MB. Bronchodilators for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;(6): CD001266.
17. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. Pediatrics 2014;134:e1474-502.
18. Patel H, Gouin S, Platt RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. J Pediatr 2003;142: 509-14.
19. Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Johnson DW, Plint AC, et al. Epinephrine for bronchiolitis. Cochrane Database Syst Rev 2011;(6):CD003123.
20. Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, Milne A, Johnson D, Plint A, et al. Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011;342:d1714.
21. Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, Tjosvold L, Plint AC, Patel H, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD004878.
22. Flores-Gonzalez JC, Matamala-Morillo MA, Rodriguez-Campoy P, Perez-Guerrero JJ, Serrano-Moyano B, Comino-Vazquez P, et al. Epinephrine improves the efficacy of nebulized hypertonic saline in moderate bronchiolitis: a randomised clinical trial. PLoS One 2015;10:e0142847.
23. Brooks LJ, Cropp GJ. Theophylline therapy in bronchiolitis. A retrospective study. Am J Dis Child 1981;135:934-6.
24. Lee JH, Kim CS, Chang YS, Choi JH; Committee on Data C; Statistical Analysis of the Korean Society of N. Respiratory syncytial virus related readmission in preterm infants less than 34 weeks' gestation following discharge from a neonatal intensive care unit in Korea. J Korean Med Sci 2015;30 Suppl 1:S104-10.
25. Abraha HY, Lanctot KL, Paes B. Risk of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: reviewing the

need for prevention. Expert Rev Respir Med 2015;9:779-99.
26. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics 2014;134:e620-38.
27. Wu S, Baker C, Lang ME, Schrager SM, Liley FF, Papa C, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2014;168:657-63.
28. Baron J, El-Chaar G. Hypertonic saline for the treatment of bronchiolitis in infants and young children: a critical review of the literature. J Pediatr Pharmacol Ther 2016;21:7-26.
29. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized hypertonic saline for acute bronchiolitis: a systematic review. Pediatrics 2015;136:687-701.
30. Stoll BJ, Shane AL. Infections of the neonatal infant. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW 3rd, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2016. p. 909-25.
31. Atkinson LR, Escobar GJ, Takayama JI, Newman TB. Phototherapy use in jaundiced newborns in a large managed care organization: do clinicians adhere to the guideline? Pediatrics 2003;111(5 Pt 1):e555-61.
32. Kaplan M, Wong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and liver diseases. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p. 1618-73.
33. Honar N, Ghashghaei Saadi E, Saki F, Pishva N, Shakibazad N, Hosseini Teshnizi S. Effect of ursodeoxycholic acid on indirect hyperbilirubinemia in neonates treated with phototherapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;62:97-100.
34. McClary JD. Therapeutic agents. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p. 1810-5.
35. Maisels MJ, Watchko JF. Jaundice. In: Avery GB, MacDonald MG, Seshia MM, editors. Avery's neonatology. 7th ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2016. p. 587-645.
36. Shin JW, Jung YS, Park K, Lee SM, Eun HS, Park MS, et al. Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in Korean neonates with neonatal seizures. Korean J Pediatr 2017;60:50-4.
37. Hibbs AM. Gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in the neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 10th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p. 1371-8.
38. D'Agostino JA, Passarella M, Martin AE, Lorch SA. Use of gastroesophageal reflux medications in premature infants after NICU discharge. Pediatrics 2016;138: e20161977.
39. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics 2006;117:e137-42.
40. Bianconi S, Gudavalli M, Sutija VG, Lopez AL, Barillas-Arias L, Ron N. Ranitidine and late-onset sepsis in the neonatal intensive care unit. J Perinat Med 2007;35:147-50.
41. Orenstein SR, Shalaby TM, Devandry SN, Liacouras CA, Czinn SJ, Dice JE, et al. Famotidine for infant gastro-oesophageal reflux: a multi-centre, randomized, placebo-controlled, withdrawal trial. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1097-107.
42. Hibbs AM, Lorch SA. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review. Pediatrics 2006;118:746-52.
43. Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, Mounard J, Leke A. Effect of domperidone on QT interval in neonates. J Pediatr 2008;153:663-6.
44. Gunlemez A, Babaoglu A, Arisoy AE, Turker G, Gokalp AS. Effect of domperidone on the QTc interval in premature infants. J Perinatol 2010;30:50-3.
45. Kim SH, Kim EY, Park SK. Hyponatremia and generalized edema associated with ibuprofen therapy in a neonate. J Korean Soc Neonatol 2006;13:176-9. Korean.
46. Pacifici GM, Allegaert K. Clinical pharmacology of paracetamol in neonates: a review. Curr Ther Res Clin Exp 2015;77: 24-30.
47. Bucaretchi F, Fernandes CB, Branco MM, De Capitani EM, Hyslop S, Caldas JP, et al. Acute liver failure in a term neonate after repeated paracetamol administration. Rev Paul Pediatr 2014;32:144-8.
48. Walls L, Baker CF, Sarkar S. Acetaminophen-induced hepatic failure with encephalopathy in a newborn. J Perinatol 2007;27:133-5.