

کینتیک داروها در نوزادان و اطفال

بسیاری از موارد ممکن است انتخاب دوز از مورد نیاز را دچار اشکال نماید، زیرا در این راستا عوامل متعددی می‌توانند باعث بروز تغییرات شوند. یکی از مهمترین این عوامل سن بیمار می‌باشد. اطلاعات موجود در مورد کینتیک داروها تماماً در مراحل ارزیابی بالینی دارو در افراد جوان یا میان سال بدست آمده است. این در حالی است که درصد بالایی از مصرف کنندگان داروها را سالمندان و اطفال تشکیل می‌دهند و به دلایل متعدد از جمله

بدون شك هدف از دارو درمانی دستیابی به يك اثر فارما کولوژیک خاص با حداقل عوارض جانبی ممکنه می‌باشد. مؤثرترین راه جهت دستیابی به این هدف بعد از انتخاب داروی صحیح، انتخاب دوز از مناسب جهت درمان بیمار مورد نظر می‌باشد. در این زمینه وجود تغییرات گسترده کینتیک دارو در بین افراد، در

* گروه فارما کولوژی دانشکده پزشکی -

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مشکلات قانونی و عملی، مطالعه کینتیک داروها در این دو گروه سنی میسر نمی‌باشد و اطلاعات موجود در مورد اختلافات کینتیکی عمدتاً از طریق تجارب بالینی در حین دارو درمانی حاصل و جمع‌آوری شده‌اند.

• **ترشح اسید معده در نوزادان و اطفال پائین بوده و حدوداً تا سه سالگی، آکلر هیدری نسبی وجود دارد.**

این دو گروه از نظر فیزیولوژیک در دو قطب مخالف قرار دارند، بدین معنا که در نوزادان و اطفال بعضی از ارگانهای عمده مثل کبد و کلیه‌ها در حال رشد و تکامل هستند،



در حالی که در سالمندان این ارگانها رو به ضعف، دژنره و نارسا شدن می‌روند. در نتیجه تعیین دوزها باید با علم به این اختلافات تعیین و تجویز گردد. در نوشتار حاضر این اختلافات و تأثیر آنها بر کینتیک داروها در

اطفال مورد بررسی قرار خواهد گرفت. یکی از راههای تعیین دوزها در اطفال محاسبه آن بر اساس وزن بدن (mg/kg) می‌باشد که سالهاست مورد استفاده قرار می‌گیرد. اما مسئله قابل توجه در این جاست که از نظر فیزیولوژیک نمی‌توان نوزاد یا طفل را یک شخص بالغ با جثه‌ای کوچکتر پنداشت بلکه در این گروه سنی اختلافاتی از نظر بیوشیمیایی و فیزیولوژیک وجود دارد و این امر باعث می‌شود که کینتیک و در نتیجه شدت و مدت اثر بعضی از داروها نیز تغییر یابد. در حالیکه محاسبه دوزها مناسب بر اساس وزن در مورد بسیاری از داروها (آنهاهی که دارای اندیکس درمانی بزرگی می‌باشند) اشکالی را در درمان ایجاد نمی‌نماید، اما بروز مرگ و میر پس از مصرف بعضی از داروها همچون سولفونامیدها و کلرامفنیکل بر این اساس مشخص کننده این امر است که در دارو درمانی این بیماران باید وجود اختلافات

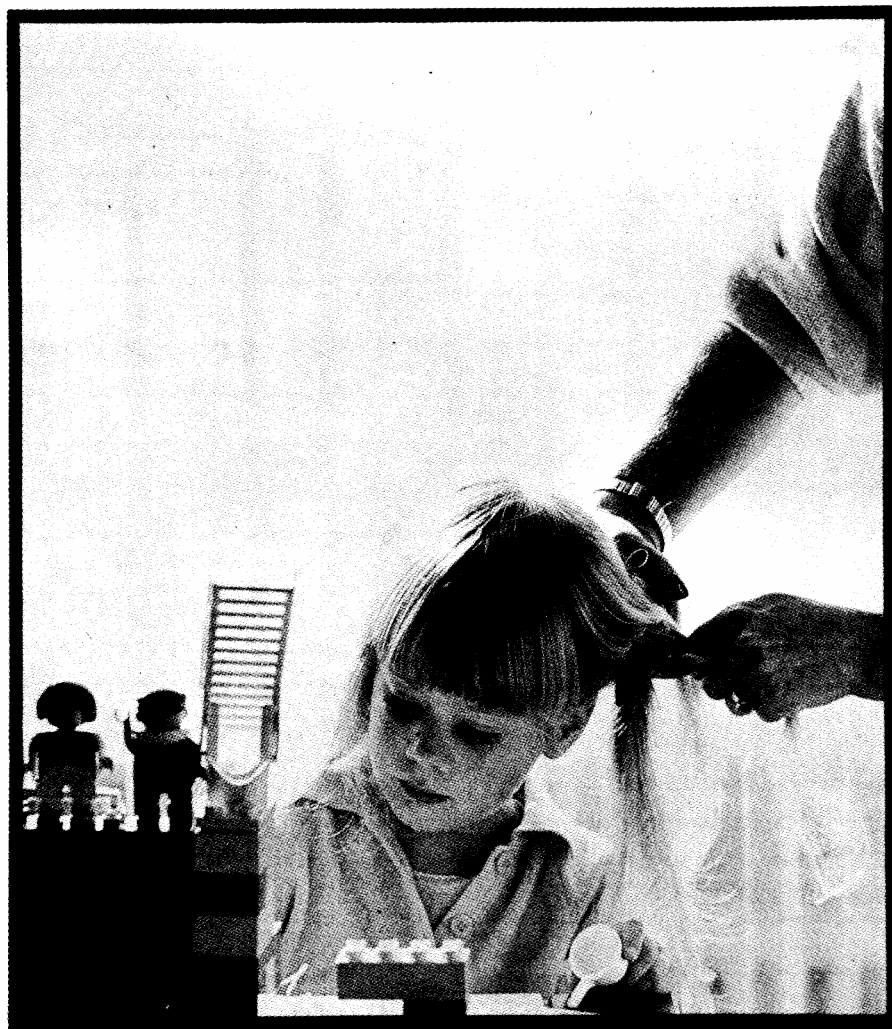
• **بطور کلی نوزادان داروهای مصرفی خوراکی را کندتر از معمول جذب می‌نمایند که در این جا کاهش سرعت تخلیه معده نیز می‌تواند از عوامل مؤثر در این زمینه باشد.**

بیوشیمیایی و فیزیولوژیک را که منجر به بروز اختلافاتی در هر سه زمینه جذب، توزیع و دفع دارو می‌شوند را نیز در نظر گرفت.

جذب: از نقطه نظر جذب معده - روده‌ای داروها باید متذکر شد که در بدو تولد بدلیل وجود اختلافات عمده‌ای که در pH معده، زمان

۳-۱ میرسد. ترشح اسید معده در نوزادان و اطفال پائین بوده و حدوداً تا سه سالگی، آکلرهدری (achlorhydria) نسبی وجود دارد. به همین دلیل جذب خوراکی بعضی

تخلیه معده، موتیلیتی روده‌ای و همینطور جریان خون روده‌ای وجود دارد طبیعتاً جذب داروها نیز دچار تغییرات عمده‌ای خواهد شد که البته با گذشت زمان و تکامل مکانیزمهای



از داروها از جمله پنی‌سیلین‌هایی چون آمپی‌سیلین، آموکسی‌سیلین، فلوکلوکساسیلین (flucloxacillin) و نفسیلین (nafcillin) افزایش می‌یابد. از طرف

بیوشیمیایی و پروسه‌های فیزیولوژیک، این اختلافات نیز رفع خواهند گردید. در بدو تولد PH معده در نوزادان خنثی می‌باشد و معمولاً طی ۲۴ ساعت اول، PH کاهش یافته و به حدود

دیگر حداقل از نظر تئوریک جذب داروهای اسیدی از معده نیز باید کاهش یابد که در این زمینه شاید کوچک بودن سطح موجود برای جذب هم علت دیگری است که باعث کاهش جذب اینگونه داروها از معده می‌شود. البته قابل

آنها بعضی داروهای ضد تشنجی مثل فنوباریتال و فنی‌توئین را می‌توان نام برد. لذا در صورتی که نوزاد مبتلا به صرع باشد یا به دلایلی دچار تشنج گردد مخصوصاً در طی هفته‌های اول بعد از تولد، لازم است که دارو به صورت تزریقی مورد استفاده قرار گیرد.

• داروهای وجود دارند که جذبشان در نوزادان کاهش می‌یابد که از جمله مهمترین آنها بعضی داروهای ضد تشنجی مثل فنوباریتال و فنی‌توئین را می‌توان نام برد.

جذب داروها از طریق پوست در اطفال افزایش می‌یابد. این مسئله مخصوصاً در مورد مصرف موضعی کورتیکواستروئیدها در درمان اگزما و حساسیت ناشی از کهنه یا پوشک بچه بخوبی دیده شده است. از دیگر ترکیباتی که ممکن است در اطفال مورد استفاده قرار گرفته و افزایش جذب آنها موجب بروز عوارض سیستمیک گردد می‌توان از فرآورده‌های حاوی اسید بوریک، رنگهای آنیلین و سولفونامیدهای موضعی نام برد. علاوه بر این مصرف بی‌رویه پلی‌میکسین ممکن است به علت افزایش جذب سیستمیک باعث ایجاد کری دائم گردد. مصرف هگزاکلروفن به عنوان یک آنتی‌سپتیک در محیط مهد کودک مرتبط با بروز نروتوکسیست

ذکر است که این داروها بعداً در روده مجال جذب پیدا خواهند کرد. به‌طور کلی نوزادان داروهای مصرفی خوراکی را کندتر از معمول جذب می‌نمایند که در اینجا کاهش سرعت تخلیه معده نیز می‌تواند از عوامل مؤثر در این زمینه باشد. از طرف دیگر در نوزادان، موتیلیتی روده نیز متغیر و بعضاً آهسته‌تر از معمول می‌باشد. به دلیل وجود اختلافات فوق‌الذکر، جذب خوراکی داروها در نوزادان بسیار متغیر و غیر قابل اعتماد می‌باشد، و شاید به دلیل وجود همین اختلافات است که در صورت نیاز به مصرف دارو در طی هفته‌های اول بعد از تولد، ترجیحاً از روش تزریقی (I.M) استفاده می‌کنند. در حالیکه جذب خوراکی بعضی از داروها مثل پنی‌سیلین‌ها در نوزادان افزایش می‌یابد، جذب داروهای دیگری چون دیگوکسین، دیازپام و سولفونامیدها تغییری نمی‌کند. داروهای نیز وجود دارند که جذبشان در نوزادان کاهش می‌یابد که از جمله مهمترین

• مصرف بی‌رویه پلی‌میکسین در نوزادان ممکن است به علت افزایش جذب سیستمیک باعث ایجاد کری دائم گردد.

گردیده است، همچنین آغشته شدن لباس اطفال به نفتالین، ممکن است در اثر جذب پوستی در بیماران مبتلا به کمبود (G6PD) باعث بروز آنمی همولیتیک گردد.

مقایسه با بالغین، میزان اتصال پروتئینی در نوزادان (مخصوصاً نوزادان نارس) پائینتر از حد طبیعی می‌باشد. بنابراین می‌توان انتظار داشت که درصد آزاد دارو بالاتر و احتمالاً اثرات فارماکودینامی آن شدیدتر باشد. این مسئله تا حدودی مربوط به پائینتر بودن غلظت پلاسمایی پروتئینها (آلبومین و α_2 -اسید گلیکوپروتئین)، و از طرف دیگر رقابت برای اشغال پروتئینهای موجود توسط مواد آندوزن مثل اسیدهای چرب و بیلیروبین نیز می‌باشد. بنابراین توصیه می‌نمایند که داروهای با اتصال پروتئینی بالا مثل فنی توئین و دیازپام، در صورت نیاز با احتیاط کامل مصرف شوند. البته در اینجا قابل ذکر است که این کاهش اتصال پروتئینی موجب می‌شود که داروی آزاد بیشتری جهت نفوذ در بافتها وجود داشته باشد که این امر باعث افت



غلظت پلاسمایی دارو شده و در نتیجه غلظت پلاسمایی/بافتی در نوزادان را نمی‌توان با غلظت پلاسمایی/بافتی دارو در بالغین مقایسه نمود. در اطفال نیز بعضی از بیماریها می‌توانند باعث تغییر

توزیع: عوامل متعددی از جمله تغییر حجم ظاهری توزیع و اتصال پروتئینی ممکن است باعث تغییراتی در روند توزیع داروها در اطفال گردد. حجم نسبی کل مایعات بدن و همینطور حجم نسبی مایعات خارج سلولی در نوزادان و

آغشته شدن لباس اطفال به نفتالین ممکن است در اثر جذب پوستی در بیماران مبتلا به G6PD باعث بروز آنمی همولیتیک و یرقان گردد.

مخصوصاً نوزادان نارس بیشتر از بالغین است. حجم کل مایعات در شخص بالغ حدوداً ۶۰ درصد وزن کل بدن را تشکیل می‌دهد، در حالیکه این رقم در نوزادان ۷۵ درصد و در نوزادان نارس ۸۵ درصد می‌باشد. حجم مایعات خارج سلولی در نوزادان طبیعی (term full) ۴۵ درصد است در حالیکه در بالغین ۲۵-۲۰ درصد می‌باشد. از طرف دیگر درصد بافت چربی بدن نوزادان و مخصوصاً نوزادان نارس نیز پائینتر از اشخاص بالغ است. وجود این اختلافات باعث بروز تغییرات عمده‌ای بر توزیع داروها در اطفال میگردد. لذا بر این اساس به نظر میرسد که در مصرف داروهای محلول در آب جهت دستیابی به غلظت‌های پلاسمایی قابل قیاس با بالغین باید میزان (mg/kg) داروی دریافتی در نوزادان بیشتر باشد. البته در اینجا چون با کاهش فونکسیون کلیوی و کبدی نیز مواجه هستیم، در محاسبه دوز مورد نیاز این پارامترها نیز باید در نظر گرفته شوند. از طرف دیگر در

بستگی به غلظت پلاسمای دارو دارد مثل والپروئیک اسید، سالیسیلاتها و غیره باعث می شود که نسبت آزاد دارو در پلاسما و نتیجتاً در بافتها و ارگانهای مختلف بدن افزایش یابد.

میزان اتصال پروتئینی گردند که در این زمینه می توان از بیماریهای کبدی، سندرم نفروتیک، نارسایی مزمن کلیوی، نارسایی قلبی و سوء تغذیه نام برد. در حین ابتلا به این بیماریها



افزایش غلظت پلاسمای بعضی از این داروها باعث افزایش غلظت آنان در مایع مغزی نخاعی (CSF) و مغز نیز می شود. در مورد قدرت نفوذپذیری داروها در مغز، شایان ذکر است که

مصرف داروهایی که از درجه اتصال پروتئینی بالایی برخوردارند و با غلظت های درمانی، میزان قابل توجهی از مراکز اتصال را اشغال می نمایند و یا اینکه درجه اتصال پروتئینی آنها

در نوزادان سد خونی مغزی تکامل نیافته و لذا مولکولهای غیر یونیزه داروهای محلول در چربی راحتتر از این سد عبور نموده و وارد مغز می شوند. در این راستا وجود اختلالاتی چون اسیدوز، هیپوکسی و هیپوترمی نیز بر پروسه

• هرچه دوران بارداری کوتاهتر باشد، توانایی کلیوی نیز در هنگام تولد پائین تر خواهد بود.

ورود داروها به CSF و مغز تأثیر می گذارند. در این زمینه، یعنی تأثیر اختلالات متابولیکی و بیماریها بر نفوذپذیری داروها در CSF و مغز اشاره ای به مننژیت که در اطفال بیماری نسبتاً شایع و خطرناکی است لازم می باشد. ابتلاء به این بیماری باعث التهاب مننژ و در نتیجه سهولت ورود داروها به CSF می گردد. این مسئله باعث می شود که داروهایی که در حالت طبیعی نفوذپذیری نسبتاً کمی دارند در اینجا راحت تر وارد CSF شوند و در نتیجه غلظت آنها در این مایع به حد مورد نیاز درمانی برسد. در اینجا به عنوان مثال می توان از پنی سیلین هایی چون پنی سیلین G ، آمپی سیلین و پیپراسیلین (piperacillin) و از سفالوسپورینهایی چون سفوتاکسیم (cefotaxime) ، سفتازیدیم (ceftazidime) ، سفوراکسیم (cefuroxime) و غیره نام برد.

در حالت طبیعی بعضی از آنتی بیوتیکها مثل کلرامفنیکل و کوتریماکسازول بر راحتی وارد CSF می شوند، در حالیکه بعضی دیگر مثل

آمینو گلیکوزیدها، تتراسیکلین و اریتروماسین دارای نفوذپذیری کمی بوده و لذا در درمان بیماریهای عفونی سیستم اعصاب مرکزی کار آیی خوبی ندارند. هرچند که آمینو گلیکوزیدها هنوز جهت درمان مننژیت های باکتریال گرم منفی مورد استفاده قرار می گیرند.

دفع: تفاوت قابل توجهی در سرعت دفع داروها بین نوزادان و اطفال در مقایسه با بالغین وجود دارد که این امر مربوط به رشد و تکامل تدریجی ارگانهای دفعی در نوزادان و اطفال می باشد. در نوزادان کبد هنوز تکامل کامل را پیدا نکرده و لذا توانایی آن جهت متابولیزم بسیاری از داروها پائین می باشد. در نتیجه بعضی از داروهایی که عمدتاً از طریق متابولیزم دفع می شوند دارای نیمه عمر و مدت اثر طولانی تری خواهند بود و در صورتی که دارو به صورت مزمن مصرف گردد ممکن است غلظت آن در بدن بحد سمی برسد. در این راستا داروهایی که

• بعلا اختلالات موجود در جذب، توزیع و دفع داروها در نوزادان و اطفال، مصرف دارو در این گروه سنی باید با دقت و مراقبت خاصی صورت پذیرد.

متابولیزم آنها از طریق واکنشهای اکسیداسیون و گلوکوکورونیداسیون صورت می گیرد از سرعت متابولیکی و در نتیجه دفع پائینتری برخوردارند، در حالیکه داروهای وابسته به واکنشهای متیلاسیون و یا کونژوگاسیون با

سولفات دارای سرعت متابولیزم و دفع نسبتاً طبیعی هستند. در مواردی که دارو مشترکاً از دو طریق گلو کورونیداسیون و کونژوگاسیون با سولفات متابولیزه می‌شود (مثل استامینوفن) در اطفال جهت جبران کمبود گلو کورونیل ترانسفراز و گلو کورونیداسیون درصد بالاتری

فنوباریتال یا بتامتازون استفاده نموده‌اند دارای فعالیت متابولیکی بیشتری مخصوصاً در زمینه اکسیداسیون و گلو کورونیداسیون می‌باشند. از این خاصیت فنوباریتال جهت درمان نوزادانی که مبتلا به یرقان مادرزادی غیر همولیتیک هستند استفاده می‌کنند. بدین صورت که مصرف

Drug	Newborns (< 7 days)	Infants (> 1 month)	Children (1 to 15 years)	Adults
<i>Drugs mainly eliminated by hepatic metabolism</i>				
Amylobarbitone	17-60			12-27
Carbamazepine	8-28		14; 19	16-36
Diazepam	22-46	10-12	15-21	24-48
	38-120 (prematures)			
Ethosuximide			24-41	40-60
Indomethacin	≈ 15			4-11
	13-24 (prematures)			
Lignocaine ^d (lidocaine)	≈ 3			1-2
Mepivacaine	≈ 9			≈ 2
Nalidixic acid	≈ 4	≈ 3	≈ 2	1.5-2.5
Nortriptyline	≈ 56			18-28
Paracetamol (acetaminophen)	2-5			≈ 2
	≈ 5		≈ 4.5 ^c	≈ 4
Pethidine (meperidine)	≈ 23			≈ 6
Phenobarbitone	70-500	20-70	20-80	60-180
Phenylbutazone ^d	≈ 27	≈ 18	≈ 18; 23	≈ 70
Phenytoin	30-60	2-7	2-20	20-30
Salicylate	4.5-11		2-3 ^c	2-4
Theophylline	14-58 (prematures)	≈ 5.6	1.4-8	3.5-8
Tolbutamide	10-40			4-10
<i>Drugs mainly eliminated as unchanged drug by renal excretion</i>				
Benzylpenicillin	3.2	1.4	0.8	0.5
Digoxin	26-170	11-37	19-50	30-60
	90 (prematures)			
Gentamicin	4-5	2-5	≈ 2-4	2-3

جدول شماره (۱)

از دارو از طریق کونژوگاسیون با سولفات متابولیزه می‌شود. از طرف دیگر پدیدة القاء آنزیمی در نوزادان و اطفال نیز صادق می‌باشد. نوزادان متولد شده از مادرانی که در حین بارداری مخصوصاً در اواخر بارداری از فنوباریتال موجب افزایش گلو کورونیداسیون بیلیروبین و در نتیجه کاهش غلظت پلاسمایی آن می‌گردد. یکی دیگر از مسائل مطرح در کینتیک داروها در اینجاست که فعالیت نسبی کبد در

کودکان (۸-۱ ساله) بیشتر از حد نرمال بوده و لذا در این گروه سنی کلیرانس بعضی از داروها در مقایسه با کلیرانس آن در بالغین افزایش می‌یابد (جدول شماره ۱)، لذا تجویز بعضی از داروها مثل تتوفیلین، فنی‌توئین و... براساس وزن بدن (mg/kg) ممکن است منجر به حفظ غلظت درمانی برای مدت قابل انتظار نگردد. عبارتی دیگر غلظت پلاسمایی دارو با

نوزادان می‌باشد. ظرفیت دفعی کلیه‌ها در هنگام تولد ناقص بوده و بتدریج کامل می‌شود. مثلاً سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) ۳ تا ۶ ماه بعد از تولد به حد GFR در بالغین می‌رسد. فونکسیون کلیوی در دفع داروها در دوران نوزادی از اهمیت خاصی برخوردار است، زیرا آنتی‌بیوتیکهای محلول در آب شاید عمده‌ترین داروهایی باشند که در این گروه سنی مورد

Drug	Prematures (< 7 days)	Newborns (< 7 days)	Infants (7-14 days)	Infants (> 14 days)	Adults
Ampicillin	≈ 4-6	4	2.8	1.7	1-1.5
Benzylpenicillin		3.2	1.7	1.4	0.7
Carbenicillin	≈ 5-6	≈ 5; ≈ 3	≈ 2	≈ 1.5	1-1.5
Chloramphenicol	15-22 24-28	≈ 6			1.5-4
Gentamicin	≈ 5-6	4-5.5	≈ 3-3.5		2-3
Kanamycin ^b	≈ 9	5-5.7 ^c	3.8		2-3
Methicillin	2.4	3.3; 1.3	0.9	0.8	0.5
Tobramycin	8.0-8.7	4.6	3.9		1-2

جدول شماره (۲)

سرعت بیشتری سقوط می‌نماید که در نتیجه مدت اثر دارو در این بیماران کاهش خواهد یافت و از طرف دیگر چون داروهای فوق‌الذکر دارای اندیکس درمانی باریکی هستند، لذا افزایش دوز ممکن است مسئله‌زا بوده و به نظر می‌رسد که کاهش مختصری در فاصله تجویز، معقول‌ترین راه حل این مسئله باشد.

با نگاهی به جدول شماره ۲ می‌بینیم که دفع داروهایی که کلیرانس کلیوی دارند نیز ممکن است در نوزادان کندتر صورت پذیرد. این امر بدلیل پائین بودن توانایی کلیه‌ها در

استفاده قرار می‌گیرند. در نتیجه پائین بودن فونکسیون کلیوی، کلیرانس این داروها کاهش و نیمه عمر آنها افزایش خواهد یافت. مثلاً نیمه عمر آمپی‌سیلین که در بالغین حدوداً ۱/۵-۱ ساعت می‌باشد در نوزادان به حدود ۴ ساعت می‌رسد. این مسئله مخصوصاً در هفته اول تولد بسیار مشهود می‌باشد و در این راستا هر چه دوران بارداری کوتاه‌تر باشد، توانایی کلیوی نیز در هنگام تولد پائینتر خواهد بود.

بسیار مهم است که در این دوران تغییرات دارویی که منجر به کاهش فونکسیون کلیوی می‌شود، باید مورد توجه قرار گیرد. شاید صرفاً کاهش

دوز بالغین به صورت خطی و مصرف آن در اطفال صحیح نباشد. در این زمینه قابل اعتمادترین دوز مصرفی همان است که از طرف کارخانه‌های سازنده دارو در بروشورها توصیه می‌گردد. اگر چنین اطلاعاتی در دسترس نباشد می‌توان دوز مورد نیاز بیمار را به صورت تقریبی براساس معیارهایی چون سن، وزن یا سطح بدن به صورت زیر محاسبه نمود:

براساس سن (رابطه یانگ):

$$\text{دوز} = \text{دوز بالغین} \times \frac{\text{سن (برحسب سال)}}{\text{سن (برحسب سال)} + 12}$$

براساس وزن (رابطه کلارک):

$$\text{دوز} = \text{دوز بالغین} \times \frac{\text{وزن (برحسب کیلوگرم)}}{70}$$

دوز محاسبه شده براساس رابطه یانگ و کلارک معمولاً قدری کمتر از دوز واقعی مورد نیاز بیمار می‌باشد. هرچند که بین این دو، رابطه کلارک از دقت بیشتری برخوردار بوده ولی محاسبه دوز براساس سطح بدن به طور نسبی دقیق‌تر از دو رابطه فوق می‌باشد.

$$\text{دوز} = \text{دوز بالغین} \times \frac{\text{سطح بدن (برحسب متر مربع)}}{1.8}$$

جهت محاسبه دوز دارو براساس سطح بدن نیاز به دانستن وزن و قد بیمار و اندازه گیری سطح بدن بوسیله نوسوموگرام‌های مخصوص داریم. رابطه‌های فوق‌الذکر اصل را بر کاهش میزان تجویز دارو در هر زمان نهاده‌اند،

درحالی‌که در صورت نیاز به مصرف مزمن دارو، پارامتر دیگر قابل تغییر، فاصله بین مصرف می‌باشد. از جایی که داروهای محلول در آب و مخصوصاً آنتی‌بیوتیکها عمده‌ترین داروهای هستند که در این گروه سنی بکار گرفته می‌شوند و این داروها جهت دفع از بدن متکی به کلیرانس کلیوی می‌باشند، لذا پیشنهاد می‌نمایند که در اینجا ترجیحاً فاصله بین تجویز افزایش یابد.

در خاتمه می‌توانیم اینچنین نتیجه‌گیری نمائیم که بعلاوه اختلافات موجود در جذب، توزیع و دفع داروها در نوزادان و اطفال، مصرف دارو در این گروه سنی باید با دقت و مراقبت خاصی صورت پذیرد.

مآخذ

1. Benet, L.Z., Masoud, N., and Gambertoglio, J.G.: Pharmacokinetic basis for drug treatment. Raven press, 269-282, 1985.
2. Buchanan, N.: Paediatric clinical pharmacology and therapeutics in: Speight, T.M. Avery's drug treatment. 3rd. ed. Williams & Wilkins, 118-159, 1987.
3. Cohen, M.S.: Special aspects of perinatal & Pediatric pharmacology. in: Katzung, B.G. Basic and clinical pharmacology. 4th. ed. Appleton & Lange, 763-769, 1989.
4. Levine, R.R.: Pharmacology: Drug actions and reactions. 4th. ed. Little, Brown, 260-265, 1990.
5. Rane, A.: Drug metabolism and disposition in neonates and infancy. in: Wilkinson, G.R., and Rawlins, D.M. Drug metabolism and disposition. MTP press Limited, 1-19, 1985.