



소아에서 약동력학 모형을 이용한 다양한 정맥마취제의 임상 적용

김희수

서울대학교 의과대학 마취통증의학교실

Clinical application of intravenous anesthetic infusion with use of a pharmacokinetic-pharmacodynamic model in children

Hee-Soo Kim

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Received July 4, 2017
Revised July 11, 2017
Accepted July 12, 2017

Corresponding author

Hee-Soo Kim, M.D., Ph.D.
Department of Anesthesiology
and Pain Medicine, Seoul National
University College of Medicine, 101,
Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080,
Korea
Tel: 82-2-2072-3659
Fax: 82-2-745-5587
E-mail: dami0605@snu.ac.kr

Recently, intravenous sedatives and analgesics are being commonly used in children because of the clinical need for increasing the non-operating room anesthesia and intraoperative neurophysiologic monitoring during surgery and environmental problems. Administration methods (single bolus, intermittent bolus, or continuous infusion) vary according to the clinical request. Continuous intravenous anesthesia based on the weight is still the most commonly used method for administration of intravenous drugs in children. With the newly developed statistical method and medical devices, target controlled infusion of intravenous anesthetics has become possible in pediatric anesthesia, in spite of the difficulty in obtaining the specific pharmacokinetic model using pharmacokinetic parameters. Nowadays, a pharmacokinetic-pharmacodynamic model for complete effect-site target controlled infusion is available for use in children. Several drugs are used for pediatric sedation, such as analgesics or anesthetics such as opioids (remifentanyl, sufentanyl or alfentanyl), neuromuscular blocking agents or sedatives (midazolam, dexmedetomidine). All these drugs have been used in continuous infusion via various methods including target controlled infusion. Many studies have been carried out by researchers to use target controlled infusion for safe and efficient treatment in children according to the increase in clinical demand. Various pharmacokinetic-pharmacodynamic models for commonly used intravenous drugs will be reviewed, with a focus on children in this small discussion.

Key Words: Children, Pharmacodynamic, Pharmacokinetic.

서 론

모든 약물 투여의 목표는 일정 기간 동안 부작용 없이 효과를 얻기 위해서이다. 정맥으로 투여하는 약물은 기본적으로 표

준 투약 지침이 있고 소아의 경우 일반적으로 체중이 약물의 투여량을 결정하는 요소가 된다. 전통적으로 마취 중에 정맥을 통해 투여되는 약물은 일회주입이나 지속정주방법으로 투여된다. 그러나 약물을 지속해서 투여하는 경우 조직에 축적되어 실제

로 임상가가 조절하는 투여속도와 환자의 약물 농도사이의 차이를 유발하게 된다. 약동학 원리를 이용하면 조직에 축적된 약물량을 계산할 수 있어서 혈장이나 조직의 안정적인 농도를 유지하기 위한 약물주입속도를 조절할 수 있고 진보된 통계분석법을 이용하여 환자의 특징을 조합한 적절한 모형을 구축할 수 있게 해준다. 이를 바탕으로 좀 더 진보된 약물 투여 유형인 목표농도 조절 주입(target controlled infusion, TCI)이 가능하고 이런 방법을 이용하여 약물을 투여하면 원하는 약물의 농도를 결정하고 이를 유지하기 위해 주입의 속도를 자동으로 조절하기 때문에 이론적으로 원하는 효과를 위해 약물 농도를 변화하면서 주입할 때 이상적인 방법이라고 할 수 있다.

주로 1970년대와 1980년대에 마취제의 약동역학에 대한 지식이 축적되고 빠른 발현과 짧은 작용 시간을 갖는 새로운 약물이 개발됨에 따라 전정맥마취(total intravenous anesthesia)가 발전하게 되었다[1,2]. 초기에는 일반적으로 사전에 정해진 일정한 속도로 주입되고 간헐적으로 일회 주입이 되는 형태로 사용되었다[3,4].

약물의 주입 속도와 실제 약물의 효과는 시간에 매우 의존적으로, 이론적으로 효과처에서만 약물 농도를 고려할 때 이런 시간 요소를 완전히 배제할 수 있다. 일정한 속도로 주입하는 경우, 효과처 농도는 항정 상태가 될 때까지 상승하며 이 과정에 걸리는 시간은 약물에 따라 달라서 몇 분에서 몇 시간까지 지속될 수 있다. 혈액 내 약물 농도와 효과처 농도 사이의 관계는 시간에 대해 완전하게 독립적이지는 않지만, 훨씬 더 엄격하게 조절되고 있다. 일정하게 계획된 주입법으로 투여한 후 약물 농도와 시간과의 관계를 기술하기 위해, 약력학 모형이 개발되었다. 모형의 모수를 설정한 후에, 모형은 일정하게 계획된 시간의 틀 속에서 약물의 농도와 시간과의 관계를 기술할 수 있다. 목표농도주입은 이런 과정이 역전될 수 있다는 가정에 기초하여 탄생하였고, 모형의 모수를 사용하면 효과적인 목표 혈장 농도를 달성하는 데 필요한 용량을 계산할 수 있도록 컴퓨터를 프로그래밍할 수 있다. 또한, 여러 연구에서 목표농도조절 주입법이 수동조절보다 훨씬 유리하다고 보고되었다[5-7].

소아에서의 목표농도주입

많은 의료환경에서 그렇듯 이미 성인에서 널리 사용되고 있는 약물이나 기기 등이 소아에게 적용되기까지는 오랜 시간이 걸리게 된다. 여전히 소아마취영역에서는 주입펌프 사용의 불편함이나 정맥로 확보의 필요성 등으로 인해 정맥마취제보다는 흡입마취제가 훨씬 더 많이 사용되고 있다[8]. 그렇지만 악성고열증의 위험을 가진 경우나 수술 중 신경생리검사가 증가하고[9] 특히 수술장 이외에서 영상의학과학적 촬영이나 시술이 늘어남에 따라 소아에서도 전정맥마취가 필요한 경우가 점차 많아지고 있다

[10].

실제 임상적으로 소아에서는 전정맥마취는 목표농도주입보다는 몸무게를 이용하여 약물의 속도만을 조절하는 형태로 사용하고 있다. 왜냐하면, 목표농도조절 주입을 위해서는 기본적으로 약동력학 모수를 이용한 특별한 약동력학 모형이 필요하지만 소아에서는 성인에 비해 이런 자료를 얻기 위한 임상연구를 진행하기가 어렵고 자료가 있다고 하더라도 이를 이용하여 주입펌프를 작동시킬 수 있는 인터페이스가 있어야 하므로 임상에서 사용하기 위해서는 많은 장애물이 있다. 따라서 앞서 언급한 여러 어려움이 있음에도 불구하고 임상적 수요의 증가에 따라 여러 연구자가 안전하고 효율적인 진료를 위해 목표농도조절 주입을 사용하고자 하는 많은 연구가 진행되어 왔다.

프로포폴

소아에서 가장 널리 사용되는 정맥마취제 중 하나로 목표농도조절 주입을 위한 약동력학 모형도 다양하게 개발되어 있다. 1991년 Marsh에 의해 프로포폴의 소아 모형이 개발된 이후 여러 연구가 진행되었고[11] 1998년에 개발된 Paedfusor가 상용화된 주입펌프를 이용할 수 있게 되었다. 국내에서도 과거 Paedfusor를 이용할 수 있었지만, 수요가 적어 현재에는 더 이상 사용할 수 없는 실정이다.

소아에서 효과처 농도를 이용한 약동력학 모형 개발은 오랫동안 이루어지지 않았다. 왜냐하면 소아에서 약동력학 모형개발을 위한 약력학 지표를 얻기 어렵기 때문이었는데, 많은 연구를 통해 뇌파를 이용한 바이스펙트럴지수는 소아나 성인에서 프로포폴의 효과를 나타내는 유용한 지표로 알려져 있으므로[12] 여러 모형에서 효과처 농도 사용을 위한 모형개발에 이용되어 왔다.

효과처 농도를 직접적으로 조절하기 위해서는 혈액과 효과처 사이의 속도상수(k_{eo})가 필요하고 이를 이용하여 기존의 약동학 모형으로부터 약동력학 모형을 구축할 수 있다. 이전의 연구에서 약물의 효과를 반영하는 지표를 이용한 경우 훨씬 더 안전하게 사용할 수 있다는 근거가 마련되었고 소아에서도 약동력학 모형이 필요한 것은 자명한 사실이라고 할 수 있다.

최근 비선형혼합효과모형(nonlinear mixed-effects modeling) 프로그램을 이용하여 6-12세 사이의 16명의 소아를 대상으로 Kataria 모형을 사용하고 프로포폴을 주입하고 바이스펙트럴지수를 지속적으로 기록한 후 예상 혈장농도와 바이스펙트럴지수와의 관계를 분석하였고 이때 사용된 모형은 Kataria 모형과 pediatric Marsh 모형과 Schuttler 모형이었다[13]. 그 결과 소아의 모형으로는 적합하게 맞지 않았고, 추가로 성인 모형인 Schnider 모형으로 분석을 시행하고 가장 좋은 결과를 얻었다.

임상에서 소아의 약동력학 모형의 필요성을 느껴 동일한 소아

Table 1. Pediatric Pharmacokinetic-pharmacodynamic Model of Propofol Developed by Kim HS

Pharmacokinetic parameters		Pharmacodynamic parameters	
V_1 (L)	1.69	E_0	79.9
V_2 (L)	$27.2 + 0.93 \times (\text{weight} - 25)$	E_{\max}	30.6
Cl_1 (L/min)	$0.89 \times (\text{weight} / 2.36)^{0.97}$	C_{e50} ($\mu\text{g/ml}$)	$3.65 - 0.102 \times \text{age} - 1.72 \times \text{remifentanyl}$
Cl_2 (L/min)	1.3	γ	2.11
		K_{e0}	0.371
K_{12} (min)	1.3/1.69		
K_{21} (min)	$1.3 / [27.2 + 0.93 \times (\text{weight} - 25)]$		

V_1 and V_2 : Central and peripheral volume of distribution, Cl_1 and Cl_2 : Central and peripheral metabolic clearance. K_{12} and K_{21} : Central peripheral and peripheral central equilibration rate constant, E_0 : Baseline BIS value before propofol administration, E_{\max} : Minimum possible BIS value, C_{e50} : C_e at 50% of the maximal propofol effect on BIS, k_{e0} : Steepness of the C_e versus BIS relationship, K_{e0} : Blood brain equilibration rate constant. Remifentanyl: Mean infusion rate of remifentanyl throughout the operative period (bolus and infusion doses divided by the elapsed time from the first bolus to the end of infusion, $\mu\text{g/kg/min}$). Modified from reference 14.

Table 2. Characteristics of Pharmacokinetic Parameters of Remifentanyl with Age

	0–2 months	2 months to 2 yr	2–6 yr	7–12 yr	13–16 yr	16–18 yr
C_{\max} (ng/ml)	24.2	25.4	34.8	42.5	35.0	42.7
VD_{ss} (ml/kg)	452.8	307.9	240.1	248.9	223.2	242.5
CL (ml/min/kg)	90.5	92.1	76.0	59.7	57.2	46.5
$T_{1/2}$ (min)	5.4	3.4	3.6	5.3	3.7	5.7

C_{\max} : Peak plasma concentration, VD_{ss} : Volume of distribution at steady state, CL: clearance, $T_{1/2}$: Terminal half-life. Modified from reference 15.

대상으로부터 필요한 약동력학 자료를 동시에 취득하여 약동력학 모델을 개발한 후 동일한 연령의 다른 소아집단에서 외적 타당도를 검증하고 보고하였으며 이를 현재 임상에서도 지속적으로 사용하고 있어 소개한다[14] (Table 1). 이 모형의 개발과 실제 임상에서 사용하기 위한 자세한 내용은 이 전 종설을 통해 기술되어 있으므로 이를 참고하면 된다[11].

새롭게 개발된 프로포폴의 약동력학 모형은 실제 임상에서 매일 사용되고 있고 특히 소아뇌신경마취의 경우 거의 100% 전정맥마취를 요구하고 있어서 매우 편리하고 유용하며 또한 안전하게 사용되고 있다.

소아에서 프로포폴을 주된 마취제로 사용할 때 여러 가지 제약이 따른다. 특히 프로포폴은 항정신성약제로 분류되어 있고 식약처 허가사항을 보면 만 18세 이하에서는 진정목적으로 사용할 수 없고 만 3세 미만의 소아에서는 마취유도나 유지목적으로 사용할 수 없게 되어 있다. 따라서 임상적으로 프로포폴을 이용하여 전정맥마취가 필요한 경우 허가외로 사용해야 하므로 실제 안전한 사용을 위한 약동력학 모형을 개발하기는 더욱 어렵다. 매일 임상에서 프로포폴을 사용하려고 할 때 나이에 따른 제약을 줄이기 위해 개발된 약동력학 모형을 이용하여 만 2세 미만의 소아를 대상으로 외적 타당도 검증 연구를 진행하였다. 그 결과 만 2세 미만의 소아에서도 다른 연령대에서 개발된 이 모형을

안전하며 적절하게 사용할 수 있음을 확인할 수 있었다.

소아에서는 성인에서 정맥용 약물 사용에서 나타날 수 있는 다양한 오류(무무게나 키 등 임상정보 입력 오류, 정맥로의 부적절성 등)가 물론 다 발생할 수 있고, 현재 사용하는 주입펌프 제어 위한 프로그램이나 인터페이스가 상용화된 것이 아니므로 매우 조심스럽게 사용해야 하는 번거로움이 있다.

마약성 제제

1. 레미펜타닐

레미펜타닐은 소아에서도 많이 사용되고 있는 마약성 약물로 소아를 대상으로 직접 약동학 모수를 알아내고자 한 연구는 프로포폴에 비해 거의 미미한 수준이며 일반적 상황에서 개발된 경우나[15] 특수한 상황 즉, 심장수술을 받는 경우 등에서 약동학 모수를 추정하였다[16,17] (Table 2). 또한, 다른 약물과는 달리 약동력학 모형 개발을 위한 실제 연구를 할 때 채혈샘플을 처리하기가 매우 까다롭고 비용이 많이 들어서 더욱 힘든 경우가 많고 할 수 있다.

현재 가장 널리 사용되는 레미펜타닐은 연령에 따른 제약이 없는 거의 유일한 정맥 투여약물로 소아영역에서 매우 선호되는

약물이다. 레미펜타닐의 약동력학 모형은 건강한 성인자원자의 연구로부터 개발되었지만[18], 최근 신체 크기와 모양, 해부학, 생리학 및 행동과의 관계를 다룬 상대정상학(allometry)을 적용하면 소아와 성인 모두에게 유용할 수 있는 모형으로 변형이 가능할 것으로 예상되며 이런 연구가 진행되어 보고되었다[19].

2. 수펜타닐, 알펜타닐

수펜타닐은 약물의 특성상 중환자실이나 장기간 수술을 하는 경우에 사용하는 경우가 많고 상대적으로 개발된 지 오래된 약물로 레미펜타닐보다는 많은 연구가 진행되었다[20-22]. 또한, 소아와 신생아에서 경막외 수펜타닐 약동학 모수를 추정된 연구가 진행되었다[23].

알펜타닐 역시 다양한 상황에서 약동학 모수가 추정되었고[24-26] 심장수술을 받는 소아에게 컴퓨터를 이용하여 소아에서 개발된 약동학 모형을 적용하고 실제 농도와 비교하여 외적 타당도를 검증하고 새로운 약동학 모수를 추정된 흥미로운 연구가 진행되었다[27].

3. 진정제

미다졸람은 소아에서 가장 널리 사용하는 약물 중 하나로 임상에서도 오랫동안 사용되었다. 또한, 미다졸람은 다양한 소아에서 여러 가지 투여경로로 사용할 수 있어서[28-30] 다른 약물에 비해 비교적 많은 연구가 진행되었다. 또한, 약동학-약력학 연구가 진행되기도 하였다[31]. 그러나 수술 중에 지속적으로 사용하는 경우는 그다지 많지 않기 때문에 약동력학 모형을 이용하여 임상에 적용하지는 않을 것으로 생각된다.

케타민 또한 소아에서 안전하게 오랜 기간 사용된 약물이지만 많은 경우 수술을 위해 단시간 동안 사용한 경우가 많다. 그러므로 장시간 전신마취 중 사용하여 자료를 취득한 경우보다는 짧은 수술 동안 마취를 하거나 진정제로 사용하여 연구가 진행된 경우가 많다[32-34].

최신 가장 각광받고 있는 텍스메테오미딘은 전 세계적으로 18세 이하의 소아에게 사용이 허가되지 않은 상태이지만 많은 임상연구가 진행되었다[35-37]. 텍스메테오미딘의 경우 중환자실에서나 수술 시 사용하기 위해 정맥로 이외에 사용하는 경우가 증가할 것으로 예상하는데 특히 경비 투여(intranasal administration)가 용이하여 임상적으로 많이 사용되는 것으로 보고되고 있다[38]. 따라서 이런 환자를 대상으로 다양한 경로로 투여하였을 때 약동력학 모수를 추정하고 모형 개발이 필요할 것으로 여겨진다.

Table 3. Pediatric Pharmacokinetic-pharmacodynamic Parameters of Rocuronium in Children

Parameters	Infants	Children
V_1 (ml/kg)	35.4	34.7
V_2 (ml/kg)	87	44
V_3 (ml/kg)	108	86
Cl_{pl} (ml/min/kg)	4.19	6.66
Cl_{12} (L/min)	15.1	10.4
Cl_{13} (L/min)	3.24	1.69
K_{e0} (min)	0.25	0.32
EC_{50} (mg/L)	1.19	1.65
γ	5.74	3.91

V_1 , V_2 and V_3 : Volumes of the central, second and third compartments respectively, Cl_{pl} : Plasma clearance, Cl_{12} and Cl_{13} : Distribution clearance to the second and third compartment respectively, K_{e0} : Rate constant of equilibration between central and effect compartments, EC_{50} : Concentration in the effect compartment at 50% neuromuscular block, γ : slope of the concentration-effect relationship in the effect compartment. Modified from reference 38.

4. 근이완제

근이완제의 경우 약물의 효과가 단일하게 근이완의 정도를 측정하는 것이므로 상대적으로 약동력학 모형을 구축하기 쉬운 장점이 있어서 소아에서도 약동력학 모형이 구축되어 있다[39,40] (Table 3). 특히 소아의 경우 성인에 비해 근이완제의 작용에 영향을 줄 수 있는 항경련제나 항생제 등을 사용하는 경우가 많고 호흡과 직접 관련이 있는 약물이므로 특히 조심해서 사용해야 하고 늘 감시장치와 함께 모형을 실제 임상에 적용하기 적절한 약물이라고 여겨진다.

새로운 접근법

최근 상대측정접근법을 이용하여 성인의 자료로부터 소아의 약동학 모수를 추정하려는 움직임이 있다[41]. 가장 간단한 상대측정적 관계는 청소율이나 분포용적과 같은 약동학 모수와 신체 크기 사이의 관계로 보여줄 수 있다. 이런 접근법은 소아에게 임상연구를 진행하지 않고도 약동학 모수를 추정하고 이를 실제 임상에 적용하거나 임상연구를 진행할 때 기본자료로 사용할 수 있다는 장점이 있다고 저자들은 판단하였다.

결론

정맥마취제는 성인에서 목표농도조절 주입법이 보편적으로 사용되고 있고 수동조절보다 유용하다는 연구보고도 많지만, 소아에서는 여전히 몸무게만을 근거로 하여 지속정주방법을 사용

하고 있다. 이렇게 임상에 사용하기 어려운 가장 큰 장애물은 이전에 많은 연구자에 의해 다양한 약물에 대한 약동력학 모수를 추정하였지만 이를 이용하여 모형을 구축하고 이를 임상에 사용하기 위한 주입펌프와 구동 프로그램 사이의 인터페이스 개발과 제한된 수요라고 여겨진다.

소아에서 전신마취뿐만 아니라 수술장 이외의 장소에서 시술이나 영상촬영을 위해 전정맥마취의 사용은 점점 증가할 것으로 예상된다. 따라서 소아를 대상으로 많은 어려움을 극복하고 임상연구를 진행하여 얻은 귀중한 자료를 이용하여 현재 사용되고 있는 수동조절 주입보다는 목표농도 조절주입을 실제 임상에 적용할 수 있는 적극적 방안을 모색해야 할 때라고 생각된다.

REFERENCES

- Kay B, Rolly G. I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28: 303-16.
- Kay B. Total intravenous anesthesia with etomidate. I. A trial in children. *Acta Anaesthesiol Belg* 1977; 28: 107-13.
- Boyes RN, Scott DB, Jebson PJ, Godman MJ, Julian DG. Pharmacokinetics of lidocaine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12: 105-16.
- Mitenko PA, Ogilvie RI. Rapidly achieved plasma concentration plateaus, with observations on theophylline kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 329-35.
- Li M, Xu CY, Wang XD, Zhang LP, Guo XY. A comparison of target controlled versus manually controlled infusion of propofol in elderly patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2011; 91: 600-3.
- Passot S, Servin F, Allary R, Pascal J, Prades JM, Auboyer C, et al. Target-controlled versus manually-controlled infusion of propofol for direct laryngoscopy and bronchoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94: 1212-6.
- Mazzarella B, Melloni C, Montanini S, Novelli GP, Peduto VA, Santandrea E, et al. Comparison of manual infusion of propofol and target-controlled infusion: effectiveness, safety and acceptability. *Minerva Anestesiologica* 1999; 65: 701-9.
- Lerman J, Jöhr M. Inhalational anesthesia vs total intravenous anesthesia (TIVA) for pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2009; 19: 521-34.
- Kim SM, Kim SH, Seo DW, Lee KW. Intraoperative neurophysiologic monitoring: basic principles and recent update. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 1261-9.
- Tobias JD. Sedation of infants and children outside of the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 478-85.
- Kim HS. Target controlled infusion for total intravenous anesthesia in children. *Anesth Pain Med* 2012; 7: 203-9.
- Struys MM, Coppens MJ, De Neve N, Mortier EP, Doufas AG, Van Bocklaer JF, et al. Influence of administration rate on propofol plasma-effect site equilibration. *Anesthesiology* 2007; 107: 386-96.
- Rigouzzo A, Servin F, Constant I. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of propofol in children. *Anesthesiology* 2010; 113: 343-52.
- Choi BM, Lee HG, Byon HJ, Lee SH, Lee EK, Kim HS, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic model of propofol externally validated in children. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2015; 42: 163-77.
- Ross AK, Davis PJ, Dear Gd GL, Ginsberg B, McGowan FX, Stiller RD, et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized pediatric patients undergoing elective surgery or diagnostic procedures. *Anesth Analg* 2001; 93: 1393-401.
- Sam WJ, Hammer GB, Drover DR. Population pharmacokinetics of remifentanyl in infants and children undergoing cardiac surgery. *BMC Anesthesiol* 2009; 9: 5.
- Davis PJ, Wilson AS, Siewers RD, Pigula FA, Landsman IS. The effects of cardiopulmonary bypass on remifentanyl kinetics in children undergoing atrial septal defect repair. *Anesth Analg* 1999; 89: 904-8.
- Minto CF, Schnider TW, Egan TD, Youngs E, Lemmens HJ, Gambus PL, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10-23.
- Elefeld DJ, Proost JH, Vereecke H, Absalom AR, Olofsen E, Vuyk J, et al. An allometric model of remifentanyl pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Anesthesiology* 2017; 126: 1005-118.
- Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on the immune response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 201-20.
- Greeley WJ, de Bruijn NP, Davis DP. Sufentanil pharmacokinetics in pediatric cardiovascular patients. *Anesth Analg* 1987; 66: 1067-72.
- Guay J, Gaudreault P, Tang A, Goulet B, Varin F. Pharmacokinetics of sufentanil in normal children. *Can J Anaesth* 1992; 39: 14-20.
- Borsuk A, Wołoszczuk-Gębicka B, Bartkowska-Śniatkowska A, Rosada-Kurasińska J, Bienert A, Wiczling P. Flip-flop phenomenon in epidural sufentanil pharmacokinetics: a population study in children and infants. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 1194-206.
- Davis PJ, Killian A, Stiller RL, Cook DR, Guthrie RD, Scierka AM. Pharmacokinetics of alfentanil in newborn premature infants and older children. *Dev Pharmacol Ther* 1989; 13: 21-7.
- Roure P, Jean N, Leclerc AC, Cabanel N, Levron JC, Duvaldestin P. Pharmacokinetics of alfentanil in children undergoing surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59: 1437-40.
- Goresky GV, Koren G, Sabourin MA, Sale JP, Strunin L. The phar-

- macokinetics of alfentanil in children. *Anesthesiology* 1987; 67: 654-9.
27. Fiset P, Mathers L, Engstrom R, Fitzgerald D, Brand SC, Hsu E, et al. Pharmacokinetics of computer-controlled alfentanil administration in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1995; 83: 944-55.
 28. Rey E, Delaunay L, Pons G, Murat I, Richard MO, Saint-Maurice C, et al. Pharmacokinetics of midazolam in children: comparative study of intranasal and intravenous administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 355-7.
 29. Payne K, Mattheyse FJ, Liebenberg D, Dawes T. The pharmacokinetics of midazolam in paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 267-72.
 30. Harte GJ, Gray PH, Lee TC, Steer PA, Charles BG. Haemodynamic responses and population pharmacokinetics of midazolam following administration to ventilated, preterm neonates. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 335-8.
 31. Tolia V, Brennan S, Aravind MK, Kauffman RE. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of midazolam in children during esophagogastroduodenoscopy. *J Pediatr* 1991; 119: 467-71.
 32. Brunette KE, Anderson BJ, Thomas J, Wiesner L, Herd DW, Schulein S. Exploring the pharmacokinetics of oral ketamine in children undergoing burns procedures. *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 653-62.
 33. Lazarev VV, Galibin IE, Savchuk SA, Izotov BN, Vedenin AN, Vassina RP. Ketamine pharmacokinetics and metabolism after bolus injection of X-ray contrast agents in roentgeno-endovascular interventions in children. *Anesteziol Reanimatol* 2001; (1): 38-43.
 34. Pedraz JL, Calvo MB, Lanao JM, Muriel C, Santos Lamas J, Domínguez-Gil A. Pharmacokinetics of rectal ketamine in children. *Br J Anaesth* 1989; 63: 671-4.
 35. Wiczling P, Bartkowska-Śniatkowska A, Szerkus O, Siluk D, Rosada-Kurasińska J, Warzybok J, et al. The pharmacokinetics of dexmedetomidine during long-term infusion in critically ill pediatric patients. A Bayesian approach with informative priors. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2016; 43: 315-24.
 36. Vilo S, Rautiainen P, Kaisti K, Aantaa R, Scheinin M, Manner T, et al. Pharmacokinetics of intravenous dexmedetomidine in children under 11 yr of age. *Br J Anaesth* 2008; 100: 697-700.
 37. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, Cofer BE, Mitra S, da Rocha MG, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr* 2014; 164: 276-82.
 38. Kim HJ, Shin WJ, Park S, Ahn HS, Oh JH. The sedative effects of the intranasal administration of dexmedetomidine in children undergoing surgeries compared to other sedation methods: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 2017; 38: 33-9.
 39. Wierda JM, Meretoja OA, Taivainen T, Proost JH. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-dynamic modelling of rocuronium in infants and children. *Br J Anaesth* 1997; 78: 690-5.
 40. Woloszczuk-Gebicka B, Wyska E, Grabowski T, Swierczewska A, Sawicka R. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of rocuronium under stable nitrous oxide-fentanyl or nitrous oxide-sevoflurane anesthesia in children. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 761-8.
 41. Mahmood I, Goteti K. Prediction of drug concentration-time profiles in children from adults: an allometric approach. *Am J Ther* 2015; 22: 132-40.