

Фармакология на детската възраст

Проф. Анна Белчева, доц. Стефка Вълчева-Кузманова

Катедра по предклинична и клинична фармакология, Медицински университет, Варна

Резюме

Детският организъм има особености, които обуславят различия във фармакокинетиката и фармакодинамиката на лекарствата в сравнение с тези при възрастни хора. Тези особености определят избора на пътя на въвеждане и дозировката на лекарствата при деца и поставят специфични проблеми на лекарствената терапия в детската възраст.

Ключови думи: детска възраст, фармакокинетика, фармакодинамика, лекарствена терапия

Pediatric pharmacology

Anna Belcheva, Stefka Valcheva-Kuzmanova

Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, Medical University, Varna

Abstract

Child's organism has characteristics that cause differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs compared to those in adults. These characteristics determine the choice of route of administration and dosage of medications in children and pose specific problems of drug therapy in childhood.

Keywords: childhood, pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug therapy

Детският организъм през отделните периоди на своето развитие се различава от този на възрастните не само по своите размери, но и в съотношенията и състава на компартментите на организма и във функционирането на физиологичните системи. Бързите и отчетливо свързани с възрастта физиологични промени, започващи при новороденото и продължаващи през детството, се отразяват върху отговорите на организма към лекарствата и са от съществено значение при предписването на лекарства.

Различията в лекарствената терапия между новородени (под един месец), кърмачета (един – два надесет месеца), по-големи деца (в яслена, предучилищна и училищна възраст) и възрастни са свързани с фармакокинетични и фармакодинамични фактори, както и с присъщи за децата терапевтични и токсични ефекти на лекарствата^{6,7}.

Фармакокинетични фактори

Една и съща доза на килограм телесно тегло не води до еднакви серумни концентрации поради различията в резорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията през отделните периоди¹⁸.

Резорбция. Резорбцията на лекарства при кърмачета и деца следва същите общи принципи, както при възрастни⁶. Факторите, които повлияват на лекарствената резорбция, са скоростта на кръвния

ток на мястото при инжекционно приложение, а при орално приложение – стомашно-чревната функция.

Резорбцията от стомашно-чревния тракт се влияе от секрецията на солна киселина, образуването на соли на жлъчните киселини, времето на изпразване на стомаха, мотилитета на червата, микробната флора¹³. Всички тези фактори са с ниски стойности в периода на новороденото, а могат да бъдат намалени или увеличени при болни деца на всяка възраст¹⁵. При новородени в термин секрецията на солната киселина се появява скоро след раждането и бързо се увеличава в следващите часове. При преждевременно родените секрецията на солна киселина се появява по-бавно и максималните концентрации се установяват на четвъртия ден. Ниската стомашно-кисела секреция (рН 4) повишава бионаличността на киселинно-неустойчивите лекарства (напр. пеницилин) и намалява бионаличността на лекарства слаби киселини (напр. фенобарбитал)^{7,13}. Времето на изпразване на стомаха е удължено (до 6–8 часа) в първите дни. Затова лекарства, които основно се резорбират в стомаха, по-бавно достигат терапевтична концентрация при новородените⁸ (табл. 1).

Чревната перисталтика при новородените е нерегулярна и може да бъде забавена, поради което времето за достигане на максимална плазмена концентрация на лекарствата може да бъде удължено⁷.

Лекарство	Орална резорбция (Бионаличност)
Ampicillin	Повишена
Diazepam	Нормална
Digoxin	Нормална
Paracetamol	Намалена
Benzylpenicillin (Penicillin G)	Повишена
Phenobarbital	Намалена
Phenytoin	Намалена

Табл. 1. Орална резорбция на някои лекарства при новородени в сравнение с големи деца и възрастни

Количествата резорбирани лекарства в тънките черва при тези деца са непредвидими. Забавената перисталтиката може да доведе до потенциална токсичност от една стандартна доза. Ускоряването на перисталтиката, напр. при диария, има обратен ефект – намалява степента на резорбция, тъй като се намалява времето за контакт с резорбитивната повърхност на червата. При новородените е намалено образуването на жлъчни киселини и активността на стомашно-чревните ензими е по-ниска от тази при възрастни. Активността на α -амилазата и другите панкреатични ензими в дуоденума остава ниска до четвъртия месец. Ниските концентрации на жлъчни киселини могат да намалят резорбцията на липофилни лекарства (напр. диазепам).

Оралната резорбция при по-големите деца е подобна на тази при възрастните.

Резорбцията след мускулно или подкожно инжектиране зависи основно от скоростта на кръвния поток към мускула или подкожната област. Той може да бъде намален при кардиоваскуларен шок и сърдечна недостатъчност. Недоносените новородени имат малка мускулна маса и намалена перфузия към нея. Това може да бъде причина за забавена резорбция. Ако перфузията рязко се повиши, могат да се получат високи, токсични концентрации на лекарствата^{8, 15}. Примери за потенциално опасни лекарства в това отношение са сърдечни гликозиди, аминокликозидни антибиотици, противогърчови лекарства.

Венозният път е предпочитан за въвеждане на лекарствата при тежко болни новородени. Ако се налага мускулно или подкожно инжектиране, предпочитани трябва да бъдат водоразтворимите лекарства поради това, че не преципитират на мястото на инжектирането.

Възрастова група	Обща телесна течност (% от тегло)	Екстрацелуларна течност (% от тегло)	Интрацелуларна течност (% от тегло)	Масна тъкан (%)	Протеини (%)
Преждевременно родени	85	50	35	1	12
Новородени в термин	70	40	30	15	13
Кърмачета	70	35	35	15	13
Деца	65	25	40	15	17
Възрастни	60	15	45	20	16

Табл. 2. Относителни количества на телесни компоненти в различни възрасти

Ректалното приложение на лекарствата при деца е подходящо при спешни случаи, когато венозният път не е достъпен. Този път се прилага за малко лекарства като парацетамол, диазепам, теофилин³. Приложен ректално, парацетамолът има ефективност, еднаква с тази при оралното му приложение, но има забавена резорбция и отсрочено начало на ефекта¹⁷. Мястото на поставянето на лекарството в ректалната кухина може да повлияе на резорбцията, поради различията в отвеждащата венозна система. Бионаличността на интензивно метаболизиращите се лекарства може да бъде повишена, поради незрялост на чернодробния метаболизъм⁷. При малки кърмачета може да бъде също така ускорено изхвърлянето на лекарството.

Трансдермалната резорбция на лекарствата е обикновено повишена при новородени, кърмачета и малки деца, поради това, че стратум корнеум е тънък и отношението телесна повърхност/тегло е по-голямо в сравнение с това при големи деца и възрастни^{6, 13}. Нарушения на целостта на кожата (екзема, изгаряния, охлузвания и др.) усилват резорбцията при деца от всички възрасти. Повишена токсичност в резултат на усилен трансдермална резорбция е наблюдавана при приложението на кортикостероиди, като унзвенти и кремове, аминокликозиди, като спрейове⁶.

Инхалацията на лекарства е важен път при заболявания на дихателните пътища (например астма). Бета₂ агонистите, глюкокортикостероидът беклометазон и холиноблокърът ипратропиум се използват като инхалаторни средства при деца.

Разпределение. Децата през различните периоди на своето развитие се различават от възрастните по разпределението на телесните течности и на мастната тъкан^{6, 13} (табл. 2), които определят разлики и в обема на разпределение на лекарствата¹⁵. При новородените общото количество телесни течности достига до 85% от телесното тегло, а при големите деца то е 65%. Степента, в която едно лекарство се разпределя между вода и мастна тъкан, е свързана с неговите физикохимически характеристики и може да се очаква, че разпределението му между различните компартменти ще бъде различно при децата, особено при новородените.

Разликите са най-изразени за водоразтворими лекарства, които се разпределят основно в екстрацелуларната течност. Дозите (на kg телесно тегло) за лекарства като аминокликозидни антибиотици, аминофиллин, дизоксин, фуроземид трябва да бъдат по-големи за новородените в сравнение с тези за по-големите деца поради по-големия процент телесни течности в техния организъм³. Обратно, по-малки дози трябва да се прилагат за избягване на токсичността при по-големи деца поради намаляването на процента вода в тяхното телесно тегло.

Свързването на лекарствата с плазмените протеини (основно албумини, α 1-кисел гликопротеин, липопротеини) е слабо при новородените, повишава се с възрастта и достига нивото за възрастни между десети–дванадесети месец⁶, 13, 15, 18. Това е поради по-ниската концентрация на плазмените албумини и по-малкия свързващ капацитет на албумините за лекарства при новородените¹¹. По-слабото свързване на лекарствата с плазмените протеини обикновено е без клинично значение.

От особено значение за новородените е взаимодействието на лекарства със серумния билирубин за свързващи места към плазмените протеини. Поради по-големия пермеабилитет на хемато-енцефалната бариера при новородените, значителни количества от неконюгирания билирубин могат да преминат в мозъка и да причинят керниктер. Салицилати, сулфонамиди, деривати на витамин К, рентгеноконтрастни лекарства могат да изместят билирубина от албумин-свързващите го места и при незрели чернодробни конюгиращи механизми повишената му концентрация в серума е предпоставка за развитието на керниктер^{3, 6}. Ако серумният билирубин се повиши поради физиологични причини или кръвногрупова несъвместимост, той може да измести гадено лекарство от плазмените протеини и да повиши свободната му концентрация. Така, без да се променя тоталната концентрация на лекарството, може да се увеличи неговият терапевтичен или токсичен ефект. Такова явление е било наблюдавано за фенитоин⁶.

Кръвно-мозъчната (хемато-енцефалната) бариера е по-малко ефективна при новородени и това може би е причината те да се почувствителни към лекарства, действащи върху централната нервна система, напр. морфин^{3, 18}.

Метаболизъм. Метаболизмът на повечето лекарства се осъществява в черния дроб. Ензимните системи, инактивиращи лекарствата, се установят още във фетуса по време на бременността. Тяхната активност при новородени, особено при преждевременно родените, е ниска и периодът за достигане на характерната за възрастни активност е различен^{3, 6}. Активността на смесено функциониращата оксигеназна система (цитохром P450, CYP) е ниска при

новородени, 50–70% от тази при възрастни⁸. Тя нараства прогресивно през първия–шестия месец след раждането, надвишава активността на възрастни през първите години от живота на детето за някои лекарства, след което намалява през периода на юношеството и обикновено достига нивата за възрастни през късния пубертет¹². При новородените поради ниската активност за метаболизиращите ензими бионаличността на интензивно метаболизиращите се лекарства може да бъде повишена, а плазменният полуживот – удължен⁷. Ако дозите на лекарствата и дозовият режим съответно не се коригират, това предполага при новородените поява на нежелани реакции към лекарства, които се метаболизируют в черния дроб. На табл. 3 е представен елиминационният полуживот на някои лекарства, които при новородени и възрастни се метаболизируют в черния дроб⁸.

При малки деца, след кърмаческата възраст, лекарства като фенитоин, фенобарбитал, теофиллин, карбамазепин, етосуксимид и някои сулфонамиди имат по-кратък плазмен полуживот в сравнение с този при новородени и възрастни, поради по-висока активност при тях на изоензимите CYP1A2, CYP2D6, CYP3A^{2, 6, 16}. Това налага по-различен дозов интервал на такива лекарства, като се постигат по-високи дозировки от определените за възрастта. Това не касае лекарства, които се метаболизируют от CYP2C19, CYP2D5, N-ацетилтрансфераза, глюкуроилтрансфераза². При деца с протеинно недохранване пламеният полуживот на лекарства, които се метаболизируют в черния дроб, се удължава, което налага промяна на тяхното дозиране¹².

Конюгирането с глюкуронова киселина чрез ензима глюкоронилтрансфера (фаза II на метаболизма) се осъществява нормално в черния дроб. Активността на ензима е ниска при новородени и достига стойностите за възрастен между третата–четвъртата година от живота на детето. Относителното отсъствие на ензимна активност при новородени има сериозни последици. Така например новородените през първия месец не могат да конюгируют хлорамфеникол и той се натрупва, причинявайки токсичен ефект, известен като „синдром на сивото бебе“ (повръщане, затруднено хранене, трудно дишане, цианоза, зелени изпражнения, хипотермия)¹³.

Лекарство	Новородени t _{1/2} (часове)	Възрастни t _{1/2} (часове)
Diazepam	25–100	40–50
Paracetamol	2.25	0.9–2.2
Phenobarbital	200	64–100
Phenytoin	80	12–18
Theophylline	13–26	10–15

Табл. 3. Плазмен полуживот ($t_{1/2}$) на лекарства при новородени и възрастни

Активностите, както на цитохром P450, така и на глюкуронилтрансферазата при новороденото, могат да бъдат индуцирани или инхибирани от лекарства, които бременната е приемала. В тези случаи при раждането новороденото е с променена способност да метаболизира дадено лекарство, поради което терепевтичният му ефект ще бъде различен от очаквания.

Ренална екскреция. Гломерулната филтрация при новородени е функционално незряла⁶. При тях скоростта на гломерулната филтрация (изчислена на базата на телесна повърхност) е 30–40% от тази при възрастни, като след шестия–дванадесетия месец достига стойностите при възрастни. От 2–4 ml/min при раждането тя се повишава до 8–20 ml/min на втория–третия ден и достига нивата от 120 ml/min след шестия месец. Бъбречният кръвен ток при раждането е 12 ml/min и достига стойностите за възрастни от 140 ml/min на 1-годишна възраст^{7, 13}. Тубулната секреция и реабсорбцията са също функционално незрели при раждането и достигат нивата за възрастни на шестия месец^{6, 7}. При преждевременно родените развитието на бъбречните функции е по-бавно от това при родените в термин.

Следователно лекарства, чиято елиминация зависи от бъбречната функция, имат много по-дълъг плазмен елиминационен полуживот през първите седмици от живота на детето¹⁴ (табл. 4).

Лекарства, които се екскретират основно през бъбреците (напр. пеницилини, аминогликозидни антибиотици, диуретици), трябва да се прилагат в намалени дози при новородени, като след около шест месеца дозите (на kg телесно или телесна повърхност) са еднакви за всички възрасти³. Например дозировката на ампицилин за новородени до седмия ден е 50–100 mg/kg/24h в два приема през 12 часа, а след седмия ден – 100–200 mg/kg/24h в три приема през 8-часов интервал. Дозировката на гентамицин за новородени на възраст под седем дни е 5 mg/kg/24h в два приема през 12 часа, а след 7 дни – 75 mg/kg/24h в три приема през интервали от 8 часа.

Фармакодинамични фактори

Фармакодинамичните разлики по отношение на лекарствената терапия между педиатричните пациенти и тези от други възрастови групи не са проучва-

Лекарство	Плазмен полуживот (ч)	
	Новородени в термин	Възрастни
Gentamicin	10	2
Lithium	120	24
Digoxin	200	40

Табл. 4. Плазмен полуживот на лекарства, които се екскретират непроменени с урината

ни в големи детайли. Те са малки с изключение за специфични таргетни тъкани, които се развиват напълно при раждането или непосредствено след това⁸.

Подходящото приложение на лекарства прави възможно преживяването на новородени с тежки аномалии, които в противен случай биха починали дни или седмици след раждането. Напр. приложението на индометацин води до бързо затваряне на ductus arteriosus. Персистирането на отворен ductus arteriosus би наложило хирургическа намеса при кърмачето. От друга страна, инфузията на простагландин E₁ остава ductus arteriosus отворен, което може да е животоспасяващо при кърмачета с транспозиция на големите съдове или тетралогия на Fallot⁸.

При деца чувствителността на тъканите към дигоксин е по-малка в сравнение с тази при възрастните, което вероятно е свързано с разлика във фармакологичния рецептор за сърдечни гликозиди, Na⁺/K⁺-АТФ-аза. Дозирането на дигоксин в детската възраст обаче е сложно поради това, че фармакокинетиката на дигоксина в тази възраст е също променена.

Новородените показват повишена чувствителност към недеполяризиращите нервни-мускулни блокери като тубокурарин¹¹, докато новородени и деца са по-малко чувствителни към деполаризиращите нервни-мускулни блокери като сукцинилхалин, независимо от генетичния полиморфизъм в неговия метаболизъм.

Нежелани реакции и токсични ефекти на лекарствата в детската възраст

При деца се наблюдават нежелани реакции и токсични ефекти на лекарствата, които са свързани с незрелостта или с развитието на детския организъм. Заедно с това обаче при децата трябва да се вземат в съображение всички нежелани реакции на лекарствата, характерни за възрастни.

Продължително лечение с глюкокортикостероиди, включително при локалното им приложение, е опасно, тъй като може да доведе до забавяне на растежа и от там – до нисък ръст⁶. Този ефект се наблюдава дори при субституираща терапия поради надбъбречна недостатъчност.

Тетрациклини не се прилагат при деца до 8-годишна възраст, както и през цялата бременност⁸. Като хелатообразуватели те образуват комплекси с калциевите йони във всички органи с интензивен метаболизъм на калций. Това води до забавяне на растежа на фетуса и до оцветяване на емайла и повишена склонност за образуване на кариеси в зъбите на децата.

Инхибитори на гиразата (флуорирани хинолони) не трябва да се прилагат през целия период на растеж, тъй като при опитни животни са установени тежки увреждания на хрущялите. Оралните антиди-

абетни лекарства са неефективни в детска възраст при диабет тип 1. Индометацин намалява гломерулната филтрация при новородени в по-голяма степен, отколкото при възрастни, още повече в този период тя е и физиологично по-ниска. Хлорамфеникол при новородени води до развитие на „синдром на сивото бебе“, поради кумулацията му в резултат от недостатъчност на ензима глюкуронилтрансфераза⁶. Поради намалено инактивиране теофилин може да провокира поява на гърчове. Витамин Е при новородени проявява изразена хепатотоксичност.

Дозирание на лекарствата в детската възраст

Поради разликите във фармакокинетиката на лекарствата при кърмачета и деца обикновеното пропорционално намаление на дозата за възрастни не може да бъде адекватно за определянето на безопасна и ефективна детска доза. Най-надеждна информация за педиатричната доза може да бъде предоставена от производителя. Но такава не е налична за голяма част от продуктите, дори ако проучванията са публикувани в медицинската литература. При отсъствие на посочена надеждна педиатрична доза приблизително изчисление може да бъде извършено чрез различни методи.

Правилата за определяне на дозировките на лекарствата при децата почти винаги включват изчисляването на съответната детска доза като част от дозата за възрастен. Те се базират на възраст, тегло или телесна повърхност⁹.

Възраст. Най-ранните правила за изчисляване на дозите за деца използват възрастта като база². Така правилото на Dilling⁵ (Възраст/20) датира още от VIII век. Най-широко е използвана формулата:

$$\text{Дозата за дете} = \frac{\text{Възраст (години)}}{\text{Възраст} + 12} \times \text{дозата за възрастен (правило на Young)}.$$

Правилата, базирани на възрастта, не са обаче твърде надеждни, тъй като вариациите на теглото при отделните периоди на детската възраст са твърде големи: най-малки са те за 1-годишна възраст (+25% до -20% при средно тегло 10 kg) и максимални при около 13 години (+45% до -26% при средно 40 kg).⁹

Тегло. Правилото на Clark³ за определяне на дозировката в детска възраст пропорционално на теглото се приема за най-прецизно:

$$\text{Дозата за дете} = \frac{\text{тегло (kg)}}{70} \times \text{дозата за възрастен}$$

Дозирането на лекарствата в мг/кг се извършва лесно, което дава широка популярност на този начин, независимо от недостатъците. Изследвания на серумните лекарствени концентрации в този случай сочат за прилагането на по-ниски дози в сравнение с изчисленията на дозите по телесна повърхност (с -45% при тегло 15 kg до -20% при тегло 40 kg). Този подход не отчита и специфичните възрасто-зависими фармакокинетични и фармакодинамични данни при децата.

Телесна повърхност. Телесната повърхност (ТП) се препоръчва като основна база за изчисляване на дозировката на лекарствата^{9, 17}. Измервания на големината на органите, обема на течните компартменти и определянето на кръвните концентрации на лекарствата корелират добре с ТП. Дозите, базирани на телесната повърхност, могат да вземат в съображение двата показателя – телесно тегло и височина.

Дозирането на лекарствата съобразно ТП е най-точен метод за лекарства, които се разпределят в екстрацелуларната течност, тъй като тоталната телесна течност и екстрацелуларната течност корелират по-добре с телесната повърхност, отколкото с телесното тегло. Това е важно с оглед на апаратния обем на разпределение (Vd) на лекарствата при тази възраст – относително голям за водоразтворимите и малък за липоразтворимите лекарства.

Приположение, че ТП на възрастен индивид е 1.73 m², приблизителната доза за дадено дете се изчислява по формулата:

$$\text{Дозата за дете} = \frac{\text{ТП дете (m}^2\text{)}}{1.73} \times \text{дозата за възрастен.}$$

За изчисляване на ТП на детето са предложени формули от Boyd, Dubois and Dubois, Gehan and George на базата на телесното тегло и височината⁹. При деца с неопластични заболявания е по-подходящо при дозировката на антитуморните лекарства ТП да се изчислява по формулата на Lowe – само на базата на телесното тегло¹⁰.

Информацията за ТП на деца от дадена възрастова група се съдържа в справочници и специална литература. ТП (m²) може да бъде изчислена от таблици и номограми, ако са известни височината и теглото.

Лекарствени форми за детската възраст. Участие в лечението

Децата предпочитат лекарствените форми *орално приложение* и не обичат инжекционните. Поради това, че при фебрилни състояния повръщането е чест симптом, антибиотиците трябва да се прилагат парентерално⁶.

Течните форми се предпочитат от малките деца поради това, че те трудно преглъщат таблетки и капсули. Лекарствата с приятен вкус носят обаче риск за отравяне, докато лекарства с неприятен вкус могат да бъдат изплюти. В разтворите лекарствените молекули са равномерно разпределени и всяка доза съдържа еквивалентно количество лекарство. Суспензиите съдържат неразтворени частици от лекарствата, което налага разклащане преди употреба. Ако разклащането не е достатъчно, има вероятност първата и последната доза да съдържат различно количество от лекарството, което да доведе до непостоянен ефект от терапията. При дозирването на течните форми с чаена лъжичка невинаги може да се прецизира дозировката, тъй като обемът на една чаена лъжичка варира от 2.5 до 8 ml. Препоръчва се да се използва калибрирана лъжичка или спринцовка. Всички тези фактори трябва да се отчитат, когато се избира лекарствената форма и пътят на приложение на лекарствата при деца⁶.

Участие в лечението (комплайънс) по-трудно да се постига в педиатричната практика, тъй като от значение са не само усилията на родителите да следват указанията, но и практически проблеми, свързани с приложението на лекарствата като измерване, разливане или изхвърляне. Неучастието в лечението е съществен проблем в педиатрията. В педиатричните възрастови групи е установено неучастие на децата в лечението от 34% до 84%. Отсъствието на разбиране за нуждата от лечение, невъзможността да се поемат разходите за лекарства, липсата на убеденост за необходимостта от лечението също могат да бъдат от значение. COMPLAINT е свързан с възприемането от родители и пациент на сериозността на заболяването и на необходимите усилия, които изисква лечението. NON-COMPLIANCE се наблюдава например, когато са предписани антибиотици за 10–14 дни, но детето се чувства добре след четвъртия или петия ден, при което лечението се прекъсва, независимо от предписанието.⁸

Комплайънсът може да бъде подобрен, ако се предостави адекватна информация на пациента и родителите, обясни се естеството на заболяването и се дадат прецизни инструкции за лечението (лекарства, дозировка). За повишаване на участието в лечението значение има и предоставянето на писмени материали, които съдържат описание на лекарството и неговото приложение.

Практически въпроси, свързани с лекарствената терапия при деца

✦ Съществуват трудности в дозирването при децата на течните форми с чаена лъжичка.

✦ Децата не обичат инжекциите; таблетки и капсули също трудно се приемат.

✦ COMPLAINT (участието в лечението) може да не бъде добър, поради намеса на родителите за скъсяване на предписаната терапия.

✦ Децата искат да опитат всичко, включително лекарства с хубав вкус, с което могат да предизвикат отравяне. Лекарствата трябва да се държат далеч от тях.

✦ За сестринския персонал, който се грижи за деца, трябва да се осигурява продължаващо обучение.

✦ Нежелани реакции към лекарствата при децата, като сънливост, обриви, коремни болки, диария, е много трудно да бъдат разграничени от симптомите на самото заболяване.

Литература

1. Ausberger, A. Old and new rules for dosage determination in pediatrics. – *Triangle (Sandoz)*, 1962, № 5, 2000–2007.
2. Anderson, G. D., A. M. Lynn. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacological approach. – *Pharmacotherapy*, 2009, № 29, 680–690.
3. Benett, P. N., M. J. Brown. Environmental and host influences. – In: *Clinical Pharmacology*. 9th ed.. Benett, P. N., M. J. Brown, eds. Churchill Livingstone, 2003; p. 125.
4. Clark, A. J. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. Berlin: Julius Springer, 1937.
5. Dilling, W. J. The calculation of drug dosage for children. – *Br Med J*, 1912, № 2, 1177–1179.
6. Graham-Smith, D. G., J. K. Aronson. Drug therapy in young and old people. – In: *Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 3rd ed. Graham-Smith, D. G., J. K. Aronson, eds. Oxford, University Press, 2002, p.120.
7. Kearus, G. L., S. M. Abdel-Rahman, S. W. Alander, D. L. Blowey, S. Leeder, R. E. Kaufmann. Development pharmacology – drug disposition, action and therapy in infants and children. – *N Engl J Med*, 2003, № 349, 1157–1167.
8. Koren, G. Special aspects of perinatal and pediatric pharmacology. – In: *Basic and Clinical Pharmacology*. 10th ed. Katzung, B. G., ed., Lange Medical Books, Mac Graw-Hill Inc., 2007, p. 997.
9. Lack, J. A., M. E. Stuart-Taylor. Calculation of drug dosage and body surface area of children. – *Br J Anaesthesia*, 1997, № 78, 601–605.
10. Maxwell, G.M. Pediatric drug dosing. Bodyweight versus surface area. *Drugs*, 1989, № 37, 113–115.
11. Milsap, R. L., W. J. Jusko. Pharmacokinetics in the infant. – *Environ Health Perspect*, 1994, № 102, suppl 11, 107–110.
12. Oshikova, K. A., H. M. Sammous, I. Choonara. A systemic review of pharmacokinetic studies in children with protein-energy malnutrition. – *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, № 66, 1025–1035.
13. Puig, M. Body composition and growth. – In: *Nutrition in Pediatrics*. 2nd ed. Walker J. B., J. B. Watkins, eds., Hamilton Ontario, Decker B. C., 1996.
14. Rang, H. P., M. M. Dale, J. M. Ritter, R. J. Flower, G. Henderson. Factors responsible for quantitative individual reaction. – In: *Pharmacology*. 7th ed. Churchill Livingstone, 2011.
15. Routledge, P. A. Pharmacokinetics in children. – *J Antimicrob Chemother*, 1994, № 34, suppl A, 19–24.
16. Schwabe, D., P. Ahrens, A. H. Staib. Arzneimittelanwendung im Kindersalter. – In: *Klinische Pharmakologie*, 4. Auflage. Rietbock, N, H. Staib, D. Loew Hrsg. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2001, p. 98.
17. Snodgrass W. R. Drugs in special patients groups: neonates and children. – In: *Clinical Pharmacology*. 3rd ed. Melmon, K. L., H. F. Morelli, B. B. Hoffman, D. W. Nierenberg, eds., MacGraw-Hill Inc., 1992, p. 826.
18. Stephenson, T. How children's responses to drugs differ from adults. – *Br J Pharmacol*, 2005, № 59, 670–673.