

© Буслаева Г.Н., 2004

Г.Н. Буслаева

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛИНЕЗОЛИДА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра детских болезней №1 РГМУ, Москва

Последние десятилетия XX столетия ознаменовались стойким преобладанием грамположительной флоры, которая составляет 65—69% в этиологической структуре детской заболеваемости [1—4]. Это относится как к внегоспитальным, так и внутрибольничным инфекциям. Но большее внимание все же уделяется нозокомиальным инфекциям (НИ), поскольку частота их значительно возрастает, особенно среди пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Повышают риск развития НИ использование центральных венозных катетеров, проведение ИВЛ, полного и частичного парентерального питания и др. [5]. НИ играют немалую роль в заболеваемости и смертности у детей [6, 7]. По данным литературы, общая детская смертность от НИ составляет 11—14% [4, 8].

Спектр микроорганизмов, являющихся причиной многих заболеваний у детей, тщательно изучается [1—4, 9, 10]. В результате этих исследований было показано, что среди грамположительной флоры почти половину составляют коагулазонегативные стафилококки (38—43,3%), а у новорожденных, находящихся в палатах интенсивной терапии (ПИТ), — 58%. Причем среди них до 84% составляют метициллинрезистентные (МР), а 0,3% — ванкомицинрезистентные (ВР) коагулазонегативные стафилококки [4]. *Staphylococcus aureus* составляет от 9,2% до 24%, из них МР — 16—20%, доля которых увеличивается (в 1995 г. 10%, в 2001 г. 29%). Причем МР штаммы *Staph. aureus* (MRSA) чаще выделяются в ПИТ (51%), реже — в обычных палатах (41%) и еще реже — у амбулаторных больных (26%). Кроме устойчивости к метициллину MRSA имели устойчивость к эритромицину (среди амбулаторных больных — у 28%, стационарных — у 75%) и клиндамицину (среди пациентов стационаров — у 46,9%) [11]. С 2002 г. обнаружено несколько штаммов *Staph. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину [12—15].

Энтерококки занимают около 10%, из них ВР штаммы — 11% (10% — *E. faecium*, 1% — *E. faecalis*). Стрептококки составляют 3%, но среди них до 44% — пенициллинрезистентные *Streptococcus viridans*. Отмечается рост антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae* [16].

Коагулазонегативные стафилококки чаще выделяются у детей 1-го года жизни (46,3%) по сравне-

нию с детьми 1—5 лет (39%) и старше 5 лет (31%). Энтерококки чаще обнаруживаются после 5-летнего возраста (12,6%), реже — на 1-м году жизни (9,1%) и еще реже — в возрасте 1—5 лет (7,1%). *Staph. aureus* чаще встречается у детей старше 5 лет (12,4%), реже в возрасте 1—5 лет (10,3%) и еще реже у детей до 1 года (8,4%). Стрептококки доминируют в возрастной группе от 1 до 5 лет (5,2%), реже идентифицируются после 5 лет (4,5%) и еще реже в возрасте до 1 года (2,3%) [4].

Исследования, проведенные в России, подтверждают большую роль грамположительной флоры. Так, в этиологическом спектре возбудителей, вызывающих внегоспитальные инфекции респираторного тракта у детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, грамположительная микрофлора составляет 89,5%. При этом стрептококки составляют 45,1%, а стафилококки — 44,5%. Из всех стрептококков 58,1% составляют *S. viridans*, 23,6% — *S. pneumoniae*. Среди стафилококков доминировал *Staph. aureus* (54,3%), а *Staph. epidermidis* представлен в 13,3% [17]. При госпитальных пневмониях у детей стафилококки занимают 3-е место среди всех возбудителей и составляют 18,3% [18]. У пациентов отделений интенсивной терапии в возрасте от 7 дней до 15 лет при исследовании аспирата трахеи, проводимого в первые 24—48 ч от начала ИВЛ или позже при развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии, грамположительные бактерии определялись в 32,1% и были представлены *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* и *S. pneumoniae* [19].

Таким образом, отмечается тенденция прогрессирующего роста устойчивых грамположительных бактерий. Проведение антибактериальной терапии в таких условиях значительно усложняется. Поэтому для осуществления рациональной и эффективной терапии заболеваний требуются новые антибиотики, к которым чувствительны как микроорганизмы с традиционной чувствительностью, так и резистентные штаммы.

В последние годы появился принципиально новый класс антимикробных препаратов — оксазолидиноны, первым представителем которых является Линезолид.

Линезолид представляет собой синтетический противомикробный препарат, который выпускается в виде двух лекарственных форм — для внутри-

венного введения и приема внутрь. Механизм его действия основан на ингибировании синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки на ранних этапах трансляции [20], что принципиально отличает этот препарат от других антибиотиков, также ингибирующих синтез белка. В результате уникального механизма действия при использовании Линезолида не формируется перекрестная устойчивость микроорганизмов к другим широко используемым в педиатрической практике антибиотикам, точкой приложения которых также служат бактериальные рибосомы (аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол, линкозамиды и стрептограмин) [20—22].

**Антимикробная активность.** Линезолид *in vitro* проявляет активность преимущественно в отношении грамположительной флоры. Он бактерицидно активен в отношении стрептококков, включая пенициллин- и эритромицинрезистентных *S. pneumoniae*, и бактериостатически — в отношении стафилококков и энтерококков, включая MR (MRSA, MRSE) и/или VR (VRE). В настоящее время к Линезолиду чувствительны все штаммы стафилококков (МПК ≤ 4 мкг/мл) и стрептококков, включая *S. pneumoniae* (МПК ≤ 2 мкг/кг). Резистентных штаммов этих микроорганизмов не выявлено [23]. Энтерококки могут быть чувствительны к Линезолиду (МПК ≤ 2 мкг/мл), иметь промежуточную чувствительность (МПК ≤ 4 мкг/мл) или быть резистентными (МПК ≥ 8 мкг/мл). Резистентность к Линезолиду встречается крайне редко (0,4%) и касается преимущественно VRE [23]. В клинических исследованиях, проводимых у взрослых, резистентность регистрировалась только на фоне длительного лечения Линезолидом и проявлялась в отношении *E. faecium* и в отдельных случаях — *E. faecalis* [24—26]. Сообщений о резистентности к Линезолиду в детской практике в настоящее время нет [27—29].

Линезолид также активен в отношении ряда грамположительных анаэробов (*Clostridium perfringens* и *Peptostreptococcus species*) и некоторых грамотрицательных микроорганизмов (*Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Legionella species*).

**Фармакокинетика.** Сообщения о фармакокинетике Линезолида в основном касаются взрослых пациентов [30], но фармакокинетические параметры Линезолида, как и других препаратов, имеют различия у взрослых и детей. Они обусловлены уровнем сывороточного протеина, объемом экстрацеллюлярной жидкости, уровнем почечного кровотока, степенью клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

Линезолид после приема *per os* быстро и полностью всасывается (имеет 100% биодоступность) [31]. Препарат хорошо проникает в кожу и подкожную клетчатку, кости, мышцы, легкие, ликвор [32—34]. По-видимому, это обусловлено низким связыванием с белками плазмы (31%) [35]. Концентрация в ликворе достигает 1,5—12 мкг/мл [36—38].

Фармакокинетические особенности после однократного внутривенного введения препарата были прослежены более чем у 180 детей в нескольких возрастных группах [39] (табл. 1). Среди них оп-

Таблица 1

**Возрастная характеристика детей, у которых изучались фармакокинетические особенности Линезолида**

Возрастные категории		Кол-во пациентов	Разовая доза Линезолида для внутривенного введения
< 7 дней	< 34 недель гестации	9	10 мг/кг
	≥ 34 недель гестации	10	
7—28 дней		10	
7 дней — 3 месяцев		59	
3 мес — 11 лет		59	
12—17 лет		36	600 мг или 10 мг/кг (не более 600 мг)
Взрослые (контрольная группа)		29	600 мг

ределялись площадь под кривой «концентрация — время» (AUC), системный клиренс (CL), период полувыведения ( $t_{1/2}$ ).

Максимальная концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) достигается в течение 1—2 ч [47], а показатели  $C_{max}$  значительно не отличаются в различных возрастных группах и колеблются в пределах 12,7—16,7 мкг/мл. Однако площадь под кривой «концентрация — время», которая отражает количество лекарственного препарата, поступившего в кровь после однократного введения, имеет выраженные отличия. Оказалось, что у доношенных новорожденных первых 7 дней жизни, у всех новорожденных в возрасте от 7 до 28 дней и у детей в возрасте от 1 месяца до 11 лет отмечается относительно низкий показатель AUC (в среднем 58 мкг·ч/мл). В то время как у недоношенных новорожденных (срок гестации менее 34 недель) в возрасте до 7 дней, у подростков и взрослых показатель AUC был значительно выше (108 и 95 мкг·ч/мин соответственно).

Прием пищи несколько снижает скорость абсорбции и удлиняет время накопления максимальной концентрации Линезолида в плазме, но степень абсорбции значительно не изменяется [37].

**Метаболизм и выведение.** Метаболизируется Линезолид в печени путем окисления с образованием двух практически неактивных в отношении микроорганизмов метаболитов. Метаболизм прохо-

дит без вовлечения цитохрома P450 [40, 41]. В крови Линезолид находится преимущественно в неизменной форме. Внепочечный клиренс составляет 65% экскреции препарата [40]. Низкий почечный клиренс (40 мл/мин) свидетельствует о реабсорбции препарата в канальцевой системе. Около 30% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. Метаболиты Линезолида экскретируются на 50% с мочой и менее 10% — с калом [40].

Выведение и период полураспада Линезолида также зависят от возраста, и их показатели противоположны значениям AUC.

Клиренс Линезолида одинаково низкий при рождении у недоношенных и доношенных новорожденных — 1,99 мл/мин/кг [42]. Однако он быстро повышается и к 8-му дню жизни уже достигает 5,17 мл/мин/кг, оставаясь на этом уровне до конца 3-го месяца жизни. Высокий клиренс и, соответственно, короткий период полувыведения сохраняется до 11 лет (3,8 мл/мин/кг и 2,9 ч). У подростков эти показатели снижаются (2,1 мл/мин/кг и 4,1 ч), что практически соответствует нормам взрослых (1,66±0,5 мл/мин/кг) [43]. Такие особенности частично можно объяснить возрастными изменениями активности ферментов (амидазы, пептидазы и пероксидазы), хотя не доказана их специфическая роль в метаболизме Линезолида. Влияние нарушений функции почек и печени на фармакокинетику Линезолида у детей не изучалось, однако в исследованиях на взрослых было показано, что изменения дозы препарата при такой патологии не требовалось [23].

**Переносимость.** Обычно Линезолид хорошо переносится. Внутривенное введение препарата детям различного возраста в терапевтических дозах в течение 28 дней не выявило каких-либо значительных отклонений в состоянии здоровья. Побочные явления обычно слабо или умеренно выражены и проявляются диареей, тошнотой, рвотой и головной болью [28, 29]. Возможны также гематологические отклонения, которые носят обратимый характер [44].

**Дозировка.** Поскольку Линезолид обладает 100% биодоступностью, пересчета дозы при смене метода введения препарата (внутривенно и per os) не требуется. Разовая доза препарата составляет 10 мг/кг, а при массе тела более 60 кг — 600 мг. Кратность введения, учитывая фармакокинетические особенности, зависит от возраста. Так, детям от 0 до 11 лет, исключая недоношенных новорожденных первых 7 дней жизни, Линезолид рекомендуют назначать 3 раза в день через 8 ч; детям после 12 лет и подросткам — 2 раза в день; недоношенным новорожденным (срок гестации менее 34 недель) в первые 7 дней жизни — 2 раза в день через 12 ч. Однако при тяжелом состоянии недоношенного новорожденного и при неадекватном ответе на терапию Линезолидом в первые 2—3 дня лечения возможно увеличение кратности введения до 3 раз в сутки. С другой стороны, у детей 5—11 лет при

лечении неосложненных заболеваний кожи и ее придатков кратность можно уменьшить до 2 раз в сутки [39].

**Клиническое применение.** Клиническая эффективность Линезолида у детей в возрасте от 0 до 11 лет в контролируемых исследованиях установлена при неосложненных и осложненных заболеваниях кожи и мягких тканей, нозокомиальных и внегоспитальных пневмониях, средних отитах, катетер-ассоциированных и неясной этиологии бактериемиях, инфекциях, вызванных доказанной и предполагаемой резистентной грамположительной флорой. Линезолид также назначался при эндокардитах, остеомиелитах и нейроинфекциях, обусловленных грамположительными микроорганизмами, включая VRE и MRSA [38, 45].

Клиническая эффективность во всех исследованиях отмечена как высокая и составляла от 79,1% до 93,2% [2, 46—50]. Клиническое улучшение определялось у 10—20% больных, а недостаточная эффективность — у 6,8% [24].

**Сравнение клинического эффекта и побочных реакций при использовании Линезолида и других антибиотиков.** Клиническая эффективность при использовании Линезолида и цефадросила при заболеваниях кожи и ее придатков сопоставима — 91—93,2% и 90% соответственно. Активность Линезолида и ванкомицина схожа при инфекциях, вызванных идентифицированной или предполагаемой резистентной грамположительной флорой, — 79,1% и 74,1%, при нозокомиальных пневмониях — 68,4—90% и 84,6—100%, при катетер-обусловленной бактериемии — 84,8% и 80%, при неясной бактериемии — 79,2% и 69,2% [48]. Клиническая эффективность Линезолида и ванкомицина у детей первых 3 месяцев жизни составила 84% и 77% соответственно [2].

Эрадикация возбудителей представлена в табл. 2. Как следует из табл. 2, эрадикация грамположительных микроорганизмов примерно одинакова при использовании Линезолида и цефадросила, а также Линезолида и ванкомицина, за исключением VRE, которые явились высоко чувствительными к Линезолиду.

Сравнительная оценка клинических побочных явлений, развивающихся у детей на фоне лечения Линезолидом и ванкомицином, а также Линезолидом и цефадросилом, показана в табл. 3. Побочные реакции развиваются достоверно реже при терапии Линезолидом, чем ванкомицином. При терапии ванкомицином значительно чаще развиваются такие нежелательные явления, как диарея, оральный кандидоз и кандидоз кожи, сыпь, лихорадка, «синдром красной шеи». При лечении Линезолидом и цефадросилом побочные реакции регистрируются примерно с одинаковой частотой [51].

Частота изменений лабораторных показателей на фоне терапии Линезолидом и ванкомицином представлена в табл. 4. При сравнительной оценке

Таблица 2

## Эрадикация возбудителей при использовании различных антибактериальных препаратов\*

Микроорганизмы	Эрадикация, %			
	Группы сравнения		Группы сравнения	
	Линезолид	Ванкомицин	Линезолид	Цефадроксил
<i>S. aureus</i>	67—92,3	60—92,3	89,8%	85%
<i>MRSA</i>	67—88,2	50—90	92,3%	77,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	100	50	89,2%	96,3%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100 (3/3)**	100 (1/1)	н/д	н/д
Penicillinresistant	100 (2/2)	н/д	н/д	н/д
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	86,8—88	80—100	н/д	н/д
Meticillinresistant	81—85,3	83,3—91,0	н/д	н/д
<i>Enterococcus faecium</i>	100	н/д	н/д	н/д
Vancomycinresistant	100 (1/1)	н/д	н/д	н/д
<i>Enterococcus faecalis</i>	70—71	0—75%	н/д	н/д

\* по данным [2, 48, 49]; \*\* в скобках — результаты в абсолютных величинах; н/д — нет данных.

Таблица 3

## Сравнительная оценка клинических побочных явлений, развивающихся у детей на фоне лечения различными антибиотиками

Побочные явления	Частота, %			
	Группы сравнения <sup>1)</sup>		Группы сравнения <sup>2)</sup>	
	Линезолид	Ванкомицин	Линезолид	Цефадроксил
Общая частота	11,6—23	31,6—48%	45,3	47
Диарея	0—5,1	5,3—7,5%	7,8	8
Рвота	1,9—2,9	0—1,0%	2,9	6,4
Головная боль	—	—	6,5	4
Разжиженный стул	1,9—2,5	0	—	—
Респираторный кандидоз	2,3	0	—	—
Тошнота	1,4—1,9	0	3,7	3,2
Оральный кандидоз	0—1,9	4,0—10,5	—	—
Сыпь	1,3—1,4	6,5—10	—	—
Лихорадка	0,5—1,3	3,0—5	2,9	3,6
Кандидоз кожи	0	5,3	—	—
«Синдром красной шеи»	0	10,1—22,5	—	—
Зуд	0	2—5	—	—

<sup>1)</sup> по данным [2, 48, 50, 51], <sup>2)</sup> по данным [49, 51].

гематологических изменений, возникающих на фоне терапии Линезолидом и ванкомицином, не обнаружено достоверных различий в отклонении показателей, однако при лечении Линезолидом несколько чаще, чем при терапии ванкомицином, выявля-

лось незначительное снижение уровней гемоглобина (23,3—23,5% против 5,3—20% соответственно) и гематокрита (25,5—32,6% против 15,8—22,2% соответственно); реже отмечалось незначительное изменение уровней лейкоцитов (7—13,7% и 10,5—

Таблица 4

**Сравнительная оценка изменений  
лабораторных показателей на фоне лечения  
Линезолидом и ванкомицином**

Побочные явления	Частота, %	
	Группы сравнения *	
	Линезолид	Ванкомицин
Нарушение функции почек	0	5,3
Гипергликемия	2,3	0
Анемия	1,4—2,3	0—2,2
Эозинофилия	1,4—2,5	0
Тромбоцитопения	1,9—4,7	0
Тромбоцитоз	1	2,2
Повышение уровня трансаминаз	4,8—11	10,5—22,7
Повышение уровня билирубина	9—19	6,8—10,5
Повышение уровня креатинина	2,3—3,9	0—5,3

\* по данным [19, 22, 23, 27].

20% соответственно), нейтрофилов (2,3—6,8% и 3—8,2% соответственно) и тромбоцитов (17,6—20,9% и 22,2—26,3% соответственно) [47, 52]. Гематологические нарушения возникают лишь при длительном лечении Линезолидом — более 14 дней [52]. Механизм развития анемического синдрома, вероятно, связан с иммуносупрессией, которую вызывают все антибиотики, нарушающие митохондриальный синтез белка. Анемия и тромбоцитопения, развивающиеся у детей на фоне лечения Линезолидом, выражены в меньшей степени, чем у взрослых. Однако, если Линезолид применяется более 14 дней или сочетается с другими препаратами, обладающими миелосупрессией, необходим контроль за общим анализом крови. В отличие от взрослых, у детей не выявлено изменение уровня ретикулоцитов и железа.

Таким образом, грамположительные инфекции представляют серьезную проблему современной пе-

диатрии, что обусловлено преобладанием их в этиологической структуре инфекционных заболеваний и значительным ростом резистентности этих микроорганизмов к широко используемым противомикробным средствам. Поэтому внедрение в клиническую практику представителя нового класса антибиотиков (оксазолидинонов) — Линезолида, который, обладая уникальным механизмом действия, не дает развития перекрестной резистентности с другими антибиотиками, открывает перспективы успешного разрешения этой проблемы. Линезолид является эффективным антибиотиком при лечении детей, в том числе новорожденных и детей раннего возраста, страдающих инфекционными заболеваниями, обусловленными грамположительной флорой, включая осложненные и неосложненные заболевания кожи и ее придатков, внебольничные и госпитальные пневмонии и инфекции, вызванные VRE (*E. faecium*). При проведении III фазы мультицентровых рандомизированных клинических исследований было показано, что Линезолид клинически и микробиологически также эффективен, как ванкомицин (при лечении инфекций, вызванных подтвержденной или предполагаемой резистентной грамположительной флорой) и цефадроксил (при лечении неосложненных и осложненных заболеваний кожи и ее придатков). Эрадикация *Staph. aureus* и коагулазонегативных стафилококков, включая метициллинрезистентные штаммы, также одинакова при лечении Линезолидом и ванкомицином.

Линезолид обычно хорошо переносится, из побочных явлений чаще отмечаются диарея, тошнота и головная боль. Побочные реакции при использовании Линезолида отмечаются реже, чем при терапии ванкомицином, и сравнимы с их частотой при лечении цефадроксилом. Линезолид при необходимости можно сочетать с аминогликозидами без риска возникновения нефротоксичности, которая может отмечаться при сочетании ванкомицина с аминогликозидами. Кроме того, ванкомицин вводится только внутривенно, а Линезолид — еще и энтерально. Все вышеизложенное позволяет считать Линезолид альтернативным ванкомицину препаратом.

#### ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2005, приложение № 12.

1. Berner R., Sauter S., Duffner U. et al. // *Klin. Padiatr.* — 1998. — Vol. 4. — P. 256—260.
2. Deville J.G., Adler S., Azimi P.H. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — S158—163.
3. Gray J., Gossain S., Morris K. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — Vol. 4. — P. 416—421.
4. Wisplinghoff H., Seifert H., Tallent S.M. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 686—691.
5. Coplan A., Akinci E., Erbay A. et al. // *Clin. microbiology and infection.* — 2004. Vol. 10. Suppl. 3. — P. 430.
6. Brown R.B., Stechenberg B., Sands M. // *Am. J. Dis. Child.* — 1987. — Vol. 141. — P. 267—270.
7. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. et al. // *Pediatrics.* — 1999. — Vol. 103. — P. 1—7.
8. Millikan J., Tait G.A., Ford-Jones E.L. // *Crit. Care Med.* — 1988. — Vol. 16. — P. 233—237.
9. Lowy F.D. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 520—532.
10. Murray BE. // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 710—721.
11. CDC-NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. // *Am. J. Infect. Cjntrol.* 2002. Vol. 30. P. 458—475.
12. CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin — United States, 2002. // *MMWR.* — 2002. — Vol. 51. — P. 565—567.
13. CDC. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* — Pennsylvania, 2002. // *MMWR.* — 2002. — Vol. 51. — P. 902.
14. Chang S., Sievert D.M., Hageman J.C. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1342—1347.
15. Whitener C.J., Park S.Y., Browne F.A. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 38. — P. 1049—1055.
16. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infection. // *Pediatrics.* — 1997. — Vol. 99. — P. 289—299.
17. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А., Овечкина Н.В. // *Педиатрия.* — 2000. — № 5. — С. 65—68.
18. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А., Чебышева М.В. и др. // *Педиатрия.* — 2001. — № 1. — С. 5—8.
19. Дудина Т.А., Самсыгина Г.А., Коробко Л.М. и др. // 11-я научная конференция по болезням органов дыхания. — М., 2001. — С. 45.
20. Swaney S.M., Aoki H., Ganoza M.C., Shinabarger D.L. // *Antimicrob. Chemother.* — 1998. — Vol. 42. — P. 3251 — 3255.
21. Яковлев С.В. // *Инфекции и антимикробная терапия.* — 2001. — Т. 3, № 6. — С. 169 —174.
22. Shinabarger D. // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* — 1999. — Vol. 8. — P. 1195 —1202.
23. Pharmacia & Upjohn Company. Zyvox: linezolid injection, linezolid tablets, linezolid for oral suspension package insert. — Kalamazoo, MI: Pharmacia & Upjohn Company, 2002.
24. Birmingham M.C., Rayner C.R., Meagher A.K. et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 36, № 2. — P. 159 —168.
25. Bobkova E.V., Patel U., Yan Y.P. et al. // 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — Chicago, 2001. — P. 100.
26. Prystowsky J., Siddiqui F., Chosay J. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45, № 7. — P. 2154 — 2156.
27. Kaplan S.L., Patterson L., Edwards K.M. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — Vol. 20. — P. 488—494.
28. Bruss J.B., Fleishaker D.L., Naberhuis-Stehouwer S. et al. // *Hediatr. Res.* — 2002. Vol. 51, № 4. — Pt. 2. — 274 A.
29. Kaplan S.L., Edge-Padbury B., Naberhuis-Stehouwer S. et al. // 40<sup>st</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. — Chicago, 2002. — P. 100.
30. Clemett D., Markham A. // *Drugs.* — 2000. — Vol. 59, № 4. — P. 815—827.

31. Moellering R.G. Jr. // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 138. — P. 135—142.
32. Conte J.E. Jr., Golden J.A., Kipps J., Zurlinden E. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46. — P. 1475—1480.
33. Lovering A.M., Zhang J., Bannister G.C. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2002. — Vol. 50. — P. 73—77.
34. MacGowan A.P. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 51. — Suppl. 2. — P. 17—25.
35. Gee T., Ellis R., Marshall G. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45. — P. 1843—1846.
36. Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Blumer J.L. et al. and the Pediatric Pharmacology Research Unit Network. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000. — Vol. 19. — P. 1178—1184.
37. Welshman I.R., Sisson T.A., Jungluth G.L. et al. // *Biopharm. Drug Dispos.* 2001. — Vol. 22. — P. 91—97.
38. Zeana C et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 33. — P. 477—482.
39. Lyseng-Williamson K.A., Goa K.L. // *Pediatr. Drugs.* — 2003. — Vol. 5, № 6. — P. 419—429.
40. Slatter J.G., Stalker D.J., Feenstra K.L. et al. // *Drug Metab. Dispos.* — 2001. — Vol. 29. — P. 1136—1145.
41. Wynalda M.A., Hauer M.J., Wienkers L.C. // *Drug Metab. Dispos.* — 2000. — Vol. 28. — P. 1014—1047.
42. Jungluth G.L., Welshman I.R., Hopkins N.K. et al. // *Pediatr. Res.* — 2002. — Vol. 51. — Pt 2. — 465A.
43. Kennedy M.J. et al. // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 12. — P. 186—199.
44. Bruss J.B., Edge-Padbury B., Naberhuis-Stehouwer S. et al. // 40<sup>st</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. — Chicago, 2002.
45. Villani P. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46. — P. 936—937.
46. Kaplan S.L., Afhani B., Lopez P. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — S178—185.
47. Jantusch B.A., Deville J., Adler S. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 164—171.
48. Kaplan S.L., Deville J.G., Yogev R. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 667—685.
49. Wible K., Tregnaghi M., Bruss J. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 315—322.
50. Yogev R., Patterson L.E., Kaplan S.L. et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 172—177.
51. Saiman L., Goldfarb J., Kaplan S.A. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 193—200.
52. Meissner H.C., Townsend T., Wenman W. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22. — P. 186—192.