

Е.И. Кондратьева^{1,2}, Ю.А. Кондакова³, С.К. Зырянов⁴, И.Б. Бондарева⁴,
А.Ю. Воронкова^{1,2}, В.Д. Шерман^{1,2}, Ю.Л. Мельяновская^{1,2}, Н.Д. Одинаева², И.А. Дронов⁵

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ АМОКСИЦИЛЛИНА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва; ²ГБУЗ МО «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; ³ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Новосибирск; ⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; ⁵Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, РФ



Амоксициллин и амоксициллин/клавуланат являются препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* у детей, больных муковисцидозом (МВ) в РФ. Тем не менее ни в одном исследовании не изучалась фармакокинетика (ФК) препаратов амоксициллина при МВ в детском возрасте. Цель исследования: изучение фармакокинетических параметров амоксициллина в разные возрастные периоды у детей с МВ. Материалы и методы исследования: в исследовании приняли участие 19 пациентов с МВ в возрасте от 2 до 16 лет. После приема препарата в средней дозе 31,25 мг/кг (от 28 до 34,5 мг/кг) проводили забор крови каждые 1,5 ч в течение 7,5 ч. Фармакокинетические параметры оценивали с помощью некомпартментного метода в трех возрастных подгруппах: 2–5 лет, 6–11 лет и 12–16 лет. Результаты: выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность изучаемых параметров ФК. Наименьшие значения медианы площади под кривой «концентрация–время» AUC_{0-t} , $мкг \cdot ч / мл$ и $AUC_{0-t} \text{ погт} (мкг \cdot ч / мл) / (мг / кг)$ (11,34 и 0,4 соответственно) были оценены в подгруппе детей с МВ в возрасте 2–5 лет. Наибольшие значения медианы AUC_{0-t} , $мкг \cdot ч / мл$ и $AUC_{0-t} \text{ погт} (мкг \cdot ч / мл) / (мг / кг)$ (18,45 и 0,64 соответственно) были получены в подгруппе подростков с МВ 12–16 лет. Значения C_{max} (мкг/мл) и $C_{max} \text{ погт} (мкг / мл) / (мг / кг)$ в младшей возрастной подгруппе – 2,79 мкг/мл и 0,1 (мкг/мл)/(мг/кг), в подростковой подгруппе – 5,47 мкг/мл и 0,16 (мкг/мл)/(мг/кг) соответственно. Медиана времени достижения максимальной концентрации (T_{max}) амоксициллина в плазме крови в подгруппе детей 2–5 лет с МВ составила 1,5 ч (1,5–3 ч), в подгруппах 6–11 лет и 12–16 лет медиана была оценена как 3 ч. Заключение: учитывая полученные результаты, можно предположить, что в среднем общий клиренс амоксициллина снижается с возрастом. Необходимы дальнейшие ФК исследования для разработки адекватных режимов дозирования препаратов амоксициллина при МВ, особенно в группе младше 5 лет.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, золотистый стафилококк, гемофильная палочка, амоксициллин, амоксициллин/клавуланат, фармакокинетика, фармакодинамика.

Цит.: Е.И. Кондратьева, Ю.А. Кондакова, С.К. Зырянов, И.Б. Бондарева, А.Ю. Воронкова, В.Д. Шерман, Ю.Л. Мельяновская, Н.Д. Одинаева, И.А. Дронов. Возрастные особенности фармако-терапии препаратами амоксициллина у детей, больных муковисцидозом. Педиатрия. 2019; 98 (4): 179–188.

E.I. Kondratieva^{1,2}, Yu.A. Kondakova³, S.K. Zyryanov⁴, I.B. Bondareva⁴, A.Yu. Voronkova^{1,2},
V.D. Sherman^{1,2}, Yu.L. Melyanovskaya^{1,2}, N.D. Odinaeva², I.A. Dronov⁵

AGE PECULIARITIES OF PHARMACOTHERAPY WITH AMOXICILLIN PREPARATIONS IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

¹Research Center of Medical Genetics, Moscow; ²Moscow Regional Consultative-Diagnostic Center for Children;
³City Children's Clinical Emergency Hospital, Novosibirsk; ⁴Peoples' Friendship University of Russia;
⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Контактная информация:

Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф., руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра, главный детский пульмонолог Московской области, зав. отделением муковисцидоза ГБУЗ МО «МОКДЦД»
Адрес: Россия, 115478, г. Москва, Москворечье, 1
Тел.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru
Статья поступила 14.01.19,
принята к печати 26.06.19.

Contact Information:

Kondratieva Elena Ivanovna – MD., prof., head of Scientific Advisory Department of Cystic Fibrosis, Research Center of Medical Genetics
Address: Russia, 115478, Moscow, Moskvorechye, 1
Tel.: (495) 111-03-03, E-mail: elenafpk@mail.ru
Received on Jan. 14, 2019,
submitted for publication on Jun. 26, 2019.

Amoxicillin and amoxicillin/clavulanate are the medicines of choice for the treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus influenzae* in children with cystic fibrosis (CF) in the Russian Federation. However, pharmacokinetics (PK) of amoxicillin for CF in childhood was never studied. Objective of the research: to study the pharmacokinetic parameters of amoxicillin in different age periods in children with CF. Materials and methods: 19 patients with CF aged from 2 to 16 years took part in the study. After taking the medicine in mean dose of 31,25 mg/kg (from 28 to 34,5 mg/kg), blood was taken every 1,5 hours after a single dose for 7,5 hours. Pharmacokinetic parameters were assessed using the non-compartmental method in three age subgroups: 2–5 years, 6–11 years, and 12–16 years. Results: high interindividual variability of studied PK parameters was revealed. The lowest values of median AUC_{0-t} , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and AUC_{0-t} norm ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)/(mg/kg) (11,34 and 0,4, respectively) were in the subgroup of children aged 2–5 years. The highest values of median AUC_{0-t} , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ and AUC_{0-t} norm ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)/(mg/kg) (18,45 and 0,64, respectively) were in the subgroup of 12–16 years old adolescents with CF. Values of C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) and C_{max} norm ($\mu\text{g}/\text{ml}$)/(mg/kg) in the younger age group median were 2,79 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 0,1 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)/(mg/kg), in adolescent subgroup – 5,47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 0,16 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)/(mg/kg), respectively. Median time to reach maximum amoxicillin concentration in blood plasma in the subgroup of children aged 2–5 years with CF was 1,5 hours (1,5–3 hours); in subgroups of 6–11 years and 12–16 years, the median was estimated as 3 hours. Conclusion: considering the results obtained, it can be assumed that, on average, the total clearance of amoxicillin decreases with age. Further studies of PK/pharmacodynamics are needed to develop adequate dosing regimens of amoxicillin for CF, especially in the group of children under 5 years of age.

Keywords: children, cystic fibrosis, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, pharmacokinetics, pharmacodynamics.

Quote: E.I. Kondratieva, Yu.A. Kondakova, S.K. Zyryanov, I.B. Bondareva, A.Yu. Voronkova, V.D. Sherman, Yu.L. Melyanovskaya, N.D. Odinaeva, I.A. Dronov. Age peculiarities of pharmacotherapy with amoxicillin preparations in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 179–188.

Муковисцидоз (МВ) является наследственным полиорганным заболеванием, в 90% случаев угасание легочной функции в результате хронического воспаления и хронического инфекционного процесса является основной причиной смертности этих пациентов [1]. Своевременная и адекватная антибактериальная терапия определяет прогноз данного заболевания. Как правило, у больных МВ в раннем возрасте развивается инфекция, вызванная *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), затем с увеличением возраста присоединяется инфекция, обусловленная *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*). Распространенность *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) также увеличивается с возрастом и с большей частотой встречается среди пациентов старше 18 лет [2]. Согласно рекомендациям Национального консенсуса, при высеве из бронхиального секрета *S. aureus* при легком или среднетяжелом обострении бронхолегочного процесса рекомендовано назначение пероральных антибиотиков (АБ) с длительностью приема не менее 14 дней. При хронической гемофильной инфекции антибактериальная терапия проводится как при обострении бронхолегочного процесса, так и профилактически при ОРЗ, прием препаратов также не менее 14 дней [3]. Терапия пероральными АБ имеет доказанную эффективность при обострениях бронхолегочного процесса у пациентов с МВ с объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) более 40%, что важно, так как назначение эффективного препарата внутрь актуально в педиатрической практике [15]. Пероральные β -лактамы,

такие как амоксициллин и амоксициллин/клавуланат являются активными антимикробными препаратами в отношении *H. influenzae* и *S. aureus* [3]. Амоксициллин – полусинтетический аминопенициллин широкого спектра действия, обладающий высокой активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Согласно Европейским клиническим рекомендациям амоксициллин является АБ первого выбора для лечения различных инфекций на амбулаторном этапе, так как он обладает хорошей скоростью всасывания и высокой биодоступностью [4].

В современных условиях все большее число бактерий становится устойчивыми к АБ. Одним из наиболее распространенных механизмов резистентности бактерий является производство β -лактамаз. Применение такого ингибитора бета-лактамаз, как клавулановая кислота, эффективно защищает амоксициллин от разрушения бета-лактамазами, что позволяет расширить его антибактериальный спектр [5]. Также амоксициллин/клавуланат хорошо проникает в бронхиальный секрет у больных МВ [6]. Амоксициллин и комбинированный препарат амоксициллин/клавуланат рекомендованы для терапии стафилококковой и гемофильной инфекций при МВ и включены в клинические рекомендации по лечению МВ во многих странах, включая РФ [3, 7–10]. Для контроля над инфекцией при МВ применение антибактериальных препаратов должно быть прогнозируемым. Фармакокинетическим (ФК) параметром высо-

кой прогностической ценности для β -лактамов и, в частности, амоксициллина, является время, в течение которого концентрация АБ в крови превышает его минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для конкретного возбудителя ($T > \text{МПК}$) [11]. Основная цель при разработке режимов дозирования время-зависимых антимикробных препаратов заключается в достижении оптимальной длительности воздействия АБ на патоген. Так, для амоксициллина известно, что концентрация АБ в очаге инфекции должна превышать его МПК в отношении возбудителя в течение более 40–50% времени от интервала между введениями препарата [12]. Эффективная антимикробная терапия невозможна без учета особенностей ФК лекарственных препаратов у этих больных. Фармакодинамические (ФД) предикторы эффективности препарата в сочетании с пониманием измененных параметров ФК привели к разработке оптимизированных схем дозирования специально для пациентов с МВ [13].

К настоящему времени проведено несколько многоцентровых рандомизированных исследований, в которых оценивалась эффективность амоксициллина и амоксициллина/клавуланата при инфекциях респираторного тракта у детей без МВ [14]. Доказана высокая клиническая и микробиологическая эффективность данных препаратов при использовании доз не менее 40–45 мг/кг в сутки, убедительных данных об эффективности меньшей дозы нет [14]. Для выбора эффективного режима дозирования и формы выпуска амоксициллина и/или амоксициллин/клавуланата (таблетки, суспензия) необходимо проведение ФК/ФД исследований с участием больных МВ.

Целью нашего исследования является изучение ФК-параметров амоксициллина в разные возрастные периоды у детей с МВ.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 19 пациентов с МВ в возрасте от 2 до 16 лет, из них 7 мальчиков и 12 девочек. Средний возраст больных составил $9,06 \pm 5,03$ лет (медиана (Ме) 11 лет, от 2 до 16). У всех пациентов диагноз МВ был документирован на основании критериев, изложенных в клинических рекомендациях [2]. Критерии исключения из исследования: лекарственная аллергия на амоксициллин, обострение бронхолегочного процесса, острая и хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, почечная недостаточность, цирроз печени в стадии декомпенсации.

Методика забора крови для исследования: всем пациентам был установлен периферический катетер. Забор крови проводили с равными промежутками времени, каждые 1,5 ч после однократного приема препарата в течение 7,5 ч (0; 1,5 ч; 3 ч; 4,5 ч; 6 ч; 7,5 ч после приема препарата). В точке 0 пациенты перед приемом пищи принимали внутрь оригинальный препарат Аугментин® («СмитКляйн Бичем ПиЭлСи», Великобритания).

Дети в возрасте 2–5 лет принимали препарат в виде суспензии (7:1), а дети старше 5 лет – в виде таблеток. Образцы крови собирали в пробирки-вакутейнеры с гепарином, инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем центрифугировали при 2000 об/мин, забирали в пробирку плазму 2 мл и более, замораживали при температуре -18 – 20°C до анализа.

Исследование проводили на клинической базе отделения МВ (клиническая база Российского центра МВ) ГБУЗ МО «МОКДЦД» и в Городском центре МВ на базе ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи». Дизайн исследования: одномоментное двуцентровое. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета при ФГБНУ «МГНЦ» 22.12.2015 г. Информированное добровольное согласие было получено от родителей пациентов и дополнительно от подростков старше 15 лет.

Концентрацию амоксициллина в сыворотке крови анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Shimadzu LC-20 AD Series, снабженным двумя насосами высокого давления, онлайн дегазатором подвижной фазы, термостатом колонок, автосемплером на 192 пробы и масс-детектором с тройным квадруполом Shimadzu LC-MS 8030. Колонка: Agilent Eclipse XDB-C18, $4,6 \times 150$ мм, 5 μm . Температура термостата: 35°C , температура автосемплера: 8°C . Режим: изократический: А – 10 мМ формиат аммония в воде/Ацетонитрил (10–90). Состав подвижной фазы: Total Time (min) 0,00/4,00; Flow (mL/min) 0,8/0,8; А, % 80/80. Скорость потока элюента: 0,8 мл/мин. Объем вводимой пробы: 5 μL . Раствор для промывки иглы: 50% раствор изопропанола в воде. Время регистрации хроматограммы: 4 мин. Пробоподготовка: 200 μL образца помещали в эппендорф (на 1,5 мл), добавляли 600 μL осадителя (ацетонитрил/метанол (4/1)) с внутренним стандартом (линезолид). Перемешивали 10 мин на шейкере при 2000 об/мин, затем центрифугировали 10 мин при 13 200 об/мин. 400 μL образца помещали в планшет на 1,1 мл. Калибровочная кривая от 1 до 300 мкг/мл для амоксицилина. Аналитическая точность определения амоксицилина 4,83% (1 мкг/мл) на уровне НПКО и 2,53% (300 мкг/мл) на уровне ВПКО.

Анализ образцов крови пациентов описанным выше методом проводили в «Лаборатории хроматографических систем» (Общество с ограниченной ответственностью «ХромсистемсЛаб»).

Физическое развитие пациентов было оценено с помощью программы WHOAnthro и WHOAnthro plus (<http://www.who.int/childgrowth/software/ru/#>). Был рассчитан индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) с оценкой по центильным шкалам (ВОЗ, 2007) для каждого пациента.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics Version 21.0. Deskриптивная статистика для демографических характеристик и ФК-параметров представлена, включая среднее значение, стандартное отклонение, Ме, минимальное и максимальное значения, число валидных случаев (n). На основании измерений

Демографические и другие исходные характеристики возрастных групп

Характеристики		Возрастные подгруппы				
		2–5 лет	6–11 лет	12–16 лет	общая группа	
Возраст, полных лет	n	5	5	9	19	
	Среднее	2,6	8,6	14	9,6	
	Стандартное отклонение	0,55	1,82	1,41	5,03	
	Минимум	2	6	12	2	
	Ме	3	9	14	11	
	Максимум	3	11	16	16	
Масса тела, кг	n	5	5	9	19	
	Среднее	14,28	34,5	44,94	34,13	
	Стандартное отклонение	2,783	10,459	10,663	15,637	
	Минимум	10	22,6	30,5	10	
	Ме	14,5	32,8	46	32,8	
	Максимум	17,7	50	64	64	
Рост, см	n	5	5	9	19	
	Среднее	93,9	138,3	153,52	133,83	
	Стандартное отклонение	8,019	8,213	12,787	27,282	
	Минимум	82	125	130	82	
	Ме	94,5	142	155,5	142	
	Максимум	104	145,5	170	170	
ИМТ, кг/м ²	n	5	5	9	19	
	Среднее	16,02	17,74	18,8	17,79	
	Стандартное отклонение	1,234	3,665	2,022	2,554	
	Минимум	14,9	14,5	16,4	14,5	
	Ме	15,4	16,3	18,5	17,1	
	Максимум	18	23,6	22,1	23,6	
Перцентиль ИМТ	n	5	5	9	19	
	Среднее	58,22	61,22	48,48	54,39	
	Стандартное отклонение	27,373	31,499	27,949	27,725	
	Минимум	31,2	28	10,8	10,8	
	Ме	47,2	52,8	61,3	52,8	
	Максимум	96	97,9	91,7	97,9	
Пол	Женский	n	2	4	6	12
		%	40%	80%	66,7%	63,2%
	Мужской	n	3	1	3	7
		%	60%	20%	33,3%	36,8%

концентрации препаратов следующие ФК-параметры оценены с помощью некомпартментного метода по зарегистрированным значениям за период наблюдения 7,5 ч после приема препарата:

- максимальная концентрация (C_{\max}) за период 7,5 ч после приема препарата;
- время достижения максимальной концентрации (T_{\max}) за период 7,5 ч после приема препарата;
- площадь под кривой «концентрация–время» после приема препарата до последнего измерения выше предела количественного определения за период наблюдения 7,5 ч (AUC_{0-t}).

Для сравнения ФК-параметров индивидуальные значения S_{\max} и AUC были нормированы на полученную дозу (мг/кг): $AUC_{0-t} \text{ norm}$ и $C_{\max} \text{ norm}$. Изменение ФК-параметров $AUC_{0-t} \text{ norm}$ и $C_{\max} \text{ norm}$ в разных возрастных группах анализировали с помощью дисперсионного анализа ANOVA после логарифмического преобразования. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Согласно рекомендациям FDA Guidance (1998) Food and Drug Administration (Guidance for Industry: General Considerations for Pediatric

Pharmacokinetic Studies for Drugs and Biological Products. Rockville, MD: FDA Center for Drug Evaluation and Research; 1998) и рекомендациям British National Formulary for Children (2011–2012) пациенты были разделены на 3 возрастные группы: от 2 до 5 лет; от 6 до 11 лет; от 12 до 16 лет. Демографические и другие характеристики возрастных групп представлены в табл. 1.

По данным ИМТ и перцентиля ИМТ, во всех возрастных подгруппах у пациентов отмечался удовлетворительный нутритивный статус. В подгруппе 2–5 лет Ме перцентиля ИМТ составила 17,2; в подгруппе 6–11 лет Ме перцентиля ИМТ 52,8; в подгруппе подростков 12–16 лет Ме перцентиля – 61,3. Минимальные значения ИМТ (14,5 кг/м²) и перцентиля ИМТ (10,8) наблюдались в подгруппе подростков 12–16 лет.

Полученные ФК-параметры возрастных подгрупп представлены в табл. 2.

В общей группе пациентов полученная доза амоксициллина на кг веса тела составляла от 28 до 34,5 мг/кг. Наименьшие значения Ме AUC_{0-t} , мкг*ч/мл и $AUC_{0-t} \text{ norm}$ (мкг*ч/мл)/(мг/кг) (11,34 и 0,4 соответственно) были оценены в подгруппе детей в возрасте 2–5 лет. Наибольшие

Полученные дозы и ФК-параметры амоксициллина по возрастным подгруппам

Параметры		Возрастные подгруппы			
		2–5 лет	6–11 лет	12–16 лет	общая группа
Доза, мг/кг	n	5	5	9	19
	Среднее	30,8	32,1	31,03	31,25
	Стандартное отклонение	2,842	2,012	1,323	1,937
	Минимум	28	30	29	28
	Me	30	32	31,25	31,25
	Максимум	34,5	35	32,7	35
AUC _{0-t} , мкг*ч/мл	n	5	5	9	19
	Среднее	12,64	18,02	21,51	18,26
	Стандартное отклонение	7,147	7,474	7,576	7,957
	CV, %	56,5	41,5	35,2	43,6
	Минимум	6,88	10,35	10,84	6,88
	Me	11,34	17,36	18,45	16,93
	Максимум	24,81	26,26	31,48	31,48
	Геометрическое среднее	11,36	16,74	20,26	16,55
C _{max} , мкг/мл	n	5	5	9	19
	Среднее	3,7	5,24	5,32	4,87
	Стандартное отклонение	1,903	1,262	1,162	1,509
	CV, %	51,4	24,1	21,8	31
	Минимум	2,31	3,63	3	2,31
	Me	2,79	4,86	5,47	4,98
	Максимум	6,99	6,82	6,91	6,99
	Геометрическое среднее	3,4	5,11	5,19	6,62
T _{max} , ч	n	5	5	9	19
	Среднее	1,8	2,4	3,33	2,68
	Стандартное отклонение	0,671	0,822	1,803	1,464
	CV, %	37,3	34,3	54,1	54,6
	Минимум	1,5	1,5	1,5	1,5
	Me	1,5	3	3	3
	Максимум	3	3	6	6
AUC _{0-t norm} (мкг*ч/мл)/(мг/кг)	n	5	5	9	19
	Среднее	0,41	0,57	0,69	0,59
	Стандартное отклонение	0,213	0,256	0,246	0,257
	CV, %	52	44,9	35,7	43,6
	Минимум	0,23	0,3	0,35	0,23
	Me	0,4	0,57	0,64	0,52
	Максимум	0,75	0,83	1,05	1,05
Геометрическое среднее	0,37	0,52	0,65	0,53	
C _{max norm} (мкг/мл)/(мг/кг)	n	5	5	9	19
	Среднее	0,12	0,16	0,17	0,16
	Стандартное отклонение	0,056	0,045	0,038	0,048
	CV, %	46,7	28,1	22,4	30
	Минимум	0,07	0,1	0,1	0,07
	Me	0,1	0,16	0,19	0,16
	Максимум	0,21	0,21	0,22	0,22
Геометрическое среднее	0,11	0,16	0,17	0,15	

значения Me AUC_{0-t}, мкг*ч/мл и AUC_{0-t norm} (мкг*ч/мл)/(мг/кг) (18,45 и 0,64 соответственно) были получены в подгруппе подростков 12–16 лет. Аналогичная тенденция роста средних (медианных) значений ФК-параметров с возрастом наблюдалась и для значений C_{max} (мкг/мл) и C_{max norm} (мкг/мл)/(мг/кг). В младшей возрастной подгруппе Me были 2,79 мкг/мл и 0,1 (мкг/мл)/(мг/кг), в подростковой подгруппе – Me 5,47 мкг/мл и 0,16 (мкг/мл)/(мг/кг) соответственно. Хотя значения AUC были рассчитаны только за период 7,5 ч после приема препарата, их можно в некотором приближении рассматривать как величины, обратные величине общего клиренса препарата (способности организма к элимина-

ции лекарственных препаратов). По значениям AUC можно косвенно судить о тенденции зависимости общего клиренса амоксициллина от возраста. По имеющимся данным можно предположить, что в среднем кажущийся общий клиренс амоксициллина снижается с возрастом. Ме времени достижения максимальной концентрации амоксициллина в плазме крови в подгруппе детей 2–5 лет составила 1,5 ч (1,5–3 ч), в подгруппах 6–11 лет и 12–16 лет Me была оценена как 3 ч. Наблюдалась высокая межиндивидуальная вариабельность всех ФК-параметров. При этом наибольшие коэффициенты вариации CV (до 56,1%) наблюдались в подгруппе пациентов 2–5 лет для всех ФК-параметров, за исключени-

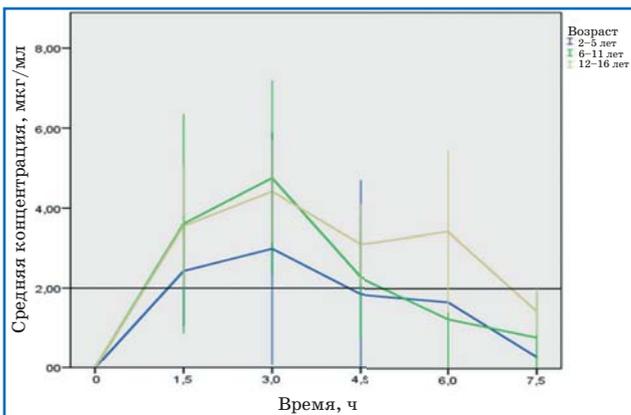


Рис. 1. Динамика средней концентрации амоксициллина по возрастным подгруппам.

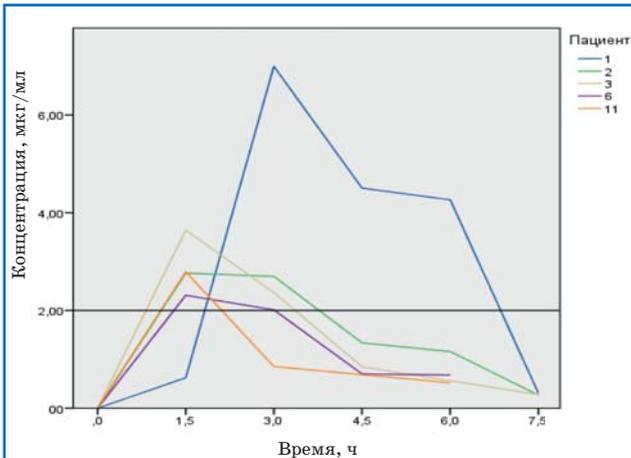


Рис. 2. Динамика индивидуальных концентраций амоксициллина у пациентов возраста 2–5 лет.

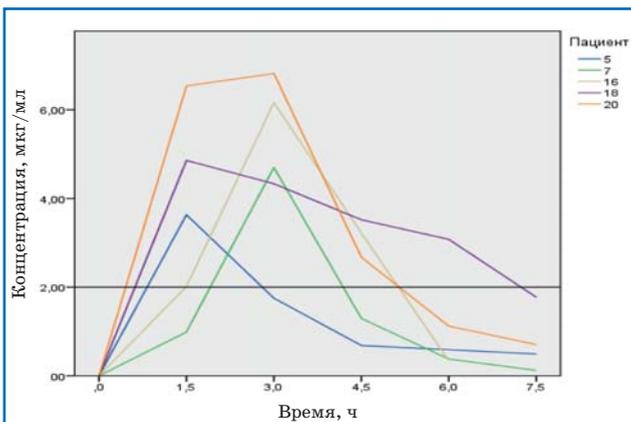


Рис. 3. Динамика индивидуальных концентраций амоксициллина у пациентов возраста 6–11 лет.

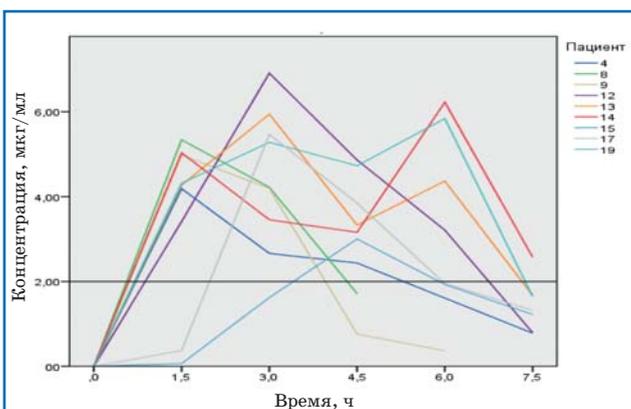


Рис. 4. Динамика индивидуальных концентраций амоксициллина у пациентов возраста 12–16 лет.

ем T_{max} . На рис. 1–4 представлены изображения графиков динамики концентрации амоксициллина, измеренной в течение 7,5 ч после однократного приема препарата по возрастным группам. На рис. 1 изображен график, отражающий динамику средней концентрации в каждой возрастной подгруппе. У всех пациентов максимальная концентрация амоксициллина достигала и превышала уровень 2 мг/мл (пограничное значение МПК EUCAST, версия 8.0, для *H. influenzae*). Однако время, в течение которого концентрация АБ в крови превышает минимальную подавляющую концентрацию ($МПК \leq 2$), различается по возрастным подгруппам и у пациентов внутри групп, что может влиять на эффективность проводимой терапии.

На рис. 2–4 представлены индивидуальные графики, отражающие динамику концентрации амоксициллина, измеренной в течение 7,5 ч после однократного приема препарата, по возрастным группам. На рис. 2 индивидуальные графики демонстрируют более низкие значения C_{max} у большинства пациентов в подгруппе детей 2–5 лет по сравнению с другими возрастными подгруппами. На рис. 4 в подгруппе детей 12–16 лет представлены наиболее высокие пиковые концентрации амоксициллина и высокая вариабельность по времени достижения этого пика в плазме.

Дисперсионный анализ ANOVA для логарифмически преобразованных AUC_{0-t} $norm$ и C_{max} $norm$, нормированных на дозу и массу тела, показал наличие тенденции роста в среднем обоих ФК-параметров с возрастом ($p=0,096$ и $0,084$ соответственно). Полученные результаты отражены в табл. 5. Парные сравнения возрастных групп (отношения средних геометрических с соответствующими 95% доверительными интервалами для группы детей 2–5 лет по сравнению с группами детей 6–11 лет и 12–16 лет) показали: AUC_{0-t} $norm$ достоверно ниже в группе детей в возрасте 2–5 лет по сравнению с группой подростков 12–16 лет ($p=0,033$); значимых различий между подгруппой детей 2–5 лет и возрастной подгруппой 6–11 лет не выявлено ($p=0,23$). Также получены достоверно более высокие значения C_{max} $norm$ амоксициллина в группе детей 2–5 лет по сравнению с группой подростков ($p=0,033$), между группами детей в возрасте 2–5 лет и 12–16 лет получена тенденция к более высоким значениям данного ФК-показателя в группе подростков ($p=0,088$). Между группами 6–11 и 12–16 лет значимые различия не были выявлены ни для AUC_{0-t} $norm$, ни для C_{max} $norm$ ($p=0,371$ и $0,788$ соответственно).

В соответствии с целью исследования статистический анализ был направлен на оценку ФК-параметров и их изменения в зависимости от возраста. Результаты показали высокую межиндивидуальную вариабельность изучаемых параметров ФК. Коэффициент вариации в общей группе пациентов имел значения от 30 до 54,6%. Значения коэффициентов вариации были несколько выше в подгруппе детей 2–5 лет.

Расчет дозы по амоксициллину в педиатрической практике*

Форма выпуска и доза	Кратность приема, доза	Возраст	Масса тела, кг
Амоксициллин/клавулановая кислота, соотношение			
250/125 мг (2:1), таблетки	3	Старше 12 лет	Более 40
500/125 мг (4:1), таблетки	3	С 12 лет	Более 40
875/125 мг (7:1), таблетки	2	С 12 лет	Более 40
875/125 мг (7:1), таблетки	3	С 12 лет	Более 40
1000/125 мг (8:1), таблетки	3	С 16 лет	–
125/31,25 или 250/62,5 мг/5мл (4:1), суспензия	40/10 мг/кг/сут в 3 приема	От 3 мес до 12 лет	До 40
200/28,5 или 400/57 мг/5 мл (7:1), суспензия	45/6,4 мг/кг/сут в 2 приема	От 3 мес и старше	–
600/42,9 мг/5 мл (14:1) (форма ЕС), суспензия	90/6,4 мг/кг/сут в 2 приема	От 3 мес и старше	До 40
Амоксициллин (таблетки)			
125 мг	3 30–60 мг/кг/сут	От 1 года до 3 лет До 1 года	
250 мг	2 3	От 1 года до 3 лет От 3 до 10 лет	
500 мг	2–3	Старше 10 лет	

*Сведения из Регистра лекарственных средств России (РЛС) <http://medpoiskpro.ru/programmy/rls-elektronnaya-entsiklopediya-lekarstv-2018>.

Таблица 4

Расчет дозы по амоксициллину при МВ*

Амоксициллин	Кратность приема, доза	Возраст	Страна
250 мг; 500 мг; суспензия 500 мг/5 мл	15–30 мг/кг/сут дважды	Не указан	Австралия [10]
Амоксициллин/клавулановая кислота			
Форма выпуска не указана	60–100 мг/кг/сут в 2–3 приема	Не указан	РФ [2, 3]
400/57 мг/5 мл (7:1) 250/62,5 мг/5 мл (4:1) 500/125 мг (4:1)	0,3 мл/кг дважды По 5 мл дважды По 10 мл дважды По 5 мл трижды По 10 мл трижды По 1 табл. дважды	От 2 мес до 2 лет От 2 до 6 лет От 7 до 12 лет От 1 года до 6 лет От 6 до 12 лет Старше 6 лет	Англия [7]
500/125 мг (4:1) 875/125 мг (7:1) 400/57 мг/5 мл (7:1)	22,5 мг/кг дважды Макс. 875 мг на прием	Не указан	Австралия [10]
Форма выпуска не указана	50–100 мг/кг/сут в 2 приема (макс. 875 мг на прием) для <i>S. aureus</i> 90 мг/кг/сут в 2 приема (макс. 875 мг в 2 приема) или 45 мг/кг/сут в 3 приема (макс. 500 мг в 3 приема) для <i>H. influenzae</i>	Не указан	США [11]

*Сведения из клинических рекомендаций зарубежных центров МВ.

Высокая межиндивидуальная вариабельность и малый размер групп, возможно, не позволили выявить возрастные различия между первой и второй возрастными подгруппами. Однако выявлены статистически значимые различия между подгруппой детей 2–5 лет и подгруппой подростков. Мы наблюдали тенденцию к удлинению времени достижения максимальной концентрации амоксициллина в плазме крови с увеличением возраста пациентов. По данным литературы, у больных МВ с возрастом отмечаются повышение частоты гастроэзофагеального рефлюкса

и замедление моторно-эвакуаторной функции желудка [16, 17]. В одном из исследований выявлено нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка и верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) только при приеме твердой пищи [18]. В нашем исследовании все дети от 2 до 5 лет принимали препарат амоксициллин в виде суспензии, в то время как дети старше 5 лет – в виде таблеток. Причиной более пролонгированного периода достижения максимальной концентрации (Т max) у детей от 6–11 лет и подростков в нашем исследовании может быть прием

таблетированной формы препарата на фоне сниженной моторно-эвакуаторной функции верхних отделов ЖКТ. T_{max} относится к параметрам, характеризующим абсорбцию лекарственного препарата [19]. Полученная нами вариабельность значений T_{max} у детей с МВ также предполагает более подробное описание процессов абсорбции препарата при проведении ФК/ФД-моделирования. Также абсорбция может зависеть от метаболизма первого прохождения в стенке кишечника, связанная с активностью цитохромов CYP3A4, CYP3A5 и Р-гликопротеина [20, 21]. Известно, что при МВ повышена активность Р-гликопротеина для целого ряда лекарственных препаратов, по амоксициллину исследований не проводилось [22]. При анализе данных литературы не получено сведений об активности цитохромов в кишечной стенке у детей, больных МВ, в зависимости от возраста. Но имеются сведения о том, что у здоровых детей в возрасте от 1 года до 11 лет активность этих цитохромов выше, чем у взрослых [23]. Можно предполагать, что данная особенность характерна и для детей, больных МВ. Наблюдавшаяся в исследовании высокая межиндивидуальная вариабельность значений максимальной концентрации и AUC амоксициллина может быть связана с активностью ферментов биотрансформации как в стенке кишечника, так и в печени. Вариабельная активность этих белков может быть обусловлена индивидуальными различиями в генах, кодирующих эти белки. Накоплены данные о высоком риске развития лекарственного поражения печени, вплоть до летального исхода при использовании комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты [5]. Механизм поражения печени, связанного с амоксициллин/клавуланатом, до конца не изучен. Однако учитывая частую взаимосвязь амоксициллин/клавуланат-ассоциированной гепатотоксичности с проявлениями гиперчувствительности (например, кожная сыпь или эозинофилия крови), позволяет предположить иммуноаллергический механизм. Не исключена роль генов 1-й и 2-й фазы метаболизма ксенобиотиков. По данным базы «The Pharmacogenomics Knowledgebase» (<https://www.pharmgkb.org>) описано влияние гена *GSTT1* на активность амоксициллина, полученные данные требуют дальнейшего изучения. По данным трех исследований, проведенных в Северо-Западной Европе, обнару-

жена взаимосвязь поражения печени с аллелем DRB1* 1501 501 и выявлены другие маркеры HLA I и II классов, предрасполагающие к подобным осложнениям [24–26]. Учитывая результаты исследований, ФК-тестирование больных МВ может обеспечить более безопасное назначение антибактериальных препаратов. Данных об исследованиях, в которых были бы изучены межгрупповые возрастные особенности аминопенициллинов у детей, больных МВ, не найдено. В связи с этим проведен анализ тех исследований, в которых участвовали дети с диагнозом МВ разных возрастных групп при использовании различных групп антибактериальных препаратов. При изучении ФК линезолида выявлено повышение общего клиренса, нормированного на кг веса тела, у детей младше 10 лет, в сравнении с группой детей старше 10 лет [27]. Полученные в этих работах результаты согласуются с нашими данными. При изучении ФК ципрофлоксацина было установлено, что общий клиренс (л/ч) коррелирует с весом пациентов и не получено взаимосвязи с возрастом [28]. Следует учесть, что в исследовании с ципрофлоксацином дети были старше 6 лет, вероятно, поэтому не было выявлено зависимости клиренса препарата от возраста. В проведенном нами исследовании выявлена тенденция к снижению в среднем AUC_{0-t} norm в группе детей 2–5 лет, что может косвенно свидетельствовать об увеличении кажущегося общего клиренса амоксициллина в этой возрастной подгруппе. Это связано с различными физиологическими особенностями раннего детского возраста, в т.ч. с относительно большими размерами органов у детей по сравнению с взрослыми и онтогенезом ферментативных систем печени и почек. Это позволяет предположить, что с возрастом при МВ изменение ФК-параметров происходит так же, как и у пациентов без МВ [29]. ФД-параметром высокой прогностической ценности при терапии антибактериальными препаратами является МПК (минимальная подавляющая концентрация). Назначенная доза АБ должна быть достаточной для того, чтобы создать концентрацию препарата в плазме больного. В случае с бета-лактамами концентрация препарата в плазме должна превышать МПК в течение 40% времени в интервале дозирования [11]. Согласно данным Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам

Таблица 5

ANOVA: попарные сравнения ФК-параметров AUC_{0-t} norm и C_{max} norm между возрастными подгруппами (представлены отношения средних геометрических значений (%)) с 95% доверительными интервалами)

Показатели	Возрастные подгруппы		Отношение средних, %	р-значение (ANOVA)	95% доверительный интервал, %	
					нижняя граница	верхняя граница
AUC_{0-t} norm	2–5 года	6–11 лет	70,82	0,23	39,46	127,25
		12–16 лет	56,61	0,033	33,79	94,93
C_{max} norm	2–5 года	6–11 лет	69,42	0,088	45,38	106,29
		12–16 лет	66,17	0,033	45,48	96,27

(EUCAST), пограничные значения МПК амоксициллина и амоксициллин/клавуланата для *H. influenzae* – 2 мкг/мл [33]. В нашем исследовании максимальная концентрация амоксициллина в плазме достигла уровня ≥ 2 мкг/мл у всех пациентов. Однако при визуальной оценке индивидуальных графиков изменения концентрации амоксициллина у детей разных возрастных групп выявлена тенденция к более высоким значениям максимальной концентрации препарата у детей возраста 6 лет и старше по сравнению с группой детей 2–5 лет. Полученные графические результаты могут косвенно свидетельствовать о наличии взаимосвязи между значениями общего клиренса (л/ч/кг) и возрастом пациентом. Так, за счет повышенного клиренса в раннем возрасте в плазме концентрация препарата в среднем меньше, чем у детей старшего возраста. Имеется риск, что при низких концентрациях препарата в плазме, $T > \text{МПК}$ будет менее 40%. Кроме того, индивидуальные ФК-кривые демонстрируют разные временные периоды превышения МПК у разных пациентов даже внутри возрастной подгруппы. Для решения вопроса о повышении дозы амоксициллина у детей раннего возраста требуются дальнейшие ФК/ФД-исследования. При исследовании ФК амоксициллина/клавуланата у детей с пневмонией и тонзиллофарингитом была показана высокая эффективность препарата, назначенного в дозе 40–45 мг/кг/сут [30, 31]. Повышение дозы амоксициллина до 90 мг/кг/сут в общей педиатрической практике рекомендовано в случае инфицирования микроорганизмами с МПК 4 мкг/мл [32]. На сегодняшний день доступны лекарственные формы препарата амоксициллина/клавулановой кислоты с различным соотношением этих компонентов. В табл. 3 приведены сведения о доступных формах выпуска амоксициллина/клавуланата для детей без МВ с рекомендованными дозами и режимом дозирования в зависимости от возраста и веса пациентов.

У пациентов с МВ описан ускоренный почечный клиренс, поэтому требуется назначение более высоких доз в стратегии оптимизации режима дозирования [13]. В табл. 4 представлены рекомендованные дозы и режимы приема для детей с МВ из специализированных центров различных стран. Таким образом, рекомендуемые дозы амоксициллина и амоксициллина/клавуланата, а также режим дозирования этих препаратов при МВ достаточно различаются в зависимости от географии центров. Учитывая высокую межиндивидуальную вариабельность ФК-показателей, полученную в нашем исследовании, возникает вопрос: всем ли пациентам старше 5 лет необходимы максимально высокие дозы амоксициллина/клавуланата? Необходимо также учитывать высокий риск развития гепатотоксичных реакций при назначении данного препарата, так как у больных МВ в 30% случаев имеет место поражение печени [34]. Поэтому необходимо продолжить исследования для реше-

ния вопроса о необходимости увеличения дозы амоксициллин/клавуланата в группе пациентов возраста до 5 лет. Это может быть обосновано тем, что мы получили достоверно более низкие значения $AUC_{0-t} \text{ norm}$ у детей возраста 2–5 лет по сравнению с подростками 12–16 лет ($p=0,033$). Полученные данные также свидетельствуют о целесообразности назначения препарата трехкратно в течение дня. С учетом особенностей фармакотерапии МВ и ФК амоксициллина у таких пациентов становится очевидным польза проведения терапевтического лекарственного мониторинга для индивидуализации режима дозирования препарата.

Заключение

В работе представлены предварительные результаты исследования оценки влияния возраста на ФК-параметры амоксициллина у пациентов с МВ. Получена высокая межиндивидуальная вариабельность всех изучаемых показателей ФК амоксициллина. Выявлена тенденция к увеличению времени достижения максимальной концентрации препарата в крови с увеличением возраста детей. В группе детей старшего возраста повышение T_{max} может быть связано с приемом таблетированной формы амоксициллина и формированием рефлюксов со стороны пищеварительной трубки на фоне прогрессирования бронхолегочного процесса. В проведенном исследовании при применении метода дисперсионного анализа ANOVA выявлены более низкие средние значения C_{max} и AUC, нормированные на дозу и массу тела пациентов, в группе детей 2–5 лет по сравнению с подростками, что может косвенно свидетельствовать об относительно более высоком в среднем кажущемся общем клиренсе амоксициллина в этой возрастной подгруппе. На основании полученных результатов можно предполагать, что трехкратное введение препарата (каждые 8 ч) для детей 2–5 лет будет более эффективным. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения в последующих исследованиях для выявления факторов, которые оказывают влияние на ФК амоксициллина у детей с МВ, и для выбора оптимальной формы выпуска препарата для приема внутрь, а также оптимизации режимов дозирования.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках частичного финансирования по теме «Персонализированная антибактериальная терапия в педиатрии» № АААА-А18-118081390037-3.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Kondratieva E.I.  0000-0001-6395-0407

Kondakova Yu.A.  0000-0002-1768-845X

Zyryanov S.K.  0000-0002-6348-6867

Bondareva I.B.  0000-0002-8436-8931

Voronkova A.Yu.  0000-0002-8183-7990

Sherman V.D.  0000-0003-2206-1528

Melyanovskaya Yu.L.  0000-0002-8814-5532

Odinayeva N.D.  0000-0001-5214-8072

Dronov I.A.  0000-0002-6304-0355

Литература

1. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 г. С.А. Красовский, А.В. Черняк, А.Ю. Воронкова, Е.Л. Амелина, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева, Т.Е. Гембицкая, ред. М.: ИД «Медпрактика-М», 2018: 64.
2. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз): микробиологическая диагностика хронической респираторной инфекции МКБ 10: E84 Возрастная категория: дети, взрослые ID: Год утверждения: 2018 (пересмотр каждые 3 года).
3. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Координаторы: Е.И. Кондратьева, Н.Ю. Каширская, Н.И. Капранов. М., 2016.
4. *Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, Goossens H.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997–2009). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2011; 66 (Suppl. 6): vi47–vi56. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr454>
5. *Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, Polimeni G.* Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2009; 8 (1): 111–118. DOI: 10.1517/14740330802527984
6. *Gould IM, Harvey G, Golder D, Reid TM, Watt SJ, Friend JA, Douglas JG.* Penetration of amoxicillin/clavulanic acid into bronchial mucosa with different dosing regimens. *Thorax.* 1994; 49 (10): 999–1001. *Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital, 2017.*
7. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic Group. (2002). Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust's Antibiotic Group. Bromley, Kent, UK, 2002. Cystic Fibrosis Trust.
8. *Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, Marshall BC.* Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2014; 35 (S1): s1–s67. PMID: 25025126
9. Cystic fibrosis manual – chw practice guideline schn Policy, Procedure and Guideline Committee CHW Drug Committee Date Effective: 1st April 2015 Review Period: 3 years Team Leader: Respiratory Staff Specialist Area/Dept: Cystic Fibrosis Date of Publishing: 26 April 2015.
10. *Muirhead CA, Sanford JN, McCullar BG, Nolt D, MacDonald KD.* One center's guide to outpatient management of pediatric cystic fibrosis acute pulmonary exacerbation. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics.* 2016; 10: CMPed–S38336.
11. *Drusano GL.* Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nature Reviews Microbiology.* 2004; 2 (4): 289.
12. *Woodnutt G, Berry V.* Two Pharmacodynamic Models for Assessing the Efficacy of Amoxicillin-Clavulanate against Experimental Respiratory Tract Infections Caused by Strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1999; 43 (1): 29–34.
13. *Molloy L, Nichols K.* Infectious Diseases Pharmacotherapy for Children With Cystic Fibrosis. *J. Pediatr. Health Care.* 2015; 29 (6): 565–578. doi: 10.1016/j.pedhc.2015.07.010.
14. Методические рекомендации. Экспертная группа проекта «ЭРА». Современные режимы дозирования пероральных аминопенициллинов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004; 6 (3): 211–302.
15. *Hoppe JE, Wagner BD, Accurso FJ, Zemanick ET, Sagel SD.* Characteristics and outcomes of oral antibiotic treated pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2018; 17 (6): 760–768. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.05.015>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318306209>)]
16. *Hauser B, De Schepper J, Malfoot A, De Wachter E, De Schutter I, Keymolen K, Vandenplas Y.* Gastric emptying and gastro-oesophageal reflux in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2016; 15 (4): 540–547.
17. *Corral JE, Dye CW, Mascarenhas MR, Barkin JS, Salathe M, Moshiree B.* Is gastroparesis found more frequently in patients with cystic fibrosis? A systematic review. *Scientifica.* 2016. Article ID 2918139: 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2016/2918139>.
18. *Collins CE, Francis JL, Thomas P, Henry RL, O'Loughlin EV.* Gastric emptying time is faster in cystic fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 1997; 25 (5): 492–498. PMID: 9360202
19. *Белушов Ю.Б., Гуревич К.Г.* Клиническая фармакокинетика – практика дозирования лекарств. М.: «Литтерра», 2005.
20. *Amin Rostami-Hodjegan, Ikumi Tamai, K. Sandy Pang, et al.* Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. *Biopharm. Drug. Dispos.* 2017; 38 (3): 209–230. Published online 2017 Feb 6. doi: 10.1002/bdd.2052
21. *Xie F, Ding X, Zhang Q-Y.* An update on the role of intestinal cytochrome P450 enzymes in drug disposition. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2016; 6 (5): 374–383. doi:10.1016/j.apsb.2016.07.012.
22. *Susanto M, Benet LZ.* Can the enhanced renal clearance of antibiotics in cystic fibrosis patients be explained by P-glycoprotein transport? *Pharmaceutical Research.* 2002; 19 (4): 457–462.
23. *Anderson GD, Lynn AM.* Optimizing Pediatric Dosing: A Developmental Pharmacologic Approach. *Pharmacotherapy.* 2009; 29 (6): 680–690. doi:10.1592/phco.29.6.680
24. *Hautekeete ML, Horsmans Y, van Waeyenberge C, et al.* HLA association of amoxicillin clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology.* 1999; 117: 1181–1186. [PubMed: 10535882]
25. *O'Donohue J, Oien KA, Donaldson P, Underhill J, Clare M, MacSween RN, Mills PR.* Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut.* 2000; 47: 717–720. [PubMed: 11034591]
26. *Donaldson PT, Daly AK, Henderson J, Graham J, Pirmohamed M, Bernal W, Day CP, Aithal GP.* Human leucocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to co-amoxiclav-induced liver injury. *J. Hepatol.* 2010; 53: 1049–1053. [PubMed: 20800921]
27. *Santos RP, Prestidge CB, Brown ME, Urbanczyk B, Murphey DK, Salvatore CM, Siegel JD.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2009; 44 (2): 148–154.
28. *Schaefer HG, Stass H, Wedgwood J, Hampel B, Fischer C, Kuhlmann J, Schaad UB.* Pharmacokinetics of ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 1996; 40 (1): 29–34.
29. *Batchelor HK, Marriott JF.* Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2015; 79 (3): 395–404. doi:10.1111/bcp.12267.
30. *Tinoco J, Macias M, Huicho L, Levy J, Trujillo H, Lopez P, Pereira M, Maqbool S, Bhutta ZA, Sacy RA, Deacon S.* Clinical and Bacteriologic Efficacy of Amoxicillin b.d. (45 mg/kg/day) Versus Amoxicillin t.d.s (40 mg/kg/day) in Children with Group A b-hemolytic Streptococcal Tonsillopharyngitis. *Journal of Chemotherapy.* 2000; 12 (5): 396–405. DOI: 10.1179/joc.2000.12.5.396
31. *Fonseca W, Hoppu K, Rey LC, Amaral J, Qazi S.* Comparing Pharmacokinetics of Amoxicillin Given Twice or Three Times per Day to Children Older than 3 Months with Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2003; 47 (3): 997–1001. doi:10.1128/AAC.47.3.997-1001.2003.
32. *Kaye CM, Allen A, Perry S, McDonagh M, Davy M, Storm K, Dewit O.* The clinical pharmacokinetics of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate. *Clinical Therapeutics.* 2001; 23 (4): 5780584.
33. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия-2018-03 Соответствуют критериям EUCAST, версия 8.0 <http://www.eucast.org>
34. *Natalia Kobelska-Dubiel, Beata Kliniewicz, Wojciech Cichy.* Liver disease in cystic fibrosis. *Poland Prz. Gastroenterol.* 2014; 9 (3): 136–141. DOI: 10.5114/pg.2014.43574