



Фармакокинетика и фармакодинамика линезолида при лечении бактериальных инфекций у детей разных возрастных групп: что мы знаем сегодня?

Зырянов С. К.^{1,2}, Бондарева И. Б.¹, Пуцман Г. А.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Бактериальные инфекции являются важной причиной заболеваемости и смертности у детей разных возрастных групп, а грамположительная флора играет важную роль в развитии инфекций различной локализации. Линезолид — один из основных антибиотиков, применяемый для терапии этих заболеваний. Фармакокинетика линезолида у детей имеет ряд особенностей, которые нужно учитывать для оптимизации терапии с целью обеспечения её максимальной эффективности и безопасности. Это положение в значительной степени применимо к антибактериальной терапии новорождённых и особенно недоношенных новорождённых.

Цель. Поиск, обзор, анализ и обобщение результатов проведённых фармакокинетических и фармакодинамических (ФК/ФД) исследований линезолида у детей разных возрастных групп.

Материалы и методы. Поиск информации проводился в научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru и базе данных PubMed по сочетаниям ключевых слов: «дети или новорождённые» и «линезолид» и «фармакокинетика или фармакокинетический (ая) или ФК/ФД или популяционный (ая) или модельный (ая) или терапевтический лекарственный мониторинг или ТЛМ», а также «(infant OR newborn OR neonate OR pediatric) AND (linezolid) AND (pharmacokinetic OR PK/PD model (ling) OR population model (ling) OR therapeutic drug monitoring OR TDM)» за период с 01.01.2000 по 31.12.2025. На этапе начального скрининга статьи, описывающие исследования фармакокинетики линезолида в детской популяции пациентов при лечении бактериальных инфекций, отбирались по названию и аннотации, на следующем этапе проводилась полнотекстовая идентификация выбранных статей. В анализ не включались исследования, в описании которых отсутствовали необходимые детали. Систематические обзоры, а также клинические случаи и работы, основанные на анализе данных взрослых пациентов, исключались из дальнейшего рассмотрения.

Результаты. Найденные в ходе анализа исследования показали неоднородные результаты в отношении распределения ФК параметров, ковариат, значимо влияющих на ФК параметры, оптимальных режимов дозирования линезолида для повышения вероятности достижения желаемых ФК/ФД целей. Вероятнее всего, это было связано с высокой ФК вариабельностью линезолида в детских популяциях, а также с маленькими и разнородными выборками пациентов в анализируемых исследованиях.

Заключение. Идентифицированные популяционные ФК/ФД исследования показали, что фармакокинетика линезолида у детей демонстрирует зависимость от возраста, и в разных возрастных группах характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью, поэтому стандартные дозы, даже с учётом ковариат, не для всех пациентов являются оптимальными. Оптимизация дозирования в педиатрической популяции пациентов возможна на основе проведения процедуры терапевтического лекарственного мониторинга и Байесовского ФК/ФД моделирования.

Ключевые слова: педиатрическая популяция; линезолид; фармакокинетика; фармакодинамика; популяционное моделирование; терапевтический лекарственный мониторинг; новорождённые; недоношенные новорождённые; индивидуализация дозирования; антибактериальная терапия

Для цитирования: Зырянов С. К., Бондарева И. Б., Пуцман Г. А. Фармакокинетика и фармакодинамика линезолида при лечении бактериальных инфекций у детей разных возрастных групп: что мы знаем сегодня? *Качественная клиническая практика*. 2026;(2):113–129. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0031>. EDN: GRRZAK.

Поступила: 12.03.2026. В доработанном виде: 16.04.2026. Принята к печати: 22.05.2026. Опубликовано: 30.05.2026.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid treatment of bacterial infections in children of different age groups: what do we know today?

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Irina B. Bondareva¹, Gleb A. Putsman^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Bacterial infections are an important cause of morbidity and mortality in children of different age groups, and Gram-positive flora plays an important role in the development of infections of various localization. Linezolid is one of the main antibiotics used to treat these diseases. Its pharmacokinetics in children have a number of features that need to be considered in order to optimize therapy to ensure its maximum effectiveness and safety. This is very important for newborn population, and especially for premature infants.

Objective. Search, review, analysis and generalization of the results of pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) studies of linezolid in children of different age groups.

Materials and methods. The information was searched in the scientific electronic library eLIBRARY.ru and the PubMed database for combinations of keywords: «дети или новорождённые» и «линезолид» и «фармакокинетика или фармакокинетический (ая) или ФК/ФД или популяционный (ая) или модельный (ая) или терапевтический лекарственный мониторинг или ТЛМ», as well as «(infant OR newborn OR neonate OR pediatric) AND (linezolid) AND (pharmacokinetic OR PK/PD model (ling) OR population model (ling) OR therapeutic drug monitoring OR TDM)» for the period from 01.01.2000 to 31.12.2025. At the initial screening stage, articles describing linezolid pharmacokinetic studies in the pediatric patient population in the treatment of bacterial infections were selected by title and annotation, and at the next stage, full-text identification of selected articles was performed. The analysis did not include studies that lacked the necessary details. Systematic reviews, as well as case reports and studies based on the analysis of adult patient data, were excluded from further consideration.

Results. The studies included into the analysis demonstrated heterogeneous results regarding PK parameter distributions, significant covariates of the PK parameters, optimized dosing regimens to maximize the probability of attaining the desired PK/PD targets. This was most likely due to the high PK variability of linezolid in pediatric populations, as well as the small and heterogeneous patient samples in these studies.

Conclusion. The identified pediatric population PK/PD studies have shown that the pharmacokinetics of linezolid is age-related, and in different age groups is characterized by significant interindividual variability, therefore, standard doses, even taking into account covariates, are not optimal for all patients. Optimization of dosage in the pediatric patient population is possible based on the therapeutic drug monitoring procedure and Bayesian PK/PD modeling.

Keywords: pediatric population; linezolid; pharmacokinetics; pharmacodynamics; population modeling; therapeutic drug monitoring; newborns; premature infants; individualized dosing; antibacterial therapy

For citation: Zyryanov SK, Bondareva IB, Putsman GA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in the treatment of bacterial infections in children of different age groups: what do we know today? *Kachestvennaya klinicheskaya praktika=Good Clinical Practice*. 2026;(2):113–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-GCP-0031>. EDN: GRRZAK.

Received: 12.03.2026. **Revision received:** 16.04.2026. **Accepted:** 22.05.2026. **Published:** 30.05.2026.

Актуальность / Background

Детская смертность была и остаётся одной из важнейших проблем мирового здравоохранения [1, 2], являясь значимой характеристикой демографической ситуации в стране, демонстрирующей особенности национальной системы здравоохранения [3].

Причины смертности детского населения разных возрастных групп различаются, тем не менее, в структуре смертности есть и общее — в ней всегда присутствуют инфекционные заболевания, хотя их доля может варьировать. В частности, в структуре младенческой смертности на первое место выходят,

в основном, эндогенные причины — то есть состояния, возникающие в перинатальном периоде (81,8 %), и врождённые аномалии. Ведущими составляющими этих состояний являются геморрагические нарушения у новорождённого (19,8 %), дистресс-синдром (16,1 %) и бактериальный сепсис (12,8 %). У детей более старшего возраста на первом месте уже экзогенные причины — травмы, отравления и внешние причины, однако инфекционные и паразитарные заболевания, а также болезни органов дыхания играют важную роль [3].

Следует также отметить группу особого внимания неонатологов и педиатров во всём мире — недо-

ношенных новорождённых. Инфекционные заболевания и осложнения играют важную роль в структуре смертности данной группы пациентов — в частности, по данным ВОЗ в 2010 году 64 % смертей детей в возрасте до 5 лет в мире были вызваны инфекционными заболеваниями [4, 5, 6]. В России болезни органов дыхания, в особенности пневмония, занимали 2 место по причинам смертности у детей до 1 года (82,7 на 100 000 родившимся живыми), уступая только врождённым аномалиям [7]. Важную роль также играет бактериальный сепсис новорождённых — 39,4 % [8, 9].

В настоящее время удельный вес популяции недоношенных новорождённых постепенно растёт, благодаря общему повышению доступности медицинской помощи, а также улучшению и развитию современных медицинских технологий выхаживания новорождённых. Кроме того, концепция «поздних родов» приводит к росту доли женщин с хронической патологией [10, 11].

В структуре первичной внебольничной заболеваемости детей 0–14 лет болезни органов дыхания занимают лидирующие позиции, при этом ведущее место в структуре этих заболеваний играет пневмония (74,3 %) [12]. В структуре патогенов ведущую роль занимает *Streptococcus pneumoniae* (41,2–94 %) [12–14], при этом с годами отмечается рост устойчивости штаммов пневмококка к пенициллинам, макролидам и другим антибактериальным препаратам, что требует применения резервных препаратов.

Сепсис является основной нозокомиальной причиной смертности детей всех возрастов. Наибольшая заболеваемость характерна для отделений реанимации и интенсивной терапии, поскольку именно в этих отделениях проводятся наиболее инвазивные процедуры (искусственная вентиляция лёгких, катетеризация), которые всегда сопряжены с высоким риском присоединения нозокомиальной флоры и развитием бактериальных инфекций [15–20]. В зависимости от локализации этиологическая структура сепсиса может изменяться, тем не менее грамположительная флора превалирует при развитии сепсиса вследствие нозокомиальной пневмонии, инфекций кожи и мягких тканей, а также инфекций кровотока (*Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*) [21–23].

Также, грамположительная микрофлора занимает важное место в структуре инфекций, выявляемых у недоношенных новорождённых. Грамположительные патогены являются основными возбудителями сепсиса, как с ранним началом (EOS), так и с поздним (LOS) (по разным источникам от 33,2 % при EOS до 71,6 % при LOS). Наиболее распространены:

Staphylococcus spp. (6,3–77,0 %) [20, 24–27], в особенности — метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) (6,3–20,9 %) [20], и коагулазонегативные стафилококки (CoNS) (до 29,3 %) [20, 24–27]. Чаще всего они являются возбудителями пневмонии — 26–30 % [28, 29], а также менингитов — 26,0–28,5 % [30, 31]

Streptococcus spp. (8,4–18,8 %), в частности стрептококки группы В (8,4–18,8 %) [25, 26]. Чаще всего они являются этиологическим фактором развития менингитов (до 50 %) [32, 33], а также пневмоний, но в меньшей степени — 9–13 % [28, 29]

Enterococcus spp. (5,3–9,5 %) [20, 24–26]. Они играют важную роль в развитии пневмоний (19–33 %) [28, 34], а также инфекций мочевыводящих путей (10–19,6 %) [35–38].

Для эрадикации выделенных возбудителей крайне важно выбрать оптимальный антибактериальный препарат и адекватный режим его дозирования. Для успешной элиминации возбудителя необходимо учитывать особенности фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) у детей, что ещё важнее принимать во внимание при лечении новорождённых и недоношенных новорождённых. Неудовлетворительные исходы инфекционных заболеваний зачастую могут объясняться некорректным выбором режима дозирования антибактериального препарата (АБП), который не позволяет достичь необходимых для эрадикации возбудителя уровней концентрации в плазме и очаге инфекции [39, 40], а точнее говоря, целевых значений ФК/ФД-индексов (показателей), отражающих фармакологическую активность АБП.

Из-за растущей устойчивости патогенов к традиционным антибиотикам, таким как ампициллин, аминогликозиды и цефотаксим, для адекватной терапии часто требуются гликопептиды, например ванкомицин, однако его применение ограничивает высокая нефротоксичность [41–47].

Одним из наиболее широко применяемых АБП узкого спектра действия с высокой активностью против основных представителей грамположительной микрофлоры, в частности, против стафилококков, является линезолид. Согласно общепринятым рекомендациям, режим дозирования для детей до 12 лет составляет 10 мг/кг каждые 8 ч, для подростков 12–17 лет — 600 мг 2 раза в сутки, как и у взрослых пациентов. У недоношенных новорождённых (гестационный возраст (ГВ) <34 недели и постнатальный возраст (ПНВ) <8 дней), ввиду особенностей фармакокинетики, могут быть рекомендованы более длительные интервалы между введениями, чем у детей старшего возраста — до 12 ч [48].

Однако в литературе встречаются исследования, в которых у взрослых пациентов при получении стандартных режимов дозирования по данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) практически у половины пациентов наблюдались концентрации линезолида вне рекомендованного диапазона, при этом более чем у 30 % пациентов отмечался риск зависящих от концентрации гематологических нежелательных явлений из-за превышении экспозиции, и этот риск был особенно выраженным у пациентов со сниженной почечной функцией [49, 50]. В особых популяциях пациентов, в том числе у детей и новорождённых, этот процент был даже выше, что приводило к росту риска как недостаточного, так и избыточного дозирования. Все это говорит о важности оптимизации терапии линезолидом с учётом фармакокинетики и фармакодинамики.

Терапия линезолидом может быть сопряжена с нежелательными явлениями: симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, диарея, рвота), гематотоксичностью (миелосупрессия), а также лактоацидозом [51–56]. Для линезолида известна сильная ассоциация между экспозицией и эффективностью, а также некоторыми видами токсичности, что также свидетельствует в пользу оптимизации дозирования линезолида на основе популяционного ФК/ФД-моделирования.

В период применения линезолида в клинической практике популяционная фармакокинетика линезолида у детей изучалась в нескольких исследованиях, в основном в смешанных возрастных популяциях [57, 58]. При этом крайне ограниченное число ФК/ФД-исследований линезолида было проведено в популяции новорождённых и ещё меньше — в популяции недоношенных новорождённых.

Цель / Objective

Целью нашего исследования был поиск, обзор, анализ и обобщение результатов проведённых ФК/ФД исследований линезолида у детей разных возрастных групп.

Материалы и методы / Materials and methods

Методология поиска: систематический обзор, осуществлялся на основании требований руководства PRISMA для систематических обзоров и метаанализов. После отбора исследований была выполнена выгрузка названий статей в таблицу программы Microsoft Office (США) 2019 г.: Microsoft Excel. После анализа данных были созданы таблицы

в программе Microsoft Office (США) 2019 г.: Microsoft Word. Количественные данные анализировали с помощью средних арифметических, медианных, минимальных и максимальных значений (min-max), стандартного отклонения. Качественные данные описывали с помощью абсолютного и относительного значения (%).

Исследуемые базы данных: научная электронная библиотека eLIBRARY.ru, база данных PubMed.

Период поиска: с 01.01.2000 по 31.12.2025.

Поиск по ключевым словам: поиск информации проводился в научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru и базе данных PubMed по сочетаниям ключевых слов: «дети или новорождённые» и «линезолид» и «фармакокинетика или фармакокинетический (ая) или ФК/ФД или популяционный (ая) или модельный (ая) или терапевтический лекарственный мониторинг или ТЛМ», а также «(infant OR newborn OR neonate OR pediatric) AND (linezolid) AND (pharmacokinetic OR PK/PD model (ling) OR population model (ling) OR therapeutic drug monitoring OR TDM»

Критерии включения:

1. исследуемая популяция: педиатрическая (недоношенные и доношенные новорождённые, а также дети в возрасте до 18 лет);
2. исследуемый препарат: линезолид;
3. исследования, включающие применение линезолида у пациентов с различными бактериальными инфекциями;
4. исследования, содержащие оригинальные ФК исследования линезолида;
5. схема измерений концентраций, режимы дозирования, демографические и клинические характеристики пациентов должны были быть детально описаны;
6. применявшиеся методы интерпретации данных ТЛМ, анализа фармакокинетики, фармакодинамики и/или популяционного ФК/ФД моделирования также должны были быть детально описаны;
7. годы публикаций работ: 2000–2025 гг.

Исследования исключались, если:

1. они представляли собой обзоры одного клинического случая или обзорные статьи;
2. исследования, включающие описания одной и той же популяционной модели;
3. в исследованиях отсутствовали данные о ФК-параметрах линезолида;
4. статьи, включающие терапию туберкулёза;

5. в работе не были представлены демографические и антропометрические данные исследуемой популяции пациентов;
6. работы включали данные взрослой популяции пациентов;
7. исследования были написаны на языке, отличном от русского или английского.

Идентификация данных. Два независимых автора извлекли из подходящих статей следующую информацию:

1. демографические и антропометрические данные (пол, гестационный возраст, постнаталь-

ный возраст, масса тела при рождении, актуальная масса тела);

2. описание ФК-исследований (методика ФК-анализа данных, программное обеспечение и алгоритм оценки ФК-параметров, использованные в исследовании схемы дозирования АБП, полученные в результате ФК-параметры).

Этическое одобрение. Для данного систематического обзора этическое одобрение не требуется.

Идентификация исследований. Блок-схема PRISMA представлена на рис. 1.



Рис. 1. Блок-схема PRISMA
Fig. 1. PRISMA Flow Diagram

Обсуждение результатов / Discussion

ФК/ФД исследования в смешанных популяциях доношенных и недоношенных новорождённых. Информация об основных исследованиях в этой категории представлена в табл. 1. В наиболее раннее ФК-исследование было включено 42 новорождённых, которые были разделены на 4 группы, в зависимости от постнатального (ПНВ, <8 дней vs 8 дней — 12 недель) и гестационного возрастов (ГВ, <34 недель vs ≥ 34 недель). У 16 пациентов ГВ был <34 недель. В ходе исследования было выявлено, что у всех пациентов разным ГВ и ПНВ ≤ 3 месяцев при получении однократной внутривенной дозы линезолида 10 мг/кг фармакокинетика варьирует значительно в первую неделю жизни в зависимости от ПНВ [59]. Было показано, что клиренс линезолида у новорождённых с ПНВ <7 дней в среднем меньше, чем у новорождённых с большим ПНВ. При этом у недоношенных новорождённых (ГВ <34 недель) в первую неделю жизни клиренс был меньше, чем у остальных пациентов. При этом клиренс значительно увеличивался в первую неделю жизни, независимо от ГВ, так, что у новорождённых с ПНВ >7 дней он был в среднем в 3 раза больше, чем у взрослых [59, 60].

В ретроспективном исследовании *Sicard et al.* изучались ФК-данные 16 недоношенных новорождённых (24 концентрации линезолида) со средним значением ПНВ в начале терапии — 3 недели, у 12 пациентов ГВ был меньше 28 недель. Пациенты получали линезолид внутривенно в виде продлённой внутривенной инфузии и перорально: доза 10 мг/кг каждые 8 часов для перорального приёма или 30 мг/кг для внутривенной инфузии. Эту работу можно считать первым ФК/ФД-исследованием линезолида у недоношенных новорождённых на основе данных ТЛМ, хотя и без расчёта популяционной модели и ФК-параметров. Основными ограничениями этого исследования были малый размер выборки и внутривенное/пероральное дозирование линезолида, а также отсутствие количественных оценок ФК-параметров и их вариабельности [61].

В ФК/ФД-исследовании у недоношенных новорождённых *Thibault et al.* ретроспективно изучались данные 26 пациентов (78 концентраций линезолида: медиана 3 (1-7) у пациента), и была разработана однокамерная ФК-модель [55]. Медианные (min-max) значения ПНВ, ГВ и массы тела у включённых в исследование пациентов были 24 дня (8-88), 27 недель (25-36) и 1423 г (810-3256) соответственно. У двадцати трёх пациентов (88 %) ГВ был <34. Медианное значение полученных доз линезолида было 10 мг/кг

(8,1-15) каждые 8 часов у 18 новорождённых (69 %) или каждые 12 часов у 1 пациента (4 %). Семь пациентов (27 %) получали линезолид и каждые 8 ч, и каждые 12 ч из-за корректировки интервала дозирования в ходе ТЛМ. Медиана длительности терапии была 13 дней (2-45). Пробы для измерения концентрации линезолида в ходе процедуры ТЛМ брались минимум после 48 часов терапии в трёх точках: перед очередной дозой, через 0,5 ч и 2–3 ч после окончания инфузии. ФК-данные анализировались на основе популяционного моделирования (однокамерная ФК-модель достаточно хорошо описывала данные). Финальная популяционная ФК-модель линезолида включала ПНВ и массу тела в качестве значимых ковариат для клиренса, а для объёма распределения — только массу тела. Влияние ПНВ, вероятно, отражает процесс созревания печёочной и почечной функции, что принципиально важно для фармакокинетики линезолида. Оценки популяционных значений клиренса линезолида ($0,17 \pm 0,17$ л/ч/кг и $0,16 \pm 0,03$ л/ч/кг у новорождённых с ГВ <34 недель и ≥ 34 недель соответственно) [59]. Нужно иметь в виду, что в исследовании было только 3 пациента с ГВ ≥ 34 недель, поэтому результаты нужно интерпретировать с осторожностью. *Kearns et al.* не включали в исследование клинически нестабильных пациентов с дисфункцией органов [59], и наоборот, такие пациенты включались в исследование *Thibault C.*, поэтому в исследовании могли быть более тяжёлые пациенты. Печёочная дисфункция при тяжёлом заболевании может, вероятно, объяснить более низкие значения клиренса, хотя не было выявлено ассоциации между клиренсом линезолида и значениями АСТ и АЛТ, возможно из-за ограниченного числа имеющихся для анализа измерений этих лабораторных показателей. Другим объяснением для различия значений параметров в среднем может быть то, что *Kearns et al.* изучали ФК линезолида после получения однократной дозы, а в исследовании *Thibault C.* фармакокинетика линезолида была в стационарном состоянии. То, что клиренс линезолида в стационарном состоянии несколько ниже, чем после однократной дозы у здоровых добровольцев, было ранее описано в работе [55]. Была выдвинута гипотеза, что линезолид может ингибировать собственный метаболизм путём ингибирования митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к снижению клиренса с течением времени [62]. Авторы *Thibault C. et al.* предполагали, что отсутствие измерений концентрации в их работе до достижения стационарного состояния могло не позволить наблюдать

Таблица 1
Table 1
Демографические данные и оценки ФК-параметров в исследованиях доношенных и недоношенных новорождённых
Demographic data and estimated PK parameters in studies of term and preterm neonates

Режим дозирования	Число пациентов, п	ПНВ, дни	ГВ, нед.	Масса тела, г	Медиана / средняя длительность терапии, дни	Клиренс линезолида, л/ч/кг	AUC _{0-∞} ¹ , мг*ч/л	Источник
10 мг/кг однократно	9	<8	<34	2780 (min — 740, max — 6200)	Не применимо	0,12±0,06 (min 0,05 — max 0,24)	108,1±50,59 (min 41,38 — max 190,7)	Kearns GL et al. [59]
	7	≥8	<34			0,31±0,07 (min 0,23 — max 0,39)	33,98±8,01 (min 25,78 — max 44,0)	
	11	<8	≥34			0,23±0,12 (min 0,09 — max 0,53)	53,41±25,19 (min 18,98 — max 102,54)	
	15	≥8	≥34			0,31±0,10 (min 0,20 — max 0,59)	33,88±8,54 (min 16,89 — max 49,52)	
	42					0,25±0,12 (min 0,05 — max 0,59)	54,92±39,33 (min 16,89 — max 190,7)	
10 мг/кг 3 раза в сутки	18							
10 мг/кг 2 раза в сутки	1	24 (min — 8, max — 88)	27 (min — 25, max — 36)	1423 (min — 810, max — 3256)	13 (min — 2, max — 45)	0,17±0,17 у пациентов с ГВ <34 недель	AUC ₀₋₂₄ 184,6 (min 110,0 — max 393,5)	Thibault C et al. [55]
10 мг/кг 3 раза в сутки → 10 мг/кг 2 раза в сутки	7					0,16±0,03 у пациентов с ГВ >34 недель		
10 мг/кг 3 раза в сутки перорально или 30 мг/кг/сут — внутривенная инфузия	12 3 1 16	20,9±11,7	<28 нед. 28–32 32–36	<1000–11 1001–1500–4 1501–2500–1	7,6±3,1	Нет данных	Нет данных	Sicard M et al. [61]

Примечание: ¹ AUC — площадь под фармакокинетической кривой плазменная концентрация — время.
Note: ¹ AUC — area under the plasma concentration — time pharmacokinetic curve.

этот феномен. Объём распределения был больше у пациентов с ГВ <34 недели, как и ожидалось, из-за различий между общим количеством воды в организме и массой тела у недоношенных и крайне недоношенных детей. Оценки объёма распределения были на верхней границе ранее опубликованных значений ($0,99 \pm 0,17$ л/кг и $0,72 \pm 0,03$ л/кг по сравнению с $0,87 \pm 0,13$ л/кг и $0,65 \pm 0,21$ л/кг у пациентов с ГВ <34 недели и 34 недели соответственно) [59].

В проспективном ФК/ФД-исследовании линезолида [63] в популяции недоношенных новорождённых было включено 54 пациента (ПНВ = медиана 24 дня (8–88 дней)), получавших стандартный режим дозирования. Было измерено 84 концентрации линезолида в стационарном распределении после 4 поддерживающих доз: остаточные концентрации и концентрации в интервале дозирования. У каждого пациента было измерено 1–2 концентрации, хотя бы одна из которых — остаточная. В исследовании использовалась однокамерная ФК-модель с линейным выведением препарата первого порядка. Среди ковариат площадь поверхности тела (BSA) была выбрана как наиболее значимая для клиренса (CL) и объёма распределения (V). Было показано, что у недоношенных новорождённых BSA может рассматриваться как основная ковариата, влияющая на общий клиренс линезолида, возможно, из-за процесса развития органов и систем, особенно почек [86].

ФК/ФД исследования в популяциях доношенных новорождённых и более взрослых детей. Основные исследования в этой категории представлены в табл. 2. Популяционная ФК/ФД-модель линезолида, включавшая детей от 0 до 12 лет (масса тела от 2,1 до 46 кг), была представлена в работе *Li et al.* [64]. У 91 включенного в исследование пациента была нормальная почечная функция (СКФ ≥ 90 мл/мин $\cdot$ 1,73 м²), 17 пациентов были со сниженной почечной функцией (СКФ 60 — <90 мл/мин $\cdot$ 1,73 м²), и 4 пациента с почечной недостаточностью средней тяжести (СКФ 30 — <60 мл/мин $\cdot$ 1,73 м²). Пациенты получали терапию линезолидом как минимум три дня, режим дозирования — внутривенная однократная инфузия 10 мг/кг каждые 8 часов. Всего в ФК анализ были включены 135 концентраций линезолида: 47 были остаточными концентрациями, 5 — пиковые через 0,5 часов после окончания инфузии, остальные 83 пробы брались во временных точках между $C_{\max}$ и C_{troughs} . В этом исследовании масса тела и СКФ оказались значимыми ковариатами для клиренса линезолида. В исследовании среднее значение клиренса линезолида было оценено как 0,13 л/ч/кг, что согласуется с оценками другого ФК/ФД исследования

у детей, в котором было представлено среднее значение клиренса 0,152 л/ч/кг, оценённое у 14 пациентов в возрасте от 2 до 11 лет [65].

В другое ФК/ФД-исследование [66] было включено 15 пациентов в возрасте 0–13 лет (у 3 пациентов ПНВ был не более 3 месяцев), получавших линезолид перорально и/или с помощью внутривенной инфузии, обычно назначаемый режим дозирования был 10 мг/кг три раза в сутки. Все дальнейшие корректировки режима дозирования делались в соответствии с решением лечащего врача. Анализ проводился на основе 92 измерений общей концентрации линезолида и 70 измерений его свободной концентрации. Как и в предыдущих исследованиях фармакокинетики линезолида у детей, клиренс зависел от возраста пациента, и ПНВ оказался значимой ковариатой. Это согласуется с результатами работы *Thibault et al.* [55]. Авторы [66] в ФК-модель включали ПНВ в форме, моделирующей процесс развития (Hill-модель). Полученные оценки параметров этой модели свидетельствуют, что клиренс значимо увеличивается с увеличением ПНВ, а наблюдаемая выраженная вариабельность значений CL должна учитываться при дозировании линезолида. Масса тела использовалась в модели для аллометрического масштабирования CL и V. Средние значения для времени полувыведения линезолида в исследовании у пациента с массой тела 9,9 кг и возрастом 24 месяца (медианные значения в исследовании) были оценены как 3 часа. Это значение не противоречит оценкам, полученных в других педиатрических ФК исследованиях линезолида (1,8–2,9 ч) [60, 64, 67]. Риск тромбоцитопении, связанной с терапией линезолидом (в исследовании она наблюдалась у трёх пациентов) был оценён как 21,4 %. У этих пациентов среднее значение остаточной концентрации было 19,8 мг/л, что значительно выше, чем у пациентов без: 6,84 мг/л. А значит, корректировка дозирования на основе измерений концентрации линезолида может быть рекомендована для повышения безопасности терапии. Хотя в исследовании корректировка режима дозирования с учётом ковариат пациента — массы тела и процесса созревания (на основе ПНВ) выполнялась, а случаи тромбоцитопении в исследовании наблюдались и возникали на высоких остаточных концентрациях линезолида, можно сделать вывод, что корректировка режима дозирования на основе ТЛМ может быть рекомендована для оптимизации терапии линезолидом у детей.

Только свободная фракция препарата создаёт клинический ответ и побочные эффекты, при этом крайне редко в ФК-исследованиях линезолида у де-

тей измерялась свободная концентрация препарата в крови. Финальная оценка доли связывания с белками в исследовании [66] была оценена как 18,9 %, и значительная межиндивидуальная вариабельность этого показателя в исследовании не наблюдалась. Полученные результаты согласуются с результатами исследований взрослых пациентов [68, 69], и авторы делают вывод, что нет необходимости измерять свободную фракцию линезолида в клинической практике для рутинного проведения процедуры ТЛМ. Хотя это положение нуждается в дальнейшем изучении, особенно у пациентов с потенциальным клинически значимым изменением процесса связывания.

Ещё одна ФК/ФД-модель у детей (63 пациента) с тяжёлыми инфекциями, находящихся в критическом состоянии, возраст 0,10–15,30 лет и массой тела 4,2–70,0 кг (из них 14 пациентов в возрасте до 1 года) была представлена в статье [70]. Линезолид вводился внутривенно в течение 1–2 часов в дозе 10 мг/кг три раза в день пациентам <12 лет и 600 мг два раза в день пациентам 12–18 лет. Четыре пробы крови после достижения стационарного распределения брались у каждого пациента: остаточная и пиковая концентрации, а также две пробы в разных промежуточных временных точках. Двухкамерная модель с линейной элиминацией первого порядка использовалась для описания ФК-данных. В качестве значимых ковариат для клиренса были определены масса тела и АСТ. В исследовании у пациентов со значениями АСТ >40 Ед/л были гораздо большие значения AUC, чем у пациентов с АСТ ≤ 40 Ед/л (205,45 vs 159,96, $p < 0,05$). Межиндивидуальная вариабельность для клиренса линезолида была оценена как 52–53 %.

В ФК/ФД-исследовании *Tian et al.* [71] было включено 80 пациентов, медиана возраста = 3,3 года (5–95-ый процентиль = 0,1–12,6 лет), 157 концентраций линезолида после установления стационарного распределения в организме (медиана = 2 измерения на пациента) использовались для ФК/ФД моделирования. Терапия линезолидом проводилась с помощью внутривенной инфузии в стандартной дозе 10 мг/кг с интервалом дозирования 8 часов для детей моложе 12 лет и 600 мг с интервалом дозирования 12 часов для детей 12 лет и старше. На основе линейной однокамерной модели масса тела и скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривались как статистически значимые ковариаты для клиренса линезолида. В этом исследовании медиана оценки скорости клубочковой фильтрации СКФ была 190,1 мл/мин/1,73 м², то есть, у большинства включённых в исследование пациентов было состояние увеличенного почечного клиренса (augmented renal

clearance; ARC, СКФ >130 мл/мин/1,73 м²). Значения общего клиренса линезолида были распределены в диапазоне 0,13–0,171 л/ч/кг, а кажущегося объёма распределения — 0,42–0,92 л/кг. Средние значения клиренса и объёма распределения 0,15±0,06 л/ч/кг и 0,77±0,50 л/кг соответственно согласуются с результатами других ФК/ФД исследований линезолида в детской популяции [64, 67].

В большинстве ФК/ФД-исследований линезолида в детской популяции пациентов в качестве структурной модели использовалась традиционная линейная однокамерная модель. Выбор наиболее простой традиционной ФК-модели может быть связан с тем, что в большинстве этих исследований использовались достаточно редкие измерения ТЛМ. Наблюдавшиеся различия в оценках популяционных значений ФК-параметров могут, в большой степени, объясняться различиями в изучаемых популяциях пациентов, включая различия в возрасте, тяжести заболевания, почечной и печёночной функции, а также различиями в дизайне самих исследований, включая схему измерения концентраций.

Если попытаться обобщить представленные в литературе результаты, можно сказать, что фармакокинетика линезолида в детской популяции демонстрирует зависимость от возраста. Так, у детей моложе 12 лет клиренс линезолида в среднем быстрее и время полувыведения в среднем короче по сравнению со взрослыми пациентами. Хотя у новорождённых в первые дни после рождения значения клиренса линезолида в среднем похожи на значения у взрослых пациентов, в первую неделю жизни значения клиренса растут достаточно быстро, и увеличиваются примерно в 2–3 раза к концу первой недели жизни. В дальнейшем клиренс линезолида снижается, достигая у подростков уровней, характерных для взрослых пациентов [72]. Авторы работы [66] показали, что постнатальный возраст ассоциируется с клиренсом линезолида. Это соответствует результатам прошлых исследований, показавших значительную вариабельность фармакокинетики линезолида во время первой недели жизни. В среднем клиренс линезолида, наблюдавшийся у 7-дневных детей, был ниже, чем у старших детей. Клиренс продолжал расти в первые 2–3 месяца жизни [60]. Учёт развития органов и систем организма у пациентов детской популяции очень важен для оптимального дозирования [72].

Однако в исследовании, на основании которого был разработан рекомендованный режим дозирования для новорождённых [59], только 9 пациентов были недоношенными новорождёнными с ГВ

Таблица 2

Демографические данные и оценки ФК-параметров в исследованиях, включающих новорождённых и/или детей старшего возраста

Table 2

Demographic data and estimated PK parameters in studies involving neonates and/or older children

Режим дозирования	Количество пациентов, n	Возраст, лет	Масса тела, кг	Клиренс линезолида, л/ч/кг	C_{min}^1 , мг/л	AUC ₀₋₂₄ , мг*ч/л	Источник
10 мг/кг каждые 8 часов	112	2,9±3,4	13,9±10,2	0,13	Нет данных	Нет данных	Li et al. [64].
10 мг/кг каждые 8 часов	14	4,9±2,8 2–11 лет	19,0±9,5	0,152±0,74	2,57 (min 1,33 — max 5,12)	240,35 (min 174,04 — max 394,74)	Cojutti P et al. [65]
600 мг каждые 12 часов	9	14,9±1,3 12–18 лет	57,2±18,5	0,067±0,04	2,90 (min 1,36 — max 4,16)	298,68 (min 203,50 — max 654,97)	
10 мг/кг каждые 8 часов	15	0–13 (3 пациента с ПНВ <3 месяца)	9,9±3,0	0,523	Нет данных	Нет данных	Ogami C., et al. [66]
10 мг/кг каждые 8 часов	57	5,21±4,22	22,28±15,00	2,34 л/ч	Нет данных	Нет данных	Yang M et al. [70]
600 мг x 2 раза в сутки	6						
10 мг/кг каждые 8 часов	80	3,3 (min 0,1 — max 12,6)	12,5 (min 5,3 — max 45,9)	0,13–0,171	Минимальное значение = 0,25 У 14,9 % (10/67) пациентов был превышен предел безопасности для $C_{min} = 7$ мг/л	Нет данных	Tian X et al. [71]
600 мг x 2 раза в сутки							
120 мг x 3 раза в сутки		3	12,3				
200 мг x 3 раза в сутки	5	4; 6	19,0; 20,7				
220 мг x 3 раза в сутки		8	22,3				
600 мг x 2 раза в сутки		11	63,3	0,646±0,239	3,4±1,6	175,1±41,6	Matsumoto K et al. [67]

Примечание: $^1 C_{min}$ — минимальная (остаточная) концентрация препарата в плазме крови.
Note: $^1 C_{min}$ is the minimum (trough) concentration of the drug in the blood plasma.

<34 недель с ПНВ <7 дней. Дозирование линезолида у новорождённых, рекомендованное в инструкции, для ПНВ >7 дней вообще не учитывает гестационный возраст. Поэтому можно сказать, что рекомендованный режим дозирования не учитывает особенности фармакокинетики линезолида и её возрастные изменения у новорождённых в зависимости от ГВ и ПНВ у пациентов в возрасте >7 дней. У детей разных возрастов происходят физиологические изменения, которые могут значительно влиять на фармакокинетические процессы в организме. Это делает практически невозможным экстраполировать режимы дозирования, оценённые для взрослых пациентов или для детей старшего возраста на детей младшего возраста, тем более на новорождённых пациентов.

Авторы исследования [73] для недоношенных новорождённых на основе моделирования предложили следующую схему дозирования на основе BSA пациента — значимой ковариаты для клиренса и объёма распределения линезолида в исследовании: 6 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,11 м², 7 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,13 м² и 9 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,15 м² при МПК ≤1 мг/л, 7 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,11 м², 8 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,13 м² и 10 мг/кг каждые 8 часов для BSA = 0,15 м² при МПК = 2 мг/л.

В работах [73, 74] оценённое значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривалось в качестве значимой ковариаты клиренса линезолида. Клиренс линезолида был выше у пациентов с повышенным клиренсом креатинина (ARC) (СКФ >130 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с пациентами с нормальной почечной функцией (90 ≤ СКФ ≤ 130 мл/мин/1,73 м²) в работе [74], что похоже на выводы, сделанные для взрослой популяции. В работе [73] было показано, что показатель АСТ может рассматриваться как ковариата для общего клиренса линезолида, что отражает роль печёночного метаболизма в элиминации линезолида. Авторы работы предлагали учитывать уровень АСТ при выборе режима дозирования линезолида: доза 10 мг/кг каждые 12 часов для детей моложе 12 лет и 600 мг каждые 48 часов для детей 12–18 лет с АСТ >200 Ед/л при МПК = 1 мг/л.

Наблюдающиеся в популяционных ФК/ФД-исследованиях линезолида противоречивые результаты, в том числе в отношении оптимизированных режимов дозирования, вероятно, связаны с высокой вариабельностью клиренса линезолида в детских популяциях [57]. Кроме того, большинство таких исследований основано на очень маленьких выборках

пациентов. Это тоже может быть причиной того, что в разных исследованиях разные ковариаты для основных ФК-параметров линезолида оказываются статистически значимыми, а затем участвуют в разработке оптимальных режимов дозирования. Представляемые в работах распределения нежелательных явлений на фоне терапии линезолидом тоже различаются, что также может быть связано с маленькими и разнородными выборками пациентов в проведённых исследованиях.

Целевые диапазоны ФК/ФД-индексов для терапии линезолидом в педиатрической популяции. Антибактериальная активность линезолида наилучшим образом может характеризоваться двумя ФК/ФД-показателями: площадь под фармакокинетической кривой в течение суток при стационарном распределении, делённая на МПК ($AUC_{0-24}/МПК$), обычно для оптимизации эффективности у взрослых пациентов в диапазоне ≥ 80–120, и процент времени за сутки превышения концентрацией препарата уровня МПК (%T>МПК), обычно 85–100 % [75–78].

Целевые диапазоны ФК/ФД показателей для эффективности и безопасности терапии в детской популяции и популяции новорождённых пока не были строго обоснованы. В работе Rao *et al.* [79] было сделано предположение, что значения показателя $AUC_{0-24}/МПК$ в нижнем диапазоне для взрослых пациентов 80–100 могут использоваться как подходящая цель для терапии линезолидом у детей, поскольку у детей клиренс линезолида, в среднем, значительно быстрее, чем у взрослых. В работе [55] в качестве целевых диапазонов для эффективности и безопасности у недоношенных новорождённых были выбраны $AUC_{0-24}/MIC >80$ и $AUC_{0-24} <300$ соответственно. В большом числе исследований сообщалось линейное соотношение между остаточными концентрациями линезолида и AUC_{0-24} [79]. С учётом клинических и этических сложностей получения нескольких проб крови для надёжной оценки показателя $AUC_{0-24}/МПК$ или %T>МПК, измерение только остаточной концентрации и интерпретация с учётом МПК могут быть практическим индикатором терапевтической эффективности и безопасности терапии линезолидом. Измерение остаточных концентраций является довольно простым и часто используемым методом мониторинга токсичности линезолида. В различных исследованиях предлагались следующие целевые диапазоны остаточных концентраций: 2–8 мг/л, 3,6–8,2 мг/л или 2–7 мг/л [79]. Эксперты рекомендовали поддерживать остаточные концентрации в диапазоне 2–8 мг/л и у детей, и у взрослых

пациентов [63]. В исследовании [73] для проведения моделирования использовались следующие целевые диапазоны: 2–8 мг/л для остаточных концентраций линезолида и 80–300 мг*ч/л для AUC_{0-24} .

В ФК/ФД-исследовании *Tian et al.* [71] в качестве основного ФК/ФД-индекса для эффективности использовалось отношение $AUC_{0-24}/МПК \geq 80$, а пороговое значение для безопасности — превышение остаточной концентрацией уровня $C_{min} = 7$ мг/л.

Целевые диапазоны ФК/ФД-показателей могут использоваться в рамках популяционного моделирования для оценки характеристики режимов дозирования АБП — вероятности достижения целевого уровня (РТА) у пациентов изучаемой популяции. В предположении уровня МПК показатель РТА может быть оценён по данным о получении определённого режима дозирования пациентами или по результатам симуляционного исследования (в последнем случае как доля виртуальных «пациентов», у которых целевые значения ФК/ФД-индексов были «достигнуты» по результатам моделирования). При значении РТА ≥ 90 % режим дозирования АБП может считаться приемлемым.

Оценка возможности режимов дозирования линезолида достигать рекомендованные терапевтические цели в детской популяции пациентов. В основном в рассмотренных ФК/ФД-исследованиях пациенты для лечения бактериальных инфекций получали рекомендованный внутривенный режим дозирования линезолида: в дозе 10 мг/кг трижды в сутки для детей моложе 12 лет и в дозе 600 мг дважды в сутки для детей 12 лет и старше. В соответствии с рекомендациями в ФК/ФД-исследовании *Duan et al.* [73] в популяции недоношенных новорождённых пациенты получали режим дозирования: 10 мг/кг дважды в сутки при ГВ < 34 недель и ПНВ < 7 дней, а также 10 мг/кг трижды в сутки при ГВ ≥ 34 недель и при ГВ < 34 недель с ПНВ > 7 дней.

В работе *Li et al.* для детей от 0 до 12 лет на основе полученных оценок ФК-параметров был оценён риск недостаточного дозирования при получении режима дозирования линезолида 10 мг/кг каждые 8 часов для лечения инфекций с МПК ≥ 2 мг/л. По данным работы, при получении этого режима дозирования только у 81,70 и 35,81 % пациентов (РТА) достигался рекомендованный уровень ФК/ФД-показателя $AUC_{0-24}/МПК \geq 80$ против патогенов с МПК = 2 мг/л и 4 мг/л соответственно, что говорит о необходимости повышения дозы. Авторы предлагали увеличить дозы до 15–20 мг/кг каждые 8 часов в этой популяции пациентов при МПК ≥ 2 мг/л. Вывод о риске субоптимального дозирования на основе рекомендованного

режима дозирования линезолида согласуется с результатами другого ФК/ФД-исследования линезолида у детей [65]. В этом исследовании проводился ретроспективный ФК-анализ данных ТЛМ, и было показано, что рекомендованное дозирование оказалось субоптимальным (C_{trough} ниже рекомендованного диапазона) у половины пациентов в возрасте от 2 до 11 лет, и что более высокие дозы могут потребоваться им в присутствии бактерий с МПК выше 1 мг/л. Повышение дозы до 15 мг/кг каждые 8 часов может потребоваться для МПК = 2 мг/л. Для рекомендованного режима дозирования показатель РТА ≥ 90 % для $AUC/МПК > 100$ достигается только при уровне МПК ≤ 1 мг/л. Никакой из изучаемых в работе режимов дозирования линезолида не гарантирует приемлемое значение РТА при МПК = 4 мг/л.

Авторы работы [65] делают вывод, что использование ТЛМ может помочь в оптимизации дозирования линезолида, особенно для лечения инфекций, вызванных патогенами с промежуточной чувствительностью к линезолиду и/или для пациентов, получающих сопутствующую терапию такими препаратами, как ингибиторы протонной помпы, дексаметазон, фенobarбитал и амиодарон, значительно влияющими на концентрации линезолида в плазме. ТЛМ может также помочь избежать токсических уровней концентрации линезолида, что особенно важно в ходе длительно проводимой терапии, а значит, снизить частоту наиболее известного зависящего от дозы гематологического нежелательного явления — тромбоцитопении.

Авторы работы [55] продемонстрировали, что дозы линезолида до 12 мг/кг каждые 8 часов могут потребоваться в популяции недоношенных новорождённых для достижения показателя РТА ≥ 90 % при МПК = 2 мг/л.

В исследовании [70] в детской популяции пациентов, находящихся в критическом состоянии, на основе полученных в ходе ФК/ФД-моделирования оценок ФК-параметров более высокие дозы до 15 мг/кг каждые 6 ч были рассчитаны как оптимальные при патогенах с МПК = 2 мг/л для достижения цели $AUC/МПК > 80$. Никакой режим дозирования не был предложен авторами для уровня МПК = 4 мг/л.

По результатам работы [74] стандартный режим дозирования у детей не требует корректировки и для МПК = 2 мг/л. Для детей моложе 12 лет в случае патогенов с МПК = 4 мг/л только режим дозирования 600 мг каждые 12 часов может позволить достичь приемлемого уровня РТА = 90,5 %. Однако такое повышение дозы приводит к возрастанию риска превышения концентрацией препарата порога безопас-

ности (до 48,6 %). Поэтому в данном случае для оптимизации терапии линезолидом нужно попытаться достичь баланса между эффективностью и безопасностью. Для детей в возрасте 12 лет и старше в случае МПК = 4 мг/л для стандартного режима дозирования 600 мг каждые 12 часов РТА = 0,0 %. Увеличение дозы до 900 мг каждые 12 часов или 600 мг каждые 8 часов позволяет достичь РТА = 83,3 % при МПК = 4 с низкой вероятностью превысить порог безопасности (остаточная концентрация = 7 мг/л).

Таким образом, можно сделать вывод, что режимы дозирования, которые в разных исследованиях в детской популяции считаются оптимальными, несколько различаются в связи с различиями между ФК/ФД-исследованиями и внешняя валидация требуется для каждого такого режима, чтобы рекомендовать его к использованию в реальной клинической практике с учётом особенностей популяции.

Заключение / Conclusion

Рассмотренные ФК/ФД исследования линезолида демонстрируют, что фармакокинетика линезолида во всех возрастных группах детской популяции характеризуется значительной межиндивидуальной вариабельностью поэтому разрабатываемые стандартные режимы дозирования на основе этих исследований не для всех пациентов являются оптимальными [49, 80–86]. В представленных популяционных исследованиях линезолида у детей межиндивидуальная вариабельность ФК-параметров достигала 53 % для общего клиренса и 82 % для кажущегося объёма распределения. Остаточная необъяснённая финальной популяционной моделью ФК-вариабельность также была значительная и доходила до 60 %.

Такая выраженная вариабельность создаёт риск как недостаточного, так и избыточного дозирования при использовании стандартных схем, даже скорректированных на ковариаты, у пациентов детской популяции. Сами предложенные в разных исследованиях схемы дозирования линезолида отличаются в связи с различиями между ФК/ФД-исследованиями и крайне ограниченными размерами выборок.

Всё это свидетельствует в пользу персонализации дозирования линезолида на основе данных ТЛМ в детской популяции пациентов. Это особенно важно для особых групп пациентов в частности, новорождённых и недоношенных новорождённых, а также пациентов с нарушением почечной функции, увеличенным почечным клиренсом, печёночной дисфункцией, пациентов, находящихся в критическом состоянии, а также в случае предполагаемых или оцененных значений МПК возбудителя 2 мг/л и выше.

Использование программного обеспечения для Байесовского подхода и популяционного моделирования позволит проводить индивидуализацию терапии на основе редких измерений ТЛМ реальной клинической практики, начать мониторинг концентраций и коррекцию терапии, не дожидаясь достижения стационарного распределения, а также проводить расчёт ФК/ФД-индексов для оценки достижения терапевтической цели по данным ТЛМ. Следует отметить, что в отечественных стационарах ТЛМ ещё не стал рутинной процедурой, ввиду сложностей обучения персонала, дороговизны оборудования, а также отсутствия чётких клинических рекомендаций. Тем не менее, крупные центры постепенно внедряют в практику проведение процедур ТЛМ, что позволяет более эффективно и безопасно назначать терапию пациентам особых возрастных групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the research and preparation of the manuscript, read and approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, including proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы»; главный внештатный специалист ДЗМ по клиническим исследованиям; врач-клинический фармаколог ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

РИНЦ SPIN-code: 2725-9981

Бондарева Ирина Борисовна — д. б. н., кафедра о общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

e-mail: i_bondareva@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-8436-8931

РИНЦ SPIN-код: 1631-3470

Пуцман Глеб Александрович — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация; врач-клинический фармаколог ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 24 ДЗМ»

Автор, ответственный за переписку

e-mail: PutsmanGA@zdrav.mos.ru

ORCID ID: 0000-0003-1286-9195

РИНЦ SPIN-код: 2465-8841

Financing

The study had no sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey K. Zyryanov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; chief non-staff specialist in clinical research of Moscow Healthcare Department; clinical pharmacologist of City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Department of Health, Moscow, Russian Federation

e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

RSCI SPIN-code: 2725-9981

Irina B. Bondareva — Dr. Sci. (Bio.), department of General and Clinical Pharmacology of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

e-mail: i_bondareva@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-8436-8931

RSCI SPIN-code: 1631-3470

Gleb A. Putsman — graduate student of department of General and Clinical Pharmacology of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation; clinical pharmacologist of City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Department of Health
Corresponding author

e-mail: PutsmanGA@zdrav.mos.ru

ORCID ID: 0000-0003-1286-9195

RSCI SPIN-code: 2465-8841

Список литературы / References

1. Dattani S, Spooner F, Ritchie H, et al. Child and Infant Mortality. *Our World in Data*. Available from: <https://ourworldindata.org/child-mortality>. [Accessed 20 January 2026]
2. From cradle to cane: WHO's new European Health Report warns of life-long health crises across the Region. Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/25-02-2025-from-cradle-to-cane--who-s-new-european-health-report-warns-of-lifelong-health-crises-across-the-region>. [Accessed 20 January 2026]
3. Баранов АА, Альбицкий ВЮ, Намазова-Баранова ЛС. Смертность детского населения в России: состояние, проблемы и задачи профилактики. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(2):96-106. [Baranov AA, Albitskiy VYu, Namazova-Baranova LS. Child Mortality In Russia: Situation, Challenges and Prevention Aims. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2020; 19 (2): 96-106. (In Russ.)] doi:10.15690/vsp.v19i2.2102
4. Liu L, Johnson H, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151–61. doi:10.1016/S0140-6736(12)60560-1.
5. Howson CP, Kinney MV, McDougall L et al. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reprod Health*. 2013;10(S1):S1. doi:10.1186/1742-4755-10-s1-s1
6. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *American Journal of Perinatology*. 2016 Feb; 33 (3): 318-328. doi:10.1055/s-0035-1571202.
7. Соколовская ТА, Ступак ВС, Меньшикова ЛИ, Постоев ВА. Заболеваемость и причины смертности у недоношенных и доношенных новорожденных детей в Российской Федерации. *Экология человека*. 2021;28(5):20-28. doi: 10.33396/1728-0869-2021-5-20-27 [Sokolovskaya TA, Stupak VS, Menshikova LI, Postoev VA. Morbidity and causes of mortality among preterm and term newborns in the Russian Federation. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2021; 28(5):20-28.].
8. Суханова ЛП, Скляр МС. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2007;4(4):2. [Sukhanova LP, Sklyar MS. Infant and perinatal mortality in Russia: tendensies, structure, risk factors. *Social aspects of public health*. 2007;4(4):2 (In Russ.)].
9. Butranova OI, Ushkalova EA, Zyryanov SK et al. Developmental Pharmacokinetics of Antibiotics Used in Neonatal ICU: Focus on Preterm Infants. *Biomedicines*. 2023;11:940. DOI: 10.3390/biomedicines11030940.
10. Архангельский В.Н., Калачикова О.Н. Возраст матери при рождении первого ребенка: динамика, региональные различия, детер-

- минация. Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2020;13(5):200–217. DOI: 10.15838/esc.2020.5.71.12 [Arkhangelskiy VN, Kalachikova ON. Maternal age at first birth: dynamics, regional differences, determination. *Economic and social changes - facts trends forecast*. 2020;13(5):200–217. (In Russ.)] DOI: 10.15838/esc.2020.5.71.12.
11. Web Annexes. In: WHO recommendations for care of the preterm or low-birthweight infant. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058262> [Accessed 15 December 2025]
12. Царькова СА, Кузнецов ПВ, Купреева НГ. Пневмонии у детей: старые проблемы и новые возможности. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(1):12–16. [Tsarkova SA, Kuznetsov PV, Kupreeva NG. Pneumonia in children: old challenges and new opportunities. *Pediatric pharmacology*. 2011;8(1):12–16 (In Russ.)].
13. Чаванина СА, Богомолов ИК. Внебольничная пневмония у детей: современное состояние проблемы. *Забайкальский медицинский вестник*. 2013;1:184–192. [Chavanina SA, Bogomolova IK. Out-patient pneumonia in children: modern state of the problem. *Zabkalsky medical Bulletin*. 2013;1:184–192. (In Russ.)].
14. Катосова ЛК, Спичак ТВ, Ким СС и др. Этиологическая диагностика острых пневмоний у детей. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2009;2:27–31. [Katosova LK, Spichak TV, Kim SS et al. Etiological diagnostics of the acute pneumonia in children. *Questions of diagnostic in pediatrics*. 2009;2:27–31. (In Russ.)].
15. Шеожева АВ, Сергеев В.И., Маркович Н.И. Эндогенные и экзогенные факторы риска инфицирования недоношенных новорожденных возбудителями гнойно-септических инфекций. *Пермский медицинский журнал*. 2023;40(4):16–22. [Sheozheva AV, Sergeev V. I., Markovich N. I. Endogenous and exogenous risk factors for infection of premature newborns with pathogens of purulent-septic infections. *Perm Medical Journal*. 2023;40(4):16–22. (In Russ.)] DOI: 10.17816/pmj40416-22.
16. Володин НН и др. Неонатология: национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с [Volodin NN et al. Neonatology: National Guidelines. GEOTAR-Media, 2007. 848 p (In Russ.)]
17. Cohen R, Romain O, Tazuin M, et al. Neonatal bacterial infections: Diagnosis, bacterial epidemiology and antibiotic treatment. *Infectious Diseases Now*. 2023 Nov; 53 (8S): 104793. doi:10.1016/j.idnow.2023.104793.
18. Cortese F, Scicchitano P, Gesualdo M, et al. Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatric Neonatology*. 2016 Aug; 57 (4): 265–273. doi:10.1016/j.pedneo.2015.09.007.
19. Aranda JV, Cataldi L, Fanos V. Clinical pharmacology of antimicrobials for urinary tract infections in newborns and young infants. *Journal of Chemotherapy*. 2006 May; 14–15. doi:10.1080/1120009x.2006.11782421.
20. Flannery DD, Edwards EM, Coggins SA, et al. Late-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2022 Dec 1;150(6):e2022058813. doi: 10.1542/peds.2022-058813.
21. Краснов МВ, Краснов ВМ. Сепсис у детей раннего возраста: современные критерии диагноза и принципы лечения. *Практическая медицина*. 2010;1(40):28–39. [Krasnov MV, Krasnov VM. Sepsis at children of early age: modern criteria of the diagnosis and principles of treatment. *Practical medicine*. 2010;1(40):28–39. (In Russ.)].
22. Сергиенко ЕН, Романова ОН. Микробиологическая характеристика сепсиса у детей. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2022;11(1):80–87. [Serhiyenko EN, Romanova ON. Microbiological characteristics of sepsis in children. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya*. 2022;11(1):80–87. (In Russ.)] doi:10.34883/PI.2022.11.1.026.
23. Хубиева ЭР, Хубиева ДР. Сепсис у детей. Инновационный потенциал развития науки в современном мире: достижения и инновации. Сборник научных статей по материалам XIII Международной научно-практической конференции, Уфа, 12 декабря 2023 года. С. 162–164. [Khubieva ER, Khubieva DR. Sepsis in Children. *Innovative Potential for the Development of Science in the Modern World: Achievements and Innovations: Collection of Scientific Articles Based on the Materials of the XIII International Scientific and Practical Conference, Ufa, December 12, 2023*. Pp. 162–164. (In Russ.)].
24. Григоренко ГВ, Заболотских ТВ, Серга АП и др. Особенности течения сепсиса у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(1):162 [Grigorenko GV, Zabolotskikh TV, Serga AP et al. Features of the course of sepsis in newborn children. *Issues of modern pediatrics*. Особенности течения сепсиса у новорожденных детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(1):162 (In Russ.)].
25. Flannery DD, Edwards EM, Puopolo KM, et al. Early-Onset Sepsis Among Very Preterm Infants. *Pediatrics*. 2021 Oct; 148 (4). doi:10.1542/peds.2021-052456.
26. Васильев АЮ, Калмыкова АС, Обедин АН. Маркеры воспаления в ранней диагностике неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных. *Современные проблемы науки и образования*. 2021;3:128. [Vasilyev AY, Kalmykova AS, Obedin AN. Inflammation Markers in the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis in Premature Infants. *Modern Problems of Science and Education*. 2021. No. 3. p. 128. (In Russ.)] doi:10.17513/spno.30828.
27. Иванов ДО. Системный воспалительный ответ при неонатальном сепсисе: одинаков ли он? *Трансляционная медицина*. 2014;(1): 53–61 [Ivanov DO. Systemic inflammatory response in neonatal sepsis: is it the same? *Translational Medicine*. 2014;(1):53–61 (In Russ.)] DOI:<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2014-0-1-53-61>
28. Kushnareva MV, Keshishyan ES, Balashova ED. The etiology of neonatal pneumonia, complicated by bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. 2019; 12 (4): 429–436. doi:10.3233/NPM-17159.
29. Волянюк ЕВ, Сафина АИ. Врожденная пневмония у недоношенных новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения. *Практическая медицина*. 2011;5(53):55–59 [Volyanyuk EV, Safina AI. Congenital Pneumonia in Premature Infants: Features of Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Practical Medicine*. 2011;5(53):55–59 (In Russ.)].
30. Shane AL, Hansen NI, Moallem M et al. Surgery-Associated Infections among Infants Born Extremely Preterm. *The Journal of Pediatrics*. 2022 Jan; 240: 58–65. doi:10.1016/j.jpeds.2021.08.064.
31. Shane AL, Hansen NI, Stoll BJ et al. Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012 Apr; 129 (4): e914–22. doi:10.1542/peds.2011-0966.
32. Baud O, Aujard Y. Neonatal bacterial meningitis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1109–13. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00030-1.
33. Neonatal Bacterial Meningitis. Режим доступа: <https://www.msdsmanuals.com/professional/pediatrics/infections-in-neonates/neonatal-bacterial-meningitis>.
34. Мархулия ХМ, Кушнарева МВ, Дементьева ГМ [и др.]. Этиология ИВЛ-ассоциированных пневмоний у недоношенных новорожденных. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2005;84(3):36–39. [Markhulia HM, Kushnareva MV, Dementieva GM [et al.]. Etiology of ventilator-associated pneumonia in premature newborns. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2005;84(3):36–39. (In Russ.)].
35. Кушнарева МВ, Дементьева ГМ, Шабельникова ЕИ. Инфекция мочевыводящих путей у недоношенных новорожденных. *Практика педиатра*. 2020;4:28–32 [Kushnareva MV, Dementieva GM, Shabelnikova EI. Urinary Tract Infection in Premature Infants. *Pediatrician's Practice*. 2020;4:28–32 (In Russ.)].
36. Петрова ИВ, Малюжинская НВ, Хасиева И. И [и др.]. Инфекции мочевыводящих путей у новорожденных детей. *Фундаментальные и прикладные науки сегодня: Материалы XIV международной научно-практической конференции, North Charleston, USA, 20–21 февраля 2018 года*. Том 2. – North Charleston, USA: CreateSpace, 2018. – С. 41–44 [Petrova IV, Malyuzhinskaya NV, Khasieva II. Urinary tract infections in newborns. *Fundamental and applied sciences today: Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference, North Charleston, USA, February 20–21, 2018*. Volume 2. – North Charleston, USA: CreateSpace, 2018. – pp. 41–44 (In Russ.)].
37. Журавкова АМ. Этиология инфекции мочевыводящих путей у новорожденных. Сборник материалов республиканской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященного 100-летию со дня рождения профессора Парамея Владимира Трофимовича, 29–20 апреля 2021 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет, Совет молодых ученых. – Гродно, 2021. – С. 212–213. [Zhuravkova, AM. Etiology of urinary tract infection in newborns. *Collection of materials of the Republic*

- lican scientific and practical conference of students and young scientists dedicated to the 100th anniversary of the birth of Professor Vladimir Trofimovich Paramet, April 29-20, 2021 / Ministry of Health of the Republic of Belarus, Grodno State Medical University, Council of Young Scientists. – Grodno, 2021. – Pp. 212-213. (In Russ.).
38. Arshad M, Seed PC. Urinary tract infections in the infant. *Clinics in perinatology*. 2015 Mar; 42 (1): 17-28. doi:10.1016/j.clp.2014.10.003.
 39. Dorofaeff T, Bandini RM, Lipman J et al. Uncertainty in Antibiotic Dosing in Critically Ill Neonate and Pediatric Patients: Can Microsampling Provide the Answers? *Clinical Therapeutics*. 2016 Sep; 38 (9): 1961-1975. doi:10.1016/j.clinthera.2016.07.093.
 40. Simeoli R, Cairoli S, Decembrino N, et al. Use of Antibiotics in Preterm Newborns. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Aug 23; 11 (9): 1142. doi:10.3390/antibiotics11091142.
 41. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2017 Sep; 102 (3): 459-469. doi:10.1002/cpt.726.
 42. Mergenhagen KA, Borton AR. Vancomycin nephrotoxicity: a review. *Journal of Pharmacy Practice*. 2014 Dec; 27 (6): 545-553. doi:10.1177/0897190014546114.
 43. Rahmani H, Khalili H. Prevention of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity: An Updated Review of Clinical and Preclinical Studies. *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2022; 22 (2). doi:10.2174/1871526521666210331164552.
 44. Стома ИО. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов онкогематологического профиля. *Рецепт*. 2014;4:80-85 [Stoma IO. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in oncohaematological patients. *Recept = Recipe*. 2014;4:80-85 (In Russ.)].
 45. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associacao de Medicina Brasileira*. (1992). 2020 Jan 13; 66 (Suppl. 1): s82-s90. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.82.
 46. Tantranont N, Luque Y, Hsiao M, et al. Vancomycin-Associated Tubular Casts and Vancomycin Nephrotoxicity. *Kidney International Reports*. 2021 May 12; 6 (7): 1912-1922. doi:10.1016/j.ekir.2021.04.035.
 47. Шнейдер ММ, Масчан АА, Румянцев АГ. Новые возможности терапии инфекций, вызванных грамположительной флорой: эффективность и безопасность линезолида. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2003;2(4):87-91 [Shneider MM, Maschan AA, Rumyantsev AG. New Possibilities for the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive Flora: Efficacy and Safety of Linezolid. *Issues of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2003;2(4):87-91 (In Russ.)].
 48. Государственный реестр лекарственных средств: Линезолид. Режим доступа: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=15e7490e-8f0e-4b87-91ab-775bfbecc0ec [Посещён 22 декабря 2025] [State Register of Medicines: Linezolid. Available from: https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=15e7490e-8f0e-4b87-91ab-775bfbecc0ec [Accessed 22 December 2025]
 49. Cattaneo D, Gervasoni C et al. Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016 Dec;48(6):728-731. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.08.023.
 50. Pea F, Cojutti PG, Baraldo M. A 10-year experience of therapeutic drug monitoring (TDM) of linezolid in a hospital-wide population of patients receiving conventional dosing: is there enough evidence for suggesting TDM in the majority of patients? *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2017;121(4):303-8
 51. Ивжиц МА, Зырянов СК, Ушкалова ЕА и др. Использование антибактериальных препаратов у недоношенных новорожденных: опыт создания формулы. *Качественная клиническая практика*. 2016;3:56-65 [Ivzhits MA, Zyryanov SK, Ushkalova EA et al. The use of antibacterial drugs in premature newborns: experience in creating a formula. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2016;3:56-65 (In Russ.)].
 52. Казанова АМ, Ивжиц МА, Зырянов СК. Современные подходы к повышению эффективности антибактериальной терапии в перинатологии: локальный опыт. *Качественная клиническая практика*. 2019;1:66-74. [Kazanova AM, Ivzhits MA, Zyryanov SK. Modern Approaches to Improving the Effectiveness of Antimicrobial Therapy in Perinatology: Local Experience. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice*. 2019;1:66-74. (In Russ.)] DOI:10.24411/2588-0519-2019-10065.
 53. Shneider MM, Maschan AA, Rumyantsev AG. New therapeutic possibilities for gram-positive infections: efficacy and safety of linezolid. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2003;2(4): 87-91.
 54. Дехнич АВ, Хачатрян НН. Новые и старые оксазолидиноны. Тедизолид и линезолид - в чем отличия? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):121-129 [Dekhnich AV, Khachatryan NN. New and Old Oxazolidinones. What Are the Differences Between Tedizolid and Linezolid? *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):121-129 (In Russ.)].
 55. Thibault C, Kassir N, Goyer I, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Linezolid in Premature Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019 Jan; 38 (1): 82-88. doi:10.1097/INF.00000000000002067.
 56. Bayram N, Düzgöl M, Kara A et al. Linezolid-related adverse effects in clinical practice in children. *Arch Argentinos de Pediatria*. 2017 Oct 1; 115 (5): 470-475. doi:10.5546/aap.2017.eng.470.
 57. Bandin-Vilar E, García-Quintanilla L et al. A review of population pharmacokinetic analyses of linezolid. *Clinical Pharmacokinetics*. 2022 Jun;61(6):789-817. doi:10.1007/s40262-022-01125-2.
 58. Qin Y, Zhang LL, et al. Parametric population pharmacokinetics of linezolid: a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022 Sep;88(9):4043-4066. doi:10.1111/bcp.15368.
 59. Kearns GL, Jungbluth GL et al. Impact of ontogeny on linezolid disposition in neonates and infants. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2003 Nov;74(5):413-22. doi:10.1016/S0009-9236(03)00226-1.
 60. Jungbluth GL, Welshman IR et al. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2003 Sep;22(9 Suppl):S153-7. doi:10.1097/01.inf.0000086954.43010.63.
 61. Sicard M, Launay E et al. Pharmacokinetics of linezolid treatment using intravenous and oral administrations in extremely premature infants. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015 May;71(5):611-5. doi:10.1007/s00228-015-1813-3.
 62. Stalker DJ, Jungbluth GL, et al. Pharmacokinetics and tolerance of single- and multiple-dose oral or intravenous linezolid, an oxazolidinone antibiotic, in healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003 May;51(5):1239-46. doi:10.1093/jac/dkg180.
 63. Lin B, Hu Y, et al. Expert consensus statement on therapeutic drug monitoring and individualization of linezolid. *Front Public Health*. 2022 Aug 10;10:967311. doi: 10.3389/fpubh.2022.967311.
 64. Li SC, Ye Q, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of linezolid in pediatric patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019 Mar 27;63(4):e02387-18. doi: 10.1128/AAC.02387-18.
 65. Cojutti P, Maximova N, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of linezolid in hospitalized paediatric patients: a step toward dose optimization by means of therapeutic drug monitoring and Monte Carlo simulation. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015 Jan; 70(1):198-206. doi: 10.1093/jac/dku337.
 66. Ogami C, Tsuji Y, To H, Yamamoto Y. Pharmacokinetics, toxicity and clinical efficacy of linezolid in Japanese pediatric patients. *J Infect Chemother*. 2019 Dec;25(12):979-986. doi: 10.1016/j.jiac.2019.05.025.
 67. Matsumoto K, Shigemi A, et al. Linezolid dosage in pediatric patients based on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of infection and chemotherapy*. 2015 Jan;21(1):70-3. doi: 10.1016/j.jiac.2014.08.017.
 68. Tsuji Y, Holford NHG, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 Aug;83(8):1758-1772. doi:10.1111/bcp.13262.
 69. Hashemian SMR, Farhadi T et al. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018 Jun 18;12:1759-1767. doi: 10.2147/DDDT.S164515.
 70. Yang M, Zhao L, Wang X, et al. Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Critically Ill Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023 May 1;95(5):e02504-20. doi: 10.1128/AAC.02504-20.

71. Tian X, Jiang T, Dong L, et al. Population pharmacokinetics and clinical assessment of linezolid in pediatric bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025 May 7;69(5):e0129924. doi: 10.1128/aac.01299-24.
72. Gijzen M, Vlasselaers D et al. Pharmacokinetics of Antibiotics in Pediatric Intensive Care: Fostering Variability to Attain Precision Medicine. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Sep 28;10(10):1182. doi:10.3390/antibiotics10101182.
73. Duan L-f, Li J-j, et al. Therapeutic drug monitoring of linezolid in Chinese premature neonates: a population pharmacokinetic analysis and dosage optimization. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2024 Nov 6;68(11). doi:10.1128/aac.01148-24
74. Primasari FS, Hakim AR. Systematic Review of Linezolid Population Pharmacokinetics in Pediatric: Models, Covariates, and Dosing Implication. *Journal of Management and Pharmacy Practice*, Vol 15, No 4, 2025. Doi: 10.22146/jmpf.108892
75. Rayner CR, Forrest A et al. Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42(15):1411-23. doi:10.2165/00003088-200342150-00007.
76. Abdul-Aziz MH, Alfenaar JC, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Medicine*. 2020 Jun;46(6):1127-1153. doi: 10.1007/s00134-020-06050-1.
77. Fujii M, Karumai T et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. 2020 May;16(5):415-430. doi:10.1080/17425255.2020.1750597.
78. Wang X, Wang Y et al Pharmacokinetics of Linezolid Dose Adjustment for Creatinine Clearance in Critically Ill Patients: A Multicenter, Prospective, Open-Label, Observational Study. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021 May 19;15:2129-2141. doi: 10.2147/DDDT.S303497.
79. Rao GG, Konicki R et al. Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2020 Feb;42(1):83-92. doi:10.1097/FTD.0000000000000710.
80. Pea F, Viale P, Cojutti P et al. Therapeutic drug monitoring may improve safety outcomes of long-term treatment with linezolid in adult patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012 Aug;67(8):2034-42. doi: 10.1093/jac/dks153.
81. Hui, L-A, Bodolea C et al. Linezolid Pharmacokinetics in Critically Ill Patients: Continuous Versus Intermittent Infusion. *Antibiotics* 2024, 13, 961. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13100961>
82. Swoboda S, Ober MC, et al. Pharmacokinetics of linezolid in septic patients with and without extended dialysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010 Mar;66(3):291-8. doi: 10.1007/s00228-009-0766-9.
83. Galar A, Valerio M, et al. Systematic Therapeutic Drug Monitoring for Linezolid: Variability and Clinical Impact. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017 Sep 22;61(10):e00687-17. doi: 10.1128/AAC.00687-17
84. Alsultan A. Determining therapeutic trough ranges for linezolid. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2019 Dec;27(8):1061-1063. doi: 10.1016/j.jsps.2019.09.002.
85. Morata L, De la Calle C et al. Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016 Jun;17(9):1183-7. doi: 10.1080/14656566.2016.1182154.
86. Morata L, Cuesta M, et al. Risk factors for a low linezolid trough plasma concentration in acute infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Apr;57(4):1913-7. doi: 10.1128/AAC.01694-12.