

Значение фармакокинетических исследований при использовании антибиотиков у детей, больных пневмонией

Е.В.Сорокина

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Министерства здравоохранения РФ

Представлены результаты исследования фармакокинетики антибиотиков-аминогликозидов у детей раннего возраста с тяжелыми формами острой пневмонии. Установлено, что фармакокинетика этих антибиотиков зависит от тяжести состояния больных. Выявленная индивидуальная вариабельность фармакокинетики аминогликозидов обусловлена «факторами больного» и требует индивидуализации режимов дозирования этих антибиотиков у детей. Множественный корреляционный анализ выявил зависимость параметров фармакокинетики от таких «факторов больного», как масса тела, количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, величина гематокрита, содержание в сыворотке креатинина и мочевины, парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови. Прогнозирование общего клиренса аминогликозида по «факторам больного» может быть основой для расчета индивидуальной дозы препарата на начальном этапе антибиотикотерапии, когда необходимо быстро определить оптимальную дозу антибиотика.

Ключевые слова: фармакокинетика, антибиотики-аминогликозиды, тяжелые формы острой пневмонии, дети раннего возраста

Significance of pharmacokinetic studies in administering antibiotics in infants suffering from pneumonia

E.V.Sorokina

Moscow Research Institute of Paediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Public Health of the Russian Federation

The article deals with the findings obtained in studying the pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in infants suffering from severe forms of acute pneumonia. It was determined that the pharmacokinetics of these antibiotics depended upon the patients' condition severity. The revealed individual variability of aminoglycosides' pharmacokinetics was conditioned by the «patient's factors», requiring individualization of these antibiotics' dosage regimens in infants. The multiple correlational analysis revealed that the pharmacokinetic parameters depended upon such «patient's factors» as the body weight, number of leukocytes, erythrocytic sedimentation rate, haematocrit value, blood serum creatinine and urea, partial pressure of oxygen and carbon dioxide in blood. Prediction of the aminoglycoside total clearance by the «patient's factors» may be the basis for calculating the individual dose of the drug at the initial stage of antibiotic therapy when it is necessary to rapidly determine the optimal dosage of the antibiotic concerned.

Key words: pharmacokinetics, aminoglycoside antibiotics, severe forms of acute pneumonia, infants

В современной педиатрии не существует, вероятно, более популярных лекарственных средств, чем антибиотики. Это объясняется тем, что ни в какой другой области клинической медицины антибиотикотерапия не является такой эффективной, как у детей с бактериальными инфекциями, представляющими нередко серьезную опасность для жизни больных.

Адекватная антибиотикотерапия – решающий фактор успешного лечения острой пневмонии у детей. Рациональное использование антибиотиков включает выбор подходящего препарата с учетом этиологии инфекционно-воспалительного процесса, определение оптимальной дозы, пути введения, продолжительности лечения. В разработке рациональ-

ных режимов дозирования антибиотика решающую роль играют фармакокинетические исследования, которые позволяют перейти от эмпирического выбора дозы препарата к ее расчету [1, 2].

Фармакокинетика – раздел клинической фармакологии, изучающий процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных веществ [2]. Основой фармакокинетических исследований является определение концентрации препарата в крови и других биологических жидкостях. Создание подавляющей жизнедеятельность возбудителя концентрации антибиотика в крови и в очаге инфекции должно обеспечить терапевтический эффект и исключить возможность побочного действия препарата.

Важнейшими параметрами, используемыми для изучения фармакокинетического поведения лекарственного препарата в организме, являются следующие [3].

Константа скорости элиминации (K_{el}) характеризует скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения.

Для корреспонденции:

Сорокина Елена Викторовна, кандидат медицинских наук, врач отделения пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Адрес Москва, 127412, ул. Талдомская, 2
Телефон: (095) 487-9020

Статья поступила 15.10.2002 г., принята к печати 25.12.2002 г.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) – время, которое необходимо для уменьшения вдвое концентрации препарата в крови. Период полувыведения зависит от константы скорости элиминации: $T_{1/2} = 0,693/K_{el}$.

Площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) – площадь фигуры, ограниченной осями координат и фармакокинетической кривой. AUC отражает количество вещества, поступившего в кровь после однократного введения лекарственного препарата. AUC связана с другими фармакокинетическими параметрами – интегральной средней концентрацией, объемом распределения, общим клиренсом.

Интегральная средняя концентрация (C) наилучшим образом характеризует действующую концентрацию для больного и определяется отношением площади под кривой «концентрация – время» к интервалу дозирования: $C = AUC/T$.

Общий клиренс препарата (Cl_T) характеризует скорость очищения плазмы крови от лекарственного препарата независимо от механизмов элиминации. Общий клиренс определяется отношением разовой дозы – D (при условии 100% поступления препарата в кровь) к площади под кривой «концентрация – время»: $Cl_T = D/AUC$.

Объем распределения препарата (V_d) определяет гипотетический объем биологических жидкостей, в которых концентрация лекарственного средства равна его концентрации в сыворотке крови. Объем распределения препарата определяется отношением общего клиренса к константе элиминации: $V_d = Cl_T/K_{el}$.

Фармакокинетика антибиотиков зависит от их физико-химических свойств, возрастных физиологических особенностей, клинико-функциональных факторов, определяющих состояние больного.

В значительной степени на фармакокинетику антибиотиков влияет функциональное состояние печени и почек, определяющее метаболизм лекарственных препаратов и их элиминацию. Так, у больных с почечной недостаточностью отмечается выраженное уменьшение элиминации аминогликозидов, что при многократном их применении быстро приводит к кумуляции и увеличению риска развития токсических эффектов [2]. При этом период полувыведения аминогликозидов увеличивается, продолжительность периода полувыведения обратно пропорциональна показателю клиренса креатинина [3].

При многократном введении гентамицина, тобрамицина, сизомицина, изепамицина внутримышечно или внутривенно (при сохранной функции почек) кумуляции препаратов в сыворотке крови не наблюдается. [4, 5]. Однако у взрослых добровольцев с нормальной функцией почек при введении гентамицина более 7–10 дней отмечался подъем его пиковой и минимальной концентрации в крови [2]. Лихорадочные состояния различной этиологии влияют на течение биохимических процессов в организме, что в свою очередь сказывается на фармакокинетике [1, 6]. Концентрация аминогликозидов в сыворотке крови при этом может снижаться на 40% вследствие ускорения их элиминации на фоне возрастания частоты сокращений сердца и сердечного выброса, усиления почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации. Имеются данные, указывающие, что при гипоксемии период полувыведения аминогликозидов увеличивается почти в 1,5 раза, а элиминация антибиотиков замедляется [7].

Известно, что аминогликозиды подавляют рост бактерий в зависимости от концентрации. Наиболее эффективное подавление роста бактерий этими антибиотиками происходит при концентрации, превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в 10–12 раз [8, 9]. Соотношение $C_{max}/MПК$ оказывает влияние на киллинг-эффект аминогликозидов и продолжительность постантибиотического эффекта. Поэтому для эффективного применения этих препаратов важно создание высоких максимальных (пиковых) концентраций в крови, что достигается введением антибиотика 1–3 раза в сутки [10, 11].

В этой связи в последние годы активно обсуждается режим однократного введения аминогликозидов, когда вся суточная доза препарата, рассчитанная обычным путем, вводится 1 раз в день. Анализируя данные микробиологического и фармакокинетического мониторинга, ряд авторов считают, что режим однократного введения аминогликозидов обеспечивает оптимальное соотношение пиковой концентрации антибиотиков в крови и минимальной подавляющей концентрации для бактерий, что повышает эффективность этих препаратов и снижает риск развития нефротоксичности [8, 12, 13]. Однако не все авторы разделяют эту точку зрения [14, 15]. Другие считают, что при отсутствии существенных различий в клинической и бактериологической эффективности стандартного и одноразового применения аминогликозидов частота развития ото- и нефротоксических эффектов практически одинакова [16, 17]. Поэтому одноразовый режим дозирования пока не рекомендуется использовать у детей с нарушенной функцией почек, при ожоговой болезни, нейтропении, инфекционном эндокардите, у реанимационных больных, в том числе находящихся на искусственной вентиляции легких, у детей раннего возраста) [10, 11, 18, 19].

Проведение фармакокинетических исследований в педиатрии и использование их результатов для соответствующих расчетов режимов дозирования представляет собой сложную проблему. Обычная для большинства лекарственных средств индивидуальная вариабельность их фармакокинетики у детей выражена гораздо резче, чем у взрослых [8, 16, 20]. В результате даже при введении препарата в одинаковой дозе (в мг/кг) его концентрация в крови у одного ребенка может быть во много раз выше, чем у другого того же возраста и при аналогичной тяжести заболевания. Наглядным примером подобной вариабельности служат данные фармакокинетики амикацина у детей раннего возраста, больных острой пневмонией, находившихся в крайне тяжелом (критическом) состоянии [21]. Несмотря на одинаковую тяжесть состояния и полученную дозу антибиотика (7,5 мг/кг), его концентрация, если сравнивать ее значения в один и тот же момент времени, отличалась в десятки раз. Колебания уровня антибиотика в сыворотке крови, отмеченные через 5 мин и 6 ч после прекращения инфузии, были соответственно 12- и 60-кратными (рис. 1).

Для препаратов, имеющих низкий терапевтический индекс (диапазон между минимальной эффективной и максимальной допустимой концентрациями), такие колебания могут быть чреваты недостаточной эффективностью или небезопасностью. Поэтому основной задачей оптимизации дозирования антибиотиков в педиатрии является преодоление

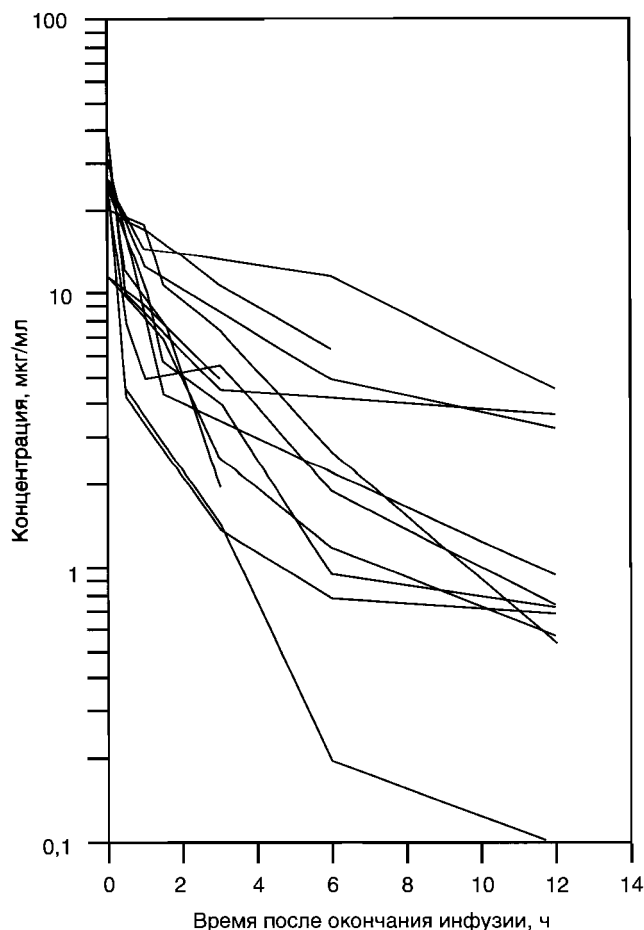


Рис. 1. Индивидуальные фармакокинетические профили амикацина в сыворотке крови детей после внутривенной инфузии в дозе 7,5 мг/кг.

индивидуальной вариабельности их фармакокинетики при помощи математического моделирования поведения лекарственного препарата в организме.

В основе математического моделирования фармакокинетических процессов лежит схематическое представление организма в виде одной или нескольких частей (камер) [3]. Простейшей моделью является однокамерная, в рамках которой все органы и ткани представляются единственной камерой. Ближе к описанию реального процесса распределения лекарственного средства в организме стоит двухкамерная модель. Центральная камера двухкамерной модели моделирует кровь, а периферическая – все остальные биологические жидкости и ткани. Использование фармакокинетической модели необходимо для того, чтобы найти уравнение, позволяющее «предсказать» концентрацию препарата в крови в любой момент без измерения содержания антибиотика в крови.

В последнее время, благодаря развитию математического моделирования фармакокинетики, появилась возможность разработки специальных режимов дозирования, при которых концентрация препарата у больного должна находиться в заданном диапазоне.

Такой подход был использован А.А.Фирсовым и Г.Ф.Панковой при разработке режима внутривенного введения ампициллина детям раннего возраста, больным тяжелой пневмонией. Для этого были рассчитаны параметры двухкамерной

модели фармакокинетики ампициллина у детей раннего возраста. Найденные константы были использованы для расчета скорости внутривенной инфузии и начальной (нагрузочной) дозы ампициллина, обеспечивающих его концентрацию на заданном терапевтическом уровне (между 5 и 15 мкг/мл) [22].

Математическое моделирование фармакокинетики, позволяющее создавать и поддерживать концентрацию антибиотика в крови на желаемом уровне, особенно важно для оптимизации режимов введения препаратов, которые характеризуются малым диапазоном между терапевтической и токсической концентрацией. Это относится прежде всего к антибиотикам-аминогликозидам. Так, для гентамицина, тобрамицина, сизомицина, нетилмицина значения максимальной (пиковой) концентрации должны быть не более 10 мкг/мл, минимальной (перед введением очередной дозы) – не более 2 мкг/мл, для амикацина эти концентрации составляют 30 и 10 мкг/мл соответственно, для изепамицина – 40 и 5 мкг/мл [9, 11].

Клиническое испытание режима последовательных инфузий тобрамицина и сизомицина у детей раннего возраста с тяжелыми формами острой пневмонии показало, что фактические уровни препаратов, установленные при введении антибиотиков в расчетных режимах, в большинстве случаев находились в желаемом диапазоне (2–8 мкг/мл) [23]. В то же время даже при введении в этом режиме концентрации аминогликозидов у отдельных больных находились за пределами терапевтического диапазона, что связано с индивидуальной вариабельностью фармакокинетики.

Проведенные в дальнейшем исследования позволили определить подходы к выявлению природы индивидуальной вариабельности фармакокинетики аминогликозидов [21]. Отмечено, что у детей раннего возраста с острой пневмонией, состояние которых оценивалось как крайне тяжелое (критическое), уровень сизомицина был значительно выше

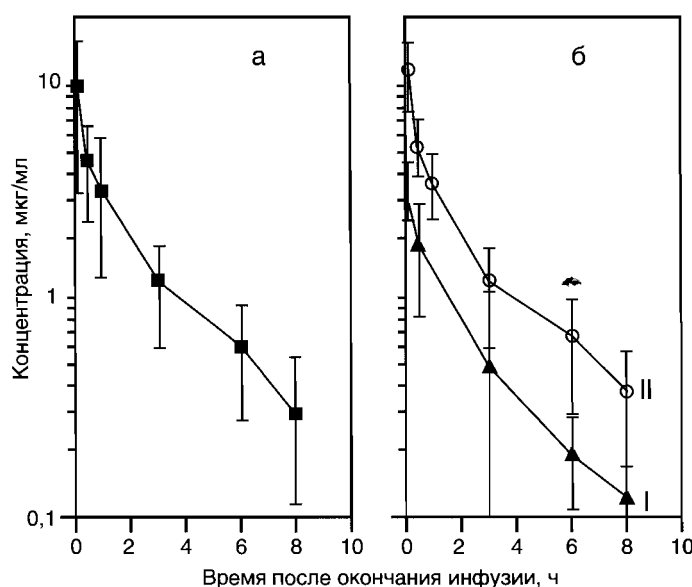


Рис. 2. Усредненные фармакокинетические профили сизомицина в сыворотке крови при внутривенном введении.

а – все больные ($n = 20$);

б – больные в тяжелом (I; $n = 4$) и критическом (II; $n = 16$) состоянии.

на всем протяжении интервала дозирования, чем у детей, находившихся в менее тяжелом состоянии, несмотря на одинаковую дозу (1 мг/кг), вводимую при 30-минутной инфузии, причем даже средняя величина максимальной концентрации выходила за допустимые пределы (рис. 2, б). Выявленные различия в фармакокинетике аминогликозидов свидетельствуют о риске создания потенциально токсических концентраций этих антибиотиков у больных, находящихся в критическом состоянии. Поэтому доза аминогликозидов у больных с крайне тяжелым состоянием должна быть не выше, а ниже обычной.

По-видимому, подобная коррекция стандартной методики дозирования сизомицина с учетом различий в тяжести состояния детей позволит повысить эффективность и безопасность применения аминогликозидов. Вместе с тем и после распределения больных на две группы в зависимости от тяжести состояния индивидуальная вариабельность фармакокинетики сизомицина внутри каждой из них оставалась значительной, хотя была выражена в меньшей степени, чем для обследованного контингента больных в целом (рис. 2, а). В этой связи мы попытались объяснить вариабельность фармакокинетики сизомицина влиянием «факторов больного», в частности, функциональным состоянием почек (уровень остаточного азота, мочевины, креатинина в сыворотке крови), состоянием гемодинамики и гомеостаза (центральное венозное давление, величина гематокрита, содержание гемоглобина, показатели парциального давления кислорода и углекислого газа в крови).

Для проверки этого предположения были проанализированы результаты лабораторного и фармакокинетического обследования 35 детей, которые получали сизомицин в разовой дозе 1 мг/кг каждые 8 ч парентерально.

С этой целью одновременно для больных обеих групп был проведен корреляционный и регрессионный анализ индивидуальных значений интегральной средней концентрации, общего клиренса, кинетического объема распределения, периода полувыведения сизомицина по таким «факторам больного», как уровень остаточного азота в сыворотке крови, содержание гемоглобина, показатели гематокрита и центрального венозного давления. Установлены статистически достоверные парные корреляции между интегральной средней концентрацией сизомицина и уровнем остаточного азота (коэффициент корреляции $r = 0,56$; $p < 0,01$), а также между интегральной средней концентрацией и гематокритным числом ($r = 0,66$; $p < 0,01$). При этом множественный корреляционный анализ индивидуальных значений интегральной средней концентрации по совокупности двух «факторов больного» (уровню остаточного азота и гематокритному числу) привел к заметному повышению коэффициента корреляции ($r = 0,74$; $p < 0,01$).

Несмотря на то, что комплексный учет названных факторов объясняет наблюдаемую вариабельность параметра интегральной средней концентрации на 55%, попытка индивидуализации режима дозирования сизомицина подобным способом может быть недостаточно надежной. Вместе с тем возможность прогнозирования фармакокинетического параметра по функциональному состоянию почек и показателю гемодинамики открывает важные перспективы. Кроме того, очевидно, что комплексный учет этих

факторов значительно надежнее учета каждого из них в отдельности.

Возможности рассматриваемого подхода были проанализированы при изучении фармакокинетики амикацина после его внутривенной инфузии детям, находившимся в крайне тяжелом (критическом) состоянии. Фармакокинетические профили амикацина у обследованных больных, как уже указывалось ранее, характеризовались выраженной индивидуальной вариабельностью (см. рис. 1). Для выявления причин отмеченной вариабельности проведен множественный корреляционный и регрессионный анализ индивидуальных значений общего клиренса, стационарного объема распределения, среднего времени удержания и периода полувыведения по 11 «факторам больного»: возрасту (X_1 ; 1,5–36 мес), массе тела (X_2 ; 2,3–20 кг), количеству лейкоцитов (X_3 ; $6,6 \times 10^9/\text{л}$ – $35,2 \times 10^9/\text{л}$), величине гематокрита (X_4 ; 26–39%), СОЭ (X_5 ; 2–67 мм/ч), центральному венозному давлению (X_6 ; 60–220 мм водн. ст.), парциальному давлению кислорода (X_7 ; 42–83 мм рт. ст.) и углекислого газа в крови (X_8 ; 24–50 мм рт. ст.), уровню креатинина (X_9 ; 50–116 мкмоль/л) и мочевины (X_{10} ; 3,33–9,99 ммоль/л) в сыворотке, а также ее осмолярности (X_{11} ; 247–320 мосм/кг).

Коэффициент множественной корреляции между общим клиренсом амикацина и 8 «факторами больного» (масса тела, количество лейкоцитов, СОЭ, величина гематокрита, содержание в сыворотке креатинина и мочевины, парциальное давление кислорода и углекислого газа в крови) оказался наиболее высоким ($r = 0,97$; $p < 0,001$). Меньших значений достигали коэффициенты корреляций между средним временем удержания антибиотика и 2 факторами (возраст и центральное венозное давление) – 0,76 ($p < 0,01$) и между стационарным объемом распределения и 4 факторами (возраст, СОЭ, содержание в сыворотке мочевины, парциальное давление углекислого газа в крови) – 0,74 ($p < 0,01$).

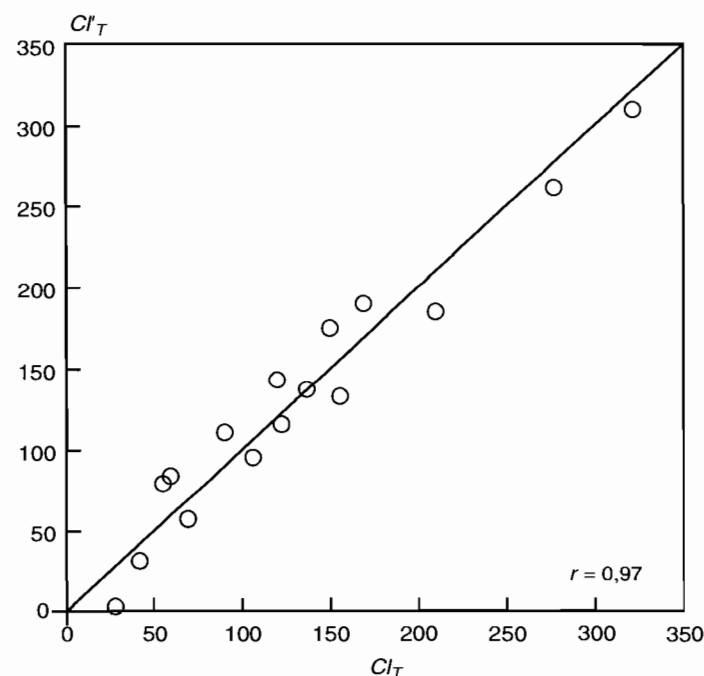


Рис. 3. Взаимосвязь индивидуальных значений общего клиренса амикацина [мл/(ч × кг)], рассчитанных по фармакокинетическим данным (Cl_T) и по «факторам больного» (Cl'_T).

В результате отбора статистически значимых «факторов больного», оказывающих влияние на общий клиренс амикацина, получено соответствующее уравнение регрессии:

$$Cl_T = 1948 - 26,4 X_2 - 4,6 X_3 - 1295 X_4 - 11,1 X_5 - 6,8 X_7 - 25,3 X_8 - 9,8 X_9 - 19,1 X_{10}$$

Прогнозирование индивидуальных значений общего клиренса амикацина по этому уравнению характеризовалось не только высокой точностью, но и минимальной смещенностью. Как видно на рис. 3, индивидуальные значения общего клиренса, рассчитанные по фармакокинетическим данным и прогнозируемые по «факторам больного», практически совпадают. Рассеяние точек вокруг «нулевой линии» (биссектрисы угла) достаточно равномерно. Установленная корреляция объясняет 94% наблюдаемой вариабельности значений общего клиренса амикацина и позволяет прогнозировать индивидуальные значения этого параметра по упомянутым 8 «факторам больного» с помощью приведенного выше уравнения. Индивидуальную дозу амикацина (D_i) можно рассчитать по известной формуле [3]:

$$D_i = D_p (Cl_i/Cl_p),$$

где D_i и D_p – соответственно индивидуальная и стандартная (7,5 мг/кг) дозы, Cl_i и Cl_p – индивидуальное и среднее (131 мл/(ч × кг)) значения клиренса, установленные в настоящем исследовании.

Предложенный подход значительно надежнее попыток прогнозирования фармакокинетических параметров по какому-либо одному «фактору больного», поскольку позволяет комплексно учитывать индивидуальные особенности ребенка. Конечно, по мере нормализации состояния взаимосвязь «факторов больного» и фармакокинетических параметров утрачивается. Тем не менее возможность расчета индивидуального режима дозирования по «факторам больного» имеет особое значение на начальном этапе лечения, когда необходимо быстро определить оптимальную дозу препарата и предотвратить вероятность развития тяжелых токсических реакций. Дальнейшая индивидуализация режима дозирования может быть обеспечена путем фармакокинетического мониторинга. Эти подходы не следует противопоставлять друг другу, поскольку они представляют собой два последовательных этапа индивидуализации дозирования.

Установление корреляции между фармакокинетическими параметрами и характеристиками состояния больных подчеркивает принципиальную возможность опосредованной индивидуализации дозирования аминогликозидов не только при хронических нарушениях (например, при хронической почечной недостаточности), но и при транзиторных изменениях.

Следует отметить, что особенности фармакокинетики сизимицина и амикацина при пневмонии у детей раннего возраста, обусловленные крайней тяжестью состояния, имеют, по-видимому, общее значение. Можно предположить, что подобные фармакокинетические ситуации имеют место и при использовании других антибиотических препаратов в периоды крайне тяжелого состояния больных, что свидетельствует о необходимости пересмотра дозировок лекарственных средств в критических состояниях.

Таким образом, использование данных фармакокинетики в пульмонологии детского возраста ставит лекарственную терапию на научную основу.

Литература

1. Пневмонии у детей. Под ред. С. Ю. Каганова и Ю. Е. Вельтищева. М.: Медицина 1995, 270–293.
2. Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. Руководство для врачей. М.: Универсум Паблишинг 1996, 176.
3. Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филон В. А. Фармакокинетика (руководство). М.: Медицина 1980, 423.
4. Lin C. C., Radwanski E., Korduba C., et al. Pharmacokinetics of intramuscularly administered isepamicin in man. *Chemotherapy* 1997; 43: 2: 86–93.
5. Nahata M. C. Advances in paediatric pharmacotherapy. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 3: 6–141.
6. Яковлев С. В. Клиническая химиотерапия бактериальных инфекций. М.: НЬЮ-ДИАМНД-АО 1997, 148.
7. Cohen P., Collart L., Prober C. G., et al. Gentamicin pharmacokinetics in neonates undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Infect Dis J* 1990, 9: 8: 6–562.
8. Garraffo R. Optimal adaptive control of pharmacodynamic effects with aminoglycoside antibiotics: a required approach for the future. *Int J Biomed Comput* 1994, 36: 1–2: 43–57.
9. Tod M., Padoin C., Petitjean O. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin. *Clin Pharmacokinet* 2000, 38: 3: 23–205.
10. Hoey L. L., Tschida S. J., Rotschafer J. C., et al. Wide variation in single, daily-dose aminoglycoside pharmacokinetics in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil* 1997, 18: 2: 24–116.
11. Chuck S. K., Raber S. R., Rodvold K. A., Areff D. National survey of extended-interval aminoglycoside dosing. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 3: 9–433.
12. Sanchez-Alcaraz A., Vargas A., Quintana M. B., et al. Therapeutic drug monitoring of tobramycin: once-daily versus twice-daily dosage schedules. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 5: 73–367.
13. Bass K. D., Larkin S. E., Paap C., Haase G. M. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 7: 7–1104.
14. Langlass T. M., Mickle T. R. Standard gentamicin dosage regimen in neonates. *Am J Health Syst Pharm* 1999, 56: 5: 3–440.
15. Wade W. E., McCall C. Y. Pharmacist-managed aminoglycoside therapy in combination with a beta-lactam agent in the treatment of nosocomial pneumonia in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 1995, 15: 2: 9–216.
16. Toyonaga Y. Pharmacokinetics of antibiotics in children. *Acta Paediatr Jpn* 1997, 39: 1: 23–114.
17. Rosario M. C., Thomson A. H., Jodrell D. I., et al. Population pharmacokinetics of gentamicin in patients with cancer. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 3: 36–229.
18. Winnie G. B., Cooper J. A., Witson J., et al. Comparison of 6 and 8 hourly tobramycin dosing intervals in treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1991, 10: 5: 6–381.
19. Konrad F., Wagner R., Neumeister B., et al. Studies on drug monitoring in thrice and once daily treatment with aminoglycosides. *Intensive Care Med* 1993, 19: 4: 20–215.
20. Routledge P. A. Pharmacokinetics in children. *J Antimicrob Chemother* 1994, 34: (Suppl A) 19–24.
21. Сорокина Е. В., Фирсов А. А. Фармакокинетическое обоснование режимов применения аминогликозидов при тяжелых формах острой пневмонии у детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 1998; 2: 48–54.
22. Фирсов А. А., Панкова Г. Ф. Клиническая фармакокинетика и оптимальный режим внутривенного введения ампициллина у детей. *Антибиотики* 1981; 2: 114–118.
23. Фирсов А. А., Панкова Г. Ф. Создание заданной концентрации тобрамицина и сизимицина в крови детей раннего возраста путем внутривенной инфузии антибиотиков в расчетном режиме. *Антибиотики* 1982, 11: 30–35.