

Линезолид – первый препарат нового класса антибактериальных средств оксазолидинонов

О.В. Ефременкова, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Линезолид – первый представитель нового класса синтетических антибактериальных средств оксазолидинонов. Спектр антимикробной активности включает грамположительные микроорганизмы, в том числе мультирезистентные штаммы. Уникальный механизм действия обуславливает отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками. Препарат представлен в пероральной и парентеральной лекарственных формах, обладает оптимальным фармакокинетическим профилем. Отличается хорошей переносимостью и безопасностью, сравнимой с традиционными антибиотиками. Линезолид зарегистрирован в РФ в 2001 г. В настоящее время показания к назначению линезолида включают нозокомиальные и внебольничные пневмонии, осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамположительными бактериями, а также ванкомицин-резистентные инфекции.

Поиск новых антибактериальных средств в последние несколько десятилетий сосредоточен в основном на препаратах, активных против грамположительных микроорганизмов (табл. 1) [1].

Это связано, во-первых, с высокой частотой встречаемости грамположительных инфекций и увеличением удельного веса грамположительных патогенов в этиологии госпитальных инфекций и, во-вторых, с постоянным ростом резистентности среди как госпитальных, так и амбулаторных штаммов, к наиболее проблемным из которых относятся: 1) метициллин-резистентные стафилококки, выделяемые не только при госпитальных, но и при амбулаторных инфекциях; 2) штаммы стафилококков со сниженной чувствительностью к гликопептидам; 3) пенициллин-резистентные пневмококки; 4) энтерококки (как *Enterococcus faecalis*, так и *Enterococcus faecium*), резистентные к ванкомицину и

другим гликопептидам, как причина, прежде всего, госпитальных инфекций.

Химическая структура

Оксазолидиноны представляют собой новый класс синтетических антимикробных средств. Открыты E.I. du Pont de Nemours et al. в 1987 г. В настоящее время класс представлен несколькими препаратами, находящимися на разных стадиях изучения (табл. 2) [2].

Для клинических испытаний из двух ранних соединений линезолида и эперзолида, показавших приемлемую безопасность при доклиническом изучении, был выбран линезолид [3].

Линезолид и стал первым препаратом класса, одобренным FDA в 2000 г., позднее - в Европе и зарегистрированным в РФ под торговым названием Зивокс (Zyvox, производитель - Pharmacia).

Таблица 1

Новые антибиотики для лечения грамположительных инфекций

Препарат	Класс	Антибактериальный спектр
Даптомицин	Липопептиды	Грам+, включая MRSA, MRSE и PRP
Гатифлоксацин	Фторхинолоны	Грам+ и грам-, включая PRP и VRE
Левифлоксацин	Фторхинолоны	Грам+ и грам-, включая PRP, VISA и VRE, но исключая MRSA и MRSE
Линезолид	Оксазолидиноны	Грам+, включая MRSA, MRSE, PRP, VISA и VRE
Моксифлоксацин	Фторхинолоны	Грам+ и грам-, включая PRP и VRE
Квинпристин/ дальфопристин	Стрептограминны	Грам+, включая MRSA, MRSE, PRP и VISA, но исключая VRE
Телитромицин	Кетолиды	Грам+, включая MRSA, MRSE, PRP, VISA и VRE

Примечание:

MRSA – метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*.

MRSE – метициллин-резистентный *Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазо-негативные стафилококки.

PRP – пенициллин-резистентный *Streptococcus pneumoniae*.

VISA – *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину.

VRE – ванкомицин-резистентные энтерококки.

Оксазолидиноны

Препарат	Производитель	Статус
DuP-721	DuPont	Клинически не изучался
DuP-105	DuPont	Клинически не изучался
Eperezolid	Pharmacia & Upjohn	Не изучался после фазы I КИ*
Linezolid	Pharmacia & Upjohn	Зарегистрирован
PNU-177553	Pharmacia & Upjohn	Будущий кандидат
VRC-3808	Versicor	Будущий кандидат
RWJ-334181 или 337813	RW Johnson PRI	Будущий кандидат
AZD2563	AstraZeneca	Будущий кандидат

Примечание: * - клинические исследования.

Антимикробная активность

Механизм действия

Механизм антимикробного действия линезолида связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки. В отличие от других антибиотиков, действующих на белковый синтез, линезолид воздействует на ранних этапах трансляции путем необратимого связывания с 30S- и 50S-субъединицей рибосом, в результате чего нарушается процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи [4]. Этот уникальный механизм действия препятствует развитию перекрестной резистентности с такими антибиотиками, как макролиды, аминогликозиды, линкозамиды, тетрациклины, хлорамфеникол и стрептограммины.

Спектр in vitro

Как и большинство антибактериальных препаратов, ингибирующих белковый синтез, оксазолидиноны являются бактериостатиками [5, 6]. Бактерицидная активность отмечена для *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* и некоторых штаммов стрептококков, включая *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* [6].

Добавление аминогликозидов не потенцирует бактериостатическую активность линезолида [5].

Грамположительные микроорганизмы

Активность *in vitro* линезолида в отношении грамположительных микроорганизмов представлена в табл. 3 [5, 7-11].

Стафилококки

Активность линезолида против стафилококков сравнима с ванкомицином. МПК₉₀ составляет как для метициллин-чувствительных, так и метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* 1-4 мкг/мл во всех исследованиях [2, 5-7, 12-13]. Также высокая активность отмечена в отношении коагулазонегативных стафилококков (КоНС), включая метициллин-резистентные штаммы (МПК₉₀ 0,25-4 мкг/мл). Линезолид сохраняет активность и в отношении VISA и гликопептид-резистентных коагулазонегативных стафилококков (МПК₉₀ до 4 мкг/мл) [13-15].

Стрептококки

Для всех штаммов стрептококков МПК₉₀ не превышает 4 мкг/мл, особенно активен препарат против *S. pneumoniae*, в том числе пенициллин-резистентных штаммов (МПК₉₀ 0,25-2 мкг/л) [5, 6, 10, 14]. Лине-

Таблица 3

Активность линезолида *in vitro* против грамположительных аэробных патогенов

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл	Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-2
MS	1-4	ER	2
MR	1-4	<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,5-2
<i>Staphylococcus spp.</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>	
MS	0,5-2	VS	1-4
MR	1-2	VR	1-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		<i>Enterococcus faecalis</i>	
PS	0,5	VS	2
PI/R	0,5-1	VR	2-4
ER	1-2		

Примечание:

MS – метициллин-чувствительный.

PS- пенициллин-чувствительный.

PI– с промежуточной чувствительностью к пенициллину.

ER – эритромицин-резистентный.

VS – ванкомицин-чувствительный.

Таблица 4

Активность линезолида *in vitro* против грамотрицательных аэробных патогенов

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл	Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл
<i>Haemophilus influenzae</i>	4-16	Enterobacteriaceae	≥32
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4-8	<i>Pseudomonas</i> spp.	≥32
<i>Bordetella pertussis</i>	4	<i>Acinetobacter</i> spp.	≥32
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	16	<i>Helicobacter pylori</i>	≥32
		<i>Legionella</i> spp.	4-16

Таблица 5

Активность линезолида *in vitro* против анаэробных патогенов

Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл	Микроорганизм	МПК ₉₀ , мкг/мл
<i>Bacteroides fragilis</i>	4	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2
<i>Clostridium difficile</i>	2	<i>Propionibacterium acnes</i>	0,5
<i>C. perfringens</i>	2	<i>Prevotella</i> spp.	2-4
<i>Fusobacterium</i> spp.	8		

золид также активен против пневмококков, резистентных к цефтриаксону, эритромицину, клиндамицину, тетрациклину и хлорамфениколу. Линезолид одинаково активен как против эритромицин-чувствительных, так и резистентных стрептококков.

Энтерококки

Особый интерес представляет активность линезолида против энтерококков (*E. faecalis*, *E. faecium*), МПК₉₀ для которых, включая ванкомицин-резистентные штаммы, составляет 0,5-4 мкг/мл [13-15].

Другие грамположительные микроорганизмы

Препарат демонстрирует потенциальную активность против большинства штаммов *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp. и *Rhodococcus equi*, МПК₉₀ для которых не превышает 4 мкг/мл [5, 6].

Грамотрицательные микроорганизмы

Линезолид менее активен против грамотрицательных бактерий (табл. 4) [6, 8, 16].

Так, МПК₉₀ для *M. catarrhalis* составляет 4-8, *H. influenzae* – 4-6, *Legionella* spp. – 8->16 и *N. gonorrhoeae* – 16 мкг/мл. Линезолид активен против *Pasteurella* spp. (включая *P. multocida* – МПК₉₀ 2 мкг/мл) и *Flavobacterium meningosepticum* – 4 мкг/мл.

Линезолид неактивен (МПК>64 мкг/мл) против Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.

Анаэробные микроорганизмы

Активность линезолида против анаэробных бактерий была исследована на ограниченном количестве штаммов. Препарат более активен против грамположительных, чем грамотрицательных анаэробных микроорганизмов (табл. 5) [5, 8].

Другие микроорганизмы

Линезолид активен против *Mycobacterium tuberculosis* и *M. avium* [6], что может служить предпосылкой для его применения во фтизиатрии.

Действие на факторы вирулентности

Исследования *in vitro* показали, что линезолид в субингибирующих концентрациях угнетает выработку некоторых факторов вирулентности и *S. pyogenes*. Концентрации линезолида в 0,5-0,25 МПК ингибируют синтез α-гемолизина, β-гемолизина и коагулазы *S. aureus* и снижает продукцию стрептолизина О и ДНА-азы *S. pyogenes*. Чувствительность к фагоцитозу также возросла при применении 0,5 МПК линезолида [17].

Критерии чувствительности бактерий к линезолиду

Чувствительность к линезолиду определяется МПК ≤4 мкг/мл, резистентность - МПК ≥16 мкг/мл [17].

Резистентность

Резистентность к линезолиду *in vitro* развивается очень медленно. Механизм развития резистентности связан с модификацией рибосомальной мишени действия, что реализуется в мутациях гена 23S rRNA [18]. Развитие резистентности не отмечено при экспозиции линезолида в концентрациях 2, 4 и 8 МПК. Частота спонтанных мутаций метициллин-чувствительного *S. aureus*, MRSA и *S. epidermidis* не превысила 1·10 [6, 12].

Резистентность к линезолиду среди клинических изолятов описана двумя штаммами *E. faecium* (МПК возросла с 2 до ≥16 мкг/мл) после длительной парентеральной терапии (4 и 6 нед.). Риск развития резистентности к линезолиду связывают с длительным лечением, отсутствием дренирования очага инфекции и наличием неудаленных инородных тел [17].

Активность *in vivo*

Линезолид был сравним по эффективности с ванкомицином в отношении метициллин-чувствительных *S. aureus*, MRSA и метициллин-резистентных КоНС на моделях мышей с интраперитонеальной инфекцией. В отношении *S. pyogenes* и пневмококков активность линезолида была сопоставима с таковой клиндамицина и амоксицилина. Линезолид

был также высоко активен против пенициллин- и цефаллоспорин-резистентных пневмококков и *S. pyogenes* [21]. Показана эффективность линезолида, сравнимая с ванкомицином, на животных моделях эндокардита, вызванного метициллин-чувствительными *S. aureus*, MRSA и VRE [19]. Представлена активность линезолида в отношении *S. aureus* у мышей с инфекцией мягких тканей [22]. При остром среднем отите линезолид показал хорошую пенетрацию в жидкость среднего уха, где его концентрации составили 81% от сывороточных и вызывали эрадикацию амоксициллин- и эритромицин-резистентных пневмококков у шиншилл [22]. На модели экспериментального менингита у кроликов линезолид показал хорошее проникновение (38±4%) в менингеальные оболочки, снижал число пневмококков в цереброспинальной жидкости, но уступал в эффективности цефтриаксону в отношении пенициллин-чувствительных пневмококков. В отношении же пенициллин-резистентных штаммов бактерицидная активность линезолида значительно превосходила стандартную терапию (цефтриаксон+ванкомицин) [21]. Линезолид был эффективен при аминогликозид- и ванкомицин-резистентных энтерококковых инфекциях на моделях мышей с нейтропенией [19]. Линезолид уменьшал число *M. tuberculosis* в легких и селезенке мышей, однако уступал в активности изониазиду [20].

Фармакокинетический профиль

Линезолид обладает хорошим фармакокинетическим профилем (табл. 6) [1, 2, 17, 19, 23, 24, 25].

После перорального приема линезолид быстро и полно абсорбируется, прием пищи снижает C_{max} на 23%, не изменяя площади под кривой «концентрация – время» [24]. Равновесные сывороточные концентрации, как пиковые, так и конечные, при исследуемых режимах превышают уровни МПК для важнейших грамположительных микроорганизмов.

Изучение тканевой фармакокинетики линезолида при курсовом применении в дозе 600 мг дважды в сутки показало, что препарат в высокой степени накапливается в бронхолегочном эпителии (концентрации 15,5 и 64,3 мкг/мл в сыворотке и жидкости, выстилающей эпителий соответственно через 4 ч после введения). Концентрации линезолида в альвеолярных клетках не превышали 2,2 мкг/мл [26]. Минимальные концентрации линезолида в цереброспинальной жидкости у пациентов с менингитами составили 1,46 – 7,0 мкг/мл (через 12 ч после введения), показатель «cerebrospinalная жидкость/плазма» для минимальных концентраций в среднем достигал 1,6 (1,2 - 2,3) в течение, по меньшей мере, 6 дней применения, т.е. на фоне уменьшения воспалительных явлений и тенденции к нормализации проницаемости гематоэнцефалического барьера [28]. Линезолид очень хорошо проникает в кожу, мягкие ткани, легкие, сердце, кишечник, печень, мочу, почки и

Таблица 6

Фармакокинетика линезолида

Параметр	Значение	
Биодоступность, %	100	
Объем распределения, л	40-50	
Связь с белками, %	31	
T_{max} , ч	1-2	
C , мкг/мл	<i>max</i>	<i>min</i>
400 мг р/о*	11,1	3,1
600 мг р/о	21	6,2
600 мг в/в	15,1	3,7
AUC, мкг·ч/мл	73-178	
$T_{1/2}$, ч		
р/о	5,5	
в/в	4,5	
Экскреция, %		
печень	70	
почки	30	
Клиренс, общий	100-200 мл/мин	
почечный	30-50 мл/мин	
внепочечный	70-150 мл/мин	
Коррекция дозирования		
печеночная недостаточность	Нет	
почечная недостаточность	Нет	
пожилые	Нет	
Диализ		
гемодиализ	200 мг дополнительно после диализа	
перитонеальный диализ	Нет данных	

Примечание:

*- через 1-2 ч после приема при курсовом применении (каждые 12 ч).

ЦНС. Хорошая пенетрация отмечена в синовиальную жидкость, кости, желчный пузырь и желчь. Нет данных о трансплацентарном переходе, проникновении в молоко и накоплении в плоде.

Линезолид метаболизируется в печени путем окисления с образованием двух неактивных метаболитов. В крови линезолид находится преимущественно в неизменном виде (90%), 30% препарата элиминируется с мочой также в неизменном виде.

Поскольку линезолид элиминируется как почечным, так и внепочечным путем, коррекции режима дозирования у пациентов с почечной недостаточностью не требуется.

Отмечено наличие **постантибиотического эффекта**, длительность которого зависит от возбудителя и составляет для *S. pneumoniae* и *S. aureus* 3-4 ч и для *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus* – 0,8 ч [13].

Фармакокинетическим предиктором эффективности лечения линезолидом в исследованиях на животных моделях выявлено время превышения МПК, наилучшая эффективность отмечена при превышении МПК $\geq 45\%$ интервала дозирования [1]. При использовании рекомендуемого режима дозирования по 600 мг каждые 12 ч концентрации препарата, превышающие МПК 4 мкг/мл, сохраняются более 75% интервала дозирования и превышают МПК 2 мкг/мл в течение всего 12-часового интервала.

Дозы

На основе фармакокинетических данных и уровней МПК *in vitro* для важнейших грамположительных патогенов рекомендован следующий режим дозирования: 600 мг (перорально или внутривенно) каждые 12 ч. Пре-

парат может вводиться в режиме **ступенчатой терапии** с начальным назначением парентеральной лекарственной формы и последующим переводом на пероральную форму после улучшения состояния пациента (как правило, на 3-5-й день).

При лечении неосложненных инфекций кожи и мягких тканей рекомендуемая доза линезолида составляет 400 мг каждые 12 ч.

У детей в связи с меньшим $T_{1/2}$ (3-4 ч) доза не превышает 10 мг/кг каждые 12 ч.

Клинические исследования

Крупномасштабные клинические исследования линезолида фазы III проведены при лечении инфекций кожи и мягких тканей, а также амбулаторной и госпитальной пневмоний (табл. 7) [24, 27, 29-33].

Инфекции кожи и мягких тканей

Наиболее крупное мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности линезолида по сравнению с оксациллином/диклоксациллином в режиме ступенчатой терапии проведено у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей [32]. Основными выделяемыми патогенами были *S. aureus* и *S. pyogenes*. Клиническая эффективность оказалась сходной в обеих группах и составила 88,6 и 85,8% соответственно в группе линезолида и контрольной группе. Бактериологическая эффективность также не различалась (88 и 86% соответственно линезолида и препаратов сравнения). Переносимость терапии в обеих группах хорошая.

Два других исследования фазы III сравнивали эффективность перорального линезолида с пероральным кларитромицином и флуклоксациллином у пациентов

Таблица 7

Клиническая эффективность линезолида в рандомизированных исследованиях фазы III

Инфекция	Лечение	Клиническая эффективность		
		линезолид	препарат сравнения	
MRSA-инфекция	Линезолид 1200 мг в/в+р/о Ванкомицин 2 г в/в	97/103 (94%)	96/110 (87%)	
VRE-инфекция	Линезолид 1200 мг Линезолид 400 мг	39/48 (81%)	29/37 (78%)	
Пневмония	амбулаторная у госпитализированных пациентов	Линезолид 1200 мг в/в Цефтриаксон 2 г/цефподоксим 400 мг р/о	247/272 (90,8%)	225/254 (88,6%)
	амбулаторная	Линезолид 1200 мг р/о	180/201 (89,6%)	187/206 (90,8%)
	госпитальная	Цефподоксим 400 мг р/о Линезолид 1200 мг в/в± азтреонам Ванкомицин 2 г в/в± азтреонам	71/107 (66,4%)	62/91 (68%)
Инфекция кожи и мягких тканей		Линезолид 800 мг р/о	113/124 (91%)	114/123 (92,7%)
		Кларитромицин 500 мг р/о	94,4%	85,3%
		Линезолид 1200 мг р/о Флуклоксациллин 1000 мг р/о Линезолид 1200 мг в/в+р/о Оксациллин 8 г в/в/диклоксациллин 2 г р/о	264/298 (88,6%)	259/302 (85,8%)

Таблица 8

Бактериологическая эффективность линезолида в сравнении с ванкомицином у пациентов с госпитальной пневмонией

Патоген	Линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч	Ванкомицин 1 г в/в каждые 12 ч
<i>S. aureus</i>	25/41 (61%)	15/23 (65%)
<i>MRSA</i>	15/23 (65%)	7/9 (78%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9/9 (100%)	9/9 (100%)

с неосложненными и осложненными ИКМК [27, 29]. При сравнении линезолида и флуклоксациллина у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей клиническая эффективность составила 94 и 85% и бактериологическая - 93 и 89% соответственно для линезолида и препарата сравнения. Сравнение линезолида с кларитромицином у пациентов с неосложненными инфекциями кожи и мягких тканей показало сходную эффективность (91 и 92,7% в группе линезолида и кларитромицина соответственно). Бактериологическая эффективность линезолида составила 98%.

Амбулаторные пневмонии

Эффективность линезолида при лечении амбулаторных пневмоний наблюдалась в двух сравнительных открытых исследованиях фазы III: у госпитализированных и амбулаторных пациентов [30, 31]. У госпитализированных пациентов линезолид сравнивался с цефтриаксоном/цефподоксимом в режиме ступенчатой терапии, у амбулаторных пациентов - с цефподоксимом при пероральном приеме обоих препаратов.

Клиническая и бактериологическая эффективность линезолида составила 90 и 89% в сравнении с 88 и 90% в группе цефалоспоринов.

Линезолид был более эффективен, чем цефалоспорины в подгруппах госпитализированных пациентов с амбулаторными пневмониями, осложненными пневмококковой бактериемией (93% в сравнении с 69,6%).

Госпитальные пневмонии

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании линезолид сравнивали с ванкомицином при лечении нозокомиальной пневмонии [33]. В обеих группах изначально добавлялся азтреонам до уточнения этиологии инфекции, больные с грам-

рицательной монокультурой из исследования исключались. Клиническая эффективность составила 66,4% в группе линезолида и 68,1% в группе ванкомицина, бактериологическая – 67,9 и 71,8% соответственно, что достоверно не различалось. Бактериологическая эффективность при стафилококковой этиологии не зависела от метициллин-чувствительности (табл. 8).

MRSA-инфекции

В одном рандомизированном мультицентровом открытом исследовании фазы III было проведено сравнение эффективности линезолида и ванкомицина при лечении инфекций, вызванных метициллин-резистентными стафилококками, в том числе MRSA [24].

В исследование включались госпитализированные пациенты с бактериемией, инфекциями кожи и мягких тканей, мочевыми инфекциями, эндокардитом правых отделов сердца или пневмонией, вызванными метициллин-резистентными стафилококками. К критериям исключения относился эндокардит левых отделов сердца, инфекции ЦНС и остеомиелит.

Клиническая эффективность среди пациентов, леченных линезолидом и окончивших исследование в полном соответствии с протоколом, оказалась выше и составила 97/103(94%) в сравнении с 96/110 (87%) в группе ванкомицина. Бактериологическая эффективность оказалась сопоставимой: 71,9 и 72,6% соответственно. Клиническая и бактериологическая эффективность при различных нозологических формах оказалась сходной.

VRE-инфекции

Эффективность линезолида при разных режимах дозирования при инфекциях кожи и мягких тканей и мочевых инфекциях, вызванных VRE у госпитализиро-

Таблица 9

Эффективность* линезолида при VRE-инфекции

Инфекция	Эффективность линезолида при введении каждые 12 ч	
	600 мг (n = 79)	200 мг (n = 66)
Все	39/58 (67%)	24/46 (52%)
Все+бактериемия	10/17 (59%)	4/14 (29%)
Бактериемия с неуточненным очагом	5/10 (50%)	2/7 (29%)
Кожа и мягкие ткани	9/13 (69%)	5/5 (100%)
Мочевая	12/19 (63%)	12/20 (60%)
Пневмония	2/3 (67%)	0/1
Другие (абсцесс печени, панкреатит, катетер-ассоциированная инфекция)	11/13 (85%)	5/13 (39%)

Примечание.

* Анализ всех пациентов, включенных в исследование.

ванных больных, было исследовано в мультицентровом, рандомизированном двойном «слепом» исследовании (табл. 9) [2, 27].

Клиническая эффективность среди больных, завершивших исследование, по протоколу составила 81% при лечении линезолидом в дозе 1200 мг/сут и 78% при использовании дозы 400 мг/сут, бактериологическая эффективность – 88 и 62,2% соответственно.

Эффективность линезолида в отношении VRE была также изучена в ряде небольших сравнительных исследований у пациентов с онкопатологией, пересадкой костного мозга, интраабдоминальными инфекциями [27]. Клиническая эффективность линезолида составляла от 75,6 до 87,6%, бактериологическая – от 72,7 до 90,8%.

Применение линезолида при энтерококковых эндокардитах ограничено бактериостатическим действием в отношении возбудителя.

Переносимость и безопасность

Линезолид показывает хорошую переносимость как при пероральном, так и при внутривенном применении. Наиболее часто отмечаются нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, окрашивание языка), головная боль и кожная сыпь. Обычно эти проявления нетяжелые по интенсивности и недлительные. В клинических исследова-

ниях были выявлены следующие нежелательные реакции (табл. 10) [24].

В клинических исследованиях фазы II/III частота нежелательных явлений практически не отличалась при применении линезолида и препаратов сравнения (табл. 11) [1].

Обратимая тромбоцитопения отмечена в среднем у 2,4% пациентов (0,3-10%), в большинстве случаев при применении линезолида более 2 нед. [24]. Это послужило появлению рекомендации еженедельного контроля количества тромбоцитов у пациентов с риском развития гематологических осложнений, включая предшествующую тромбоцитопению, совместный прием лекарственных средств, влияющих на количество или функцию тромбоцитов и прием линезолида более 2 нед.

Линезолид отнесен к категории С риска применения лекарственных средств у беременных и может назначаться только в клинических ситуациях, когда потенциальная польза превышает возможный риск.

Микробиологические нежелательные явления

Частота развития желудочно-кишечных осложнений при приеме линезолида, связанных с избыточным размножением *C. difficile*, была изучена у 2046 пациентов, включенных в 7 сравнительных исследований. В качестве препаратов сравнения использовались ванкомицин, кларитромицин, цефтриаксон, цефподоксим, ок-

Таблица 10

Нежелательные явления при применении линезолида, встречающиеся с частотой > 0,1%

Реакция	Частота встречаемости	
	1 - < 10%	0,1 - < 1%
Общие	Головная боль, кандидоз (преимущественно оральным и вагинальным)	Абдоминальная боль, озноб, слабость, лихорадка, боль в месте инъекции, флебиты/тромбофлебиты
Гематологические	Функциональные отклонения	Эозинофилия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения
Печеночные	Металлический привкус во рту	Головокружение, гипостезии, бессонница, парестезии
Неврологические	Диарея, тошнота, рвота	Нечеткость зрения, звон в ушах
Органы чувств		Гипертензия
Кардиоваскулярные		Запор, сухость языка, диспепсия, гастрит, глоссит, жажда, панкреатит, стоматит, изменение окраски языка
Желудочно-кишечные		Дерматиты, потливость, кожный зуд, сыпь
Кожные		Вульвовагиниты, полиурия
Мочеполовые		
Лабораторные отклонения	Повышение АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, мочевины, КФК, липазы, амилазы или глюкозы после еды. Снижение общего белка, альбумина, хлоридов или кальция. Повышение или снижение калия или бикарбоната	Повышение общего билирубина, креатинина, хлоридов или кальция. Снижение глюкозы после еды. Повышение или снижение хлоридов
Биохимия		
Гематология	Повышение нейтрофилов или эозинофилов. Снижение гемоглобина, гематокрита или эритроцитов. Повышение или снижение тромбоцитов или нейтрофилов	Повышение ретикулоцитов. Снижение нейтрофилов

Частота нежелательных явлений в клинических исследованиях II/III фазы

Нежелательное явление	Частота, %	
	линезолид (n = 2563)	препарат сравнения (n = 2001)
Диарея	8,3	6,3
Головная боль	6,5	5,5
Тошнота	6,2	4,6
Рвота	3,7	2,0
Бессонница	2,5	1,7
Запор	2,2	2,1
Сыпь	2,0	2,2
Головокружение	2,0	1,9
Лихорадка	1,6	2,0

сациллин и диклоксациллин (2001 пациент в группе сравнения). Частота указанного нежелательного явления составила 0,2 и 0,4% в группе линезолида и в контрольной группе соответственно [34].

Лекарственные взаимодействия

Линезолид является обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы, поэтому может взаимодействовать с адренергическими средствами, такими как допамин, эпинефрин и серотонинергическими препаратами. При совместном приеме возможно повышение прессорного ответа на допаминергические, вазопрессорные или симпатомиметические препараты, что требует снижения дозы [24]. Пероральная суспензия линезолида содержит фенилаланин, поэтому следует избегать ее назначения пациентам с фенилкетонурией.

Информация о препарате содержит рекомендацию не назначать линезолид пациентам, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы А и В или принимавшим эти препараты последние 2 нед. Линезолид не рекомендуется назначать пациентам со следующими сопутствующими заболеваниями (1) или при сопутствующей терапии следующими препаратами (2), при отсутствии возможности тщательного наблюдения за больным с мониторингом артериального давления:

- 1) неконтролируемая гипертония, феохромоцитома, карциноид, тиреотоксикоз, депрессия, шизоаффективные нарушения, эпилептический статус;
- 2) ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики (включая бронходилататоры), вазопрессоры, допаминергические, петидин и бусперон.

Показания к назначению

Линезолид (таблетки, препарат для внутривенного введения и суспензия для перорального приема) зарегистрирован для следующих показаний:

- ванкомицин-резистентная инфекция *E. faecium*;
- госпитальная пневмония, вызванная метициллин-чувствительным *S. aureus*;
- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, выз-

ванные *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, метициллин-чувствительным *S. aureus* и MRSA;

- неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные *S. pyogenes* и метициллин-чувствительным *S. aureus*;
- амбулаторная пневмония, вызванная пенициллин-чувствительными *S. pneumoniae* и метициллин-чувствительным *S. aureus*.

Ограничение показаний только чувствительными штаммами стафилококков и пневмококков связано с ограниченным числом пациентов с резистентными возбудителями, включенными в клинические исследования.

Заключение

Оксазолидиноны, представленные в настоящее время линезолидом, зарекомендовали себя перспективным классом и дополнили современный арсенал антимикробных средств. Уникальная мишень действия в рибосомальном цикле белкового синтеза обусловила отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибиотиков. Спектр действия включает основные грамположительные патогены, в том числе такие проблемные возбудители, как метициллин- и гликопептид-резистентные стафилококки, пенициллин- и макролид-резистентные пневмококки и гликопептид-резистентные энтерококки.

Линезолид обладает блестящим фармакокинетическим профилем. Препарат представлен как парентеральной, так и пероральной лекарственными формами и имеет 100% биодоступность.

Активность *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования доказали эффективность линезолида при инфекциях кожи и мягких тканей, госпитальной и внебольничной пневмонии (в комбинации с антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных микроорганизмов) и инфекциях, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками.

Возможность использования линезолида в режиме ступенчатой терапии со сменой начального паренте-

рального введения на пероральный прием обуславливает фармакоэкономические преимущества препарата как альтернативы ванкомицину.

Профиль безопасности линезолида не отличается от традиционных широко используемых антибиотиков.

Учитывая высокую активность линезолида в отношении проблемных патогенов, препарат не должен использоваться в качестве первого выбора у пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией и неосложненными инфекциями кожи и мягких тканей из-за риска развития резистентности. Прежде всего, это препарат для тяжелых или осложненных инфекций, вызванных потенциально резистентными микроорганизмами.

Abstract

Linezolid is the first compound of a new class of synthetic antimicrobial agents, the oxazolidinones. The antibacterial spectrum of linezolid covers Gram-positive pathogens, including multi-drug resistant species. The unique mechanism of action avoids cross-resistance with other antibiotics. It is available for both oral and iv. administration and has very favourable pharmacokinetic profile. Linezolid is well tolerated and his safety profile has not been different from what is seen with other antibiotics. Linezolid is licensed in Russia at 2001. Linezolid is recently approved for use in community- and hospital-acquired pneumonia and complicated or uncomplicated skin and skin structure infections caused by Gram-positive pathogens, and vancomycin-resistant infections.

ЛИТЕРАТУРА

- Norrby R. Linezolid - a review of the first oxazolidinone. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2(2): 93-302.
- Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358:1975-82.
- Brickner SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR et al. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multi-drug resistant Gram-positive bacterial infections. *J Med Chem* 1996; 39:673-679.
- Shinabarger DL, Marotti KR, Murray RW et al. Mechanism of action of the oxazolidinones: effects of linezolid and eperzolid on translation reactions. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:2132-2136.
- Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. In vitro antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766 two novel fluorinated oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:720-726.
- Zurenko GE, Yagi BH, Schaadt RD et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:839-845.
- Jorgensen JH, McElmeel ML, Trippy CW. In vitro activities of the oxazolidinones U-100592 and U-100766 against *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative *Staphylococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:465-467.
- Goldstein EJC, Citron DM, Meertam CV. Linezolid activity compared to those of selected macrolides and other agents against aerobic and anaerobic pathogens isolated from soft tissue bite infections in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1469-1474.
- Wise R, Andrews JM, Boswell FJ et al. The in-vitro activity of linezolid and tentative breakpoints. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:721-728.
- Mason EO, Jr., Lamberth LB, Kaplan SL. In vitro activities of oxazolidinones U-100592 and U-100766 against penicillin-resistant and cephalosporin-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1039-1040.
- Eliopoulos GM, Wennersten CB, Gold HS et al. In vitro activities of new oxazolidinone antimicrobial agents against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1745-1747.
- Kaatz GW, Seo SM. In vitro activities of oxazolidinone compounds U100592 and U100766 against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:799-801.
- Rybak MJ, Cappelletty DM, Moldovan T et al. Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperzolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus faecalis*, and *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:721-724.
- Noskin GA, Siddiqui F, Slosor V et al. In vitro activities of linezolid against important Gram-positive bacterial pathogens including vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2059-2062.
- Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T et al. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinopristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1062-1066.
- Schölin T, Wenersten CB, Ferraro MJ et al. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobial in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1520-1523.
- Marchese A, Schito GC. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl. 4): 66-74.
- Murray RW, Schaadt RD, Zurenko GE. Ribosomes from an oxazolidinone-resistant mutant confer resistance to eperzolid in a *Staphylococcus aureus* cell-free transcription-translation assay. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 947-950.
- Clemett D, Markham A. Linezolid. *Drugs* 2000; 59(4):815-827.
- Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA et al. Activities of several novel oxazolidinones against *Mycobacterium tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1189-1191.
- Ford CW, Hamel JC, Wilson DM et al. In vivo activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antimicrobial agents, against experimental bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1508-1613.
- Pelton SI, Figueroa M, Albut R et al. Efficacy of linezolid in experimental otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 654-657.
- Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs* 2000; 59: 7-16.
- Bouza E, Munoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl. 4): 75-82.
- Herndershof PE, Jungbluth GL, Cammarata SK et al. Pharmacokinetics of linezolid in patients with liver disease. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44(Suppl. A):55. Abstract.
- Conte JE Jr, Golden JA, Kipps JE et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. The 40th ICAAC. Toronto, Canada 2000. Abstract No. 659.
- Molinari M, Mangano R, Gough M et al. Linezolid in the treatment of streptococcal skin and soft tissue infections: combined results from three Phase III trials. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl. 1):64. Abstract.
- Regazzi M.B. et al. Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 936-937.
- Duval S, Bruss J, Todd W et al. Linezolid in the treatment of staphylococcal skin and soft tissue infections: combined results from three Phase III trials. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl. 1):64. Abstract.
- Cammarata SK, San Pedro GS, Timm JA et al. Comparison of linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in the treatment of hospitalized patients with community acquired pneumonia: European results. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl. 1):136. Abstract.
- Cammarata SK, Standford H, Todd WM et al. Linezolid eradicates common pathogens in community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6(Suppl. 1):136. Abstract.
- Stevens DL, Smith LG, Bruss JB et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3408-3413.
- Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant T et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 402-412.
- Cammarata SK, Le V, Oliphant TH et al. Incidence of *Clostridium difficile* related complications during clinical trials of linezolid, an oxazolidinone. The 40th ICAAC. Toronto, Canada 2000. Abstract 2132.