

Линезолид в сравнении с ванкомицином. Анализ двух двойных слепых исследований пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus*

R.C. Wunderink*, J. Rello[†], S.K. Cammarata[‡], R.V. Croos-Dabrera[‡], M.H. Kollef[#]

Цель. Оценка эффекта исходных переменных, включая лечение, на исход заболевания у пациентов с нозокомиальной пневмонией (НП), вызванной метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Дизайн. Ретроспективный анализ данных двух проспективных рандомизированных двойных слепых исследований.

Учреждения. Многонациональное исследование, включившее 134 исследовательских центра.

Пациенты. Всего 1019 пациентов с подозрением на грамположительную НП, включая 339 пациентов с пневмонией, вызванной *S. aureus* (подгруппа *S. aureus*), и 160 пациентов с пневмонией, вызванной MRSA (подгруппа MRSA).

Лечение. Линезолид 600 мг или ванкомицин 1 г, каждые 12 ч в течение 7–21 сут, каждый препарат применяли с азтреонамом.

Показатели и результаты. Исход оценивали по выживаемости и частоте случаев клинического излечения (оценку производили в период от 12 до 28 сут после окончания терапии). Для определения эффекта лечения и влияния других базовых переменных на исходы применяли логистический регрессионный анализ. Частота случаев выживаемости по методу Каплана – Мейера для линезолида в сравнении с ванкомицином составила 80% (60 из 75 пациентов) в сравнении с 63,5% (54 из 85 пациентов) для подгруппы MRSA ($p=0,03$). Логистический регрессионный анализ подтвердил, что различия в выживаемости в пользу линезолида оставались статистически значимыми после коррекции по исходным переменным (отношение шансов (ОШ) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–4,8; $p=0,05$). Другими исходными переменными, ассоциированными со статистически значимо более высокой выживаемостью пациентов с MRSA-пневмонией, были уровень креатинина сыворотки крови, не превышающий более чем в 2 раза верхнюю границу нормы, и отсутствие сопутствующих кардиологических заболеваний. Частота клинического излечения для линезолида в сравнении с ванкомицином (исключая случаи с неопределенными либо отсутствующими данными об исходах) составила 59,0% (36 из 61 пациента) в сравнении с 35,5% (22 из 62 пациентов) для подгруппы MRSA ($p<0,01$). Логистический регрессионный анализ подтвердил, что различия в пользу линезолида оставались статистически значимыми после коррекции по исходным переменным (ОШ 3,3; 95% ДИ 1,3–8,3; $p=0,01$). Другими исходными переменными, ассоциированными со значительно более высокими показателями клинического излечения при пневмонии, ассоциированной с MRSA, были пневмония с поражением одной доли, отсутствие вентилляторассоциированной пневмонии (ВАП), отсутствие сопутствующих онкологических либо нефрологических заболеваний.

Выводы. В данном ретроспективном анализе иницирующая терапия линезолидом ассоциировалась со статистически значимо лучшей выживаемостью и показателями клинического излечения, чем применение ванкомицина, у пациентов с НП, вызванной MRSA.

Пневмония была самой частой нозокомиальной инфекцией среди пациентов, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) широкого профиля, согласно данным National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) [1]: НП регистрировали у 31% пациентов. Пневмония также была основной патологией среди приобретенных в ОИТ инфекций в исследовании European Prevalence of Infection in

Intensive Care (EPIC) [2]. Согласно грубым подсчетам, смертность от возникшей в ОИТ пневмонии составляла 31%, а ассоциированное ОШ для смерти составляло 1,9.

В прошлом наиболее частыми были сообщения о грамотрицательных аэробах как причине инфекционного процесса, однако сегодня имеется все больше сообщений о грамположительных патогенах. Наиболее часто

* Methodist Healthcare Memphis and the University of Tennessee, Memphis, TN.

[†] Joan XXIII University Hospital, University Rovira I Virgili, Tarragona, Spain.

[‡] Pharmacia, Kalamazoo, MI.

[#] Department of Internal Medicine, Pulmonary and Critical Care Division, Washington University School of medicine, St. Louis, MO.

Перепечатано с разрешения American College of Chest Physicians из журнала Chest, 2003, v. 124, p. 1789–1797. Wunderink R.C., Rello J., Cammarata S.K. et al. Linezolid vs Vancomycin. Analysis of Two Double-Blind Studies of Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia.

выделяли *Staphylococcus aureus* — 17% у пациентов с НП по данным NNIS [1] и 30% патогенов у пациентов в исследовании EPIC [2], включая пневмонию и другие варианты ОИТ-ассоциированных инфекций. Частота MRSA как распространенной причины инфекций возрастает, составляя до 60% изолятов *S. aureus* в исследовании EPIC [2].

Ванкомицин оставался стандартным и, до недавнего времени, единственным препаратом для лечения пациентов с инфекциями MRSA; однако относительно лечения пациентов с MRSA-НП доступны лишь ограниченные данные, полученные из крупных контролируемых исследований с препаратом сравнения. Недавно завершены два двойных слепых регистрационных исследования [3, 4] пациентов с грамположительной НП, в которых больных рандомизировали для иницирующего эмпирического лечения линезолидом или ванкомицином, причем каждый из препаратов применяли в сочетании с азтреонамом. Каждое регистрационное исследование было достаточной мощности по эквивалентности, а между группами лечения не наблюдали различий по исходам. Мы были заинтригованы результатами подгруппового анализа, выявившего различия в выживаемости в пользу линезолида, когда пациенты были стратифицированы по шкале APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation)¹ [5, 6]. Идентичный дизайн этих исследований и их сопоставимые размеры выборок дают возможность оценить большую базу пациентов с НП, включая пациентов со *S. aureus* и MRSA-пневмонией. Для оценки влияния исходных переменных, включая лечение, на выживаемость и показатели клинического излечения у пациентов с НП, вызванной MRSA, мы провели ретроспективный логистический регрессионный анализ данных, полученных проспективно в указанных исследованиях [3, 4].

Материалы и методы

Данные из двух проспективных рандомизированных двойных слепых регистрационных исследований [3, 4] по сравнению линезолида и ванкомицина, каждый препарат в сочетании с азтреонамом, с участием пациентов с подозрением на НП, были объединены и ретроспективно проанализированы для выявления переменных, влияющих на исход, оцененных по выживаемости и показателям клинического излечения у пациентов с подтвержденной вызванной *S. aureus* или MRSA-пневмонией.

Дизайн использованных для анализа двух исследований был идентичен и кратко обобщен ниже в данной статье. Оба исследования были рандомизированными двойными слепыми многоцентровыми многонациональными и контролируемыми. Оба были спланированы как регистрационные исследования в соответствии с руководством для фармацевтической промышленности, определенным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration — FDA) для оценки пациентов с НП [7]. Исследования включали 134 исследовательских центра в Северной Америке, Европе, Израиле, Южной Африке, Австралии и Латинской Америке, в них привлекали пациентов с 13 октября 1998 г. по 28 апреля 2000 г.; 70 центров (52,2%) участвовали в обоих исследованиях. Исследования были одобрены Советом экспертов учреждения для каждого исследовательского центра,

а информированное согласие было получено от всех пациентов или их законно уполномоченных представителей.

Пациенты в проспективных исследованиях

В исследование включали мужчин и женщин с пневмонией, развившейся спустя 48 ч после госпитализации. Для включения в исследование у пациента должно было по меньшей мере два симптома из перечисленных: лихорадка или гипотермия, частота дыхательных движений >30 в 1 мин, систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений ≥120 ударов в 1 мин, нарушение ментального статуса, потребность в механической вентиляции легких, общее количество лейкоцитов в крови >10 000/мкл или <4500/мкл, или >15% незрелых форм нейтрофильных гранулоцитов. Также было необходимо рентгенологическое подтверждение пневмонии (новые или прогрессирующие инфильтраты, консолидация или плевральный выпот), адекватные образцы содержимого респираторного тракта и мокроты для окраски по Граму или получения культуры, а ожидаемая продолжительность жизни пациента ≥7 сут. Критериями исключения были инфицирование грамположительными организмами, резистентными к какому-либо из препаратов исследования, диагностированные или подозреваемые менингит, эндокардит, остеомиелит либо заболевание легких, которые могут повлиять на оценку терапевтической эффективности (например, гранулематозные заболевания, рак легких либо опухоль другой локализации с метастазами в легкие); коагулопатия в анамнезе или в настоящее время; муковисцидоз с поражением легких или подозрение на активный туберкулез; феохромоцитома, нелеченный гипертиреоз, нелеченная или неконтролируемая артериальная гипертензия или карциноидный синдром; количество CD4 клеток <200/мкл, вторичное по отношению к ВИЧ-инфекции; нестабильное психическое состояние или судорожное расстройство, требующее длительного медикаментозного лечения; предшествующее лечение антибиотиками в течение > 24 ч, за исключением случаев подтвержденной неэффективности лечения или резистентности патогенов к предшествующей антибактериальной терапии, не относящейся к исследованию; гиперчувствительность к любому препарату исследования; поражение печени и превышающий в 5 раз верхнюю границу нормы уровень общего билирубина; тяжелая нейтропения (<500/мкл). Также исключали беременных, кормящих либо без возможности выполнения мер по эффективной контрацепции.

Вмешательства и оценка в проспективных исследованиях

Пациентов рандомизировали для получения либо 600 мг линезолида, либо 1 г ванкомицина; оба препарата применяли в виде внутривенной инфузии каждые 12 ч с продолжительностью лечения от 7 до 21 последовательных суток. Коррекцию дозы ванкомицина производили у пациентов с нарушением функции почек, также коррекция была разрешена при лечении других категорий пациентов в зависимости от местных стандартов лечения. Для сохранения принципов «ослепленности» дозу ванкомицина контролировал фармацевт, принимавший участие в исследовании, или аналогичный персонал, не принимавший участия в исследовании. Все пациенты параллельно получали азтреонам от 1 до 2 г каждые 8 ч для лечения возможной смешанной

¹ Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений (Прим. ред.).

инфекции; терапия азтреонамом могла быть отменена, если не было выявлено грамотрицательных патогенов. Если не выявляли также и грамположительные патогены, пациента исключали из исследования.

Спустя сутки после включения в исследование у пациентов собирали исходные микробиологические образцы с диагностической целью. Принятые для исследования образцы включали откашливаемую мокроту, эндотрахеальный аспират и образцы крови, образцы, полученные с помощью «инвазивных» методов, таких как броншзащищенная бронхоскопия, бронхоальвеолярный лаваж, торакоцентез, а также транстрахеальный и трансторакальный аспират. Заключительную идентификацию патогена и определение его чувствительности к антибактериальным средствам проводили в центральной лаборатории по методу микроразведений согласно руководству Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам.

Анализ выживаемости проводили для всех получивших лечение пациентов с НП, а также отдельно для подгрупп с пневмонией, вызванной *S. aureus* и MRSA. Для анализа частоты случаев излечения использовали данные пациентов, которые получали лечение в течение по меньшей мере 5 сут для оценки собственно излечения и в течение по меньшей мере 2 сут для признания терапии неэффективной.

Клиническое излечение либо неэффективность лечения оценивали непосредственно после окончания лечения; оценку повторяли во время последующего визита через 12–28 сут после окончания лечения. Результаты, полученные в период наблюдения, использовали при всех клинических анализах. Клиническое излечение определяли как разрешение исходных симптомов и признаков пневмонии с улучшением или отсутствием прогрессирования рентгенологических данных. Неэффективность лечения определяли как сохранение или прогрессирование пневмонии или применение антибиотика, отличного от препаратов исследования, для терапии пневмонии.

Данные пациентов, у которых не было получено информации по исходам в период последующего наблюдения или эти данные были неопределенными, исключали из анализа частоты излечения (но не из анализа выживаемости). Были возможны следующие сценарии отсутствия или неопределенности исходов в период последующего наблюдения. Пациенты, получавшие лечение в течение <2 сут, были определены как таковые с отсутствующими данными в период наблюдения. Данные пациентов, у которых исследователь отмечал улучшение или излечение непосредственно после окончания лечения, но у которых оценки в период последующего наблюдения были неопределенными (или не были указаны), были отнесены к неопределенным. Данные пациентов, у которых исследователем была установлена неэффективность лечения непосредственно после окончания лечения с последующим неопределенным (или не указанным) результатом в период последующего наблюдения, рассматривали в рамках исхода с неэффективным лечением. Данные пациентов с «неопределенной» оценкой исследователя как сразу после лечения, так и в период последующего наблюдения, также были отнесены к исходу с неэффективным лечением.

Статистика в ретроспективном анализе

Все результаты были внесены в базу данных до начала ретроспективного анализа. Для статистических подсчетов было использовано программное обеспечение Statistical Analysis System Version 6.12 (SAS Institute; Cary, NC). Для оценки выживаемости использовали метод Каплана – Мейера. Критерий χ^2 использовали для оценки ассоциаций между лечением и качественными переменными. Пошаговый анализ проводили с помощью логистической регрессии для идентификации самой простой модели для клинического излечения и выживаемости. Исходные переменные, используемые как потенциальные предикторы для пошагового анализа, были сходны с переменными, используемыми при другом логистическом регрессионном анализе [8], и включали лечение линезолидом или ванкомицином; возраст < или ≥ 65 лет; баллы по шкале APACHE II ≤ 20 или >20; пневмонию с поражением одной или нескольких долей легкого; наличие или отсутствие плеврального выпота; бактериемию или ВАП; уровень билирубина $\leq$ или > 41,0 мкмоль/л (2,4 мг/дл); уровень креатинина $\leq$ или >229,8 мкмоль/л (2,6 мг/дл) для мужчин и $\leq$ или >212,2 мкмоль/л (2,4 мг/дл) для женщин; наличие или отсутствие кардиальных, диабетических, печеночных, онкологических, почечных, респираторных или сосудистых сопутствующих заболеваний. В пошаговом анализе использовали уровень достоверности 0,25 для включения в модель и 0,10 для закрепления в модели; статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия отношения правдоподобия. ОШ, 95% ДИ и величины p для исходных переменных, ассоциированных с клиническим излечением и выживаемостью, рассчитывали для наиболее простой логистической регрессионной модели; $p \leq 0,05$ считали показателем статистической достоверности.

Результаты

Пациенты

Всего в оба исследования было включено 1019 пациентов с подозрением на НП [3, 4], получивших по крайней мере одну дозу либо линезолида, либо ванкомицина и составивших ITT (intention-to-treat)² группу (рис. 1). У 339 пациентов была подтверждена пневмония, вызванная *S. aureus* (подгруппа *S. aureus*), включая 223 пациентов (66%), у которых диагноз был подтвержден с помощью инвазивных процедур (то есть мазка материала, полученного с помощью броншзащищенной бронхоскопии, бронхоальвеолярного лаважа, торакоцентеза из транстрахеального или трансторакального аспиратов) или оценки культуры крови. Для всех, кроме одного случая, изолятов *S. aureus* минимальная подавляющая концентрация (МПК) ванкомицина составила ≤ 2 мкг/мл и для 90% — ≤ 1 мкг/мл. Всего у 160 пациентов была подтверждена MRSA-пневмония (подгруппа MRSA), из которых у 95 пациентов (59,4%) диагноз был поставлен с помощью инвазивных процедур или культуры крови.

Характеристики пациентов были сходными в двух исследованиях, поэтому их данные объединили. Данные пациентов для подгрупп *S. aureus* и MRSA представлены в табл. 1. Клинико-эпидемиологический профиль пациентов, включенных в анализ клинической эффективности (исключая больных с неопределенными либо отсутствующими

² ITT (intention-to-treat) — анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (Прим. ред.).

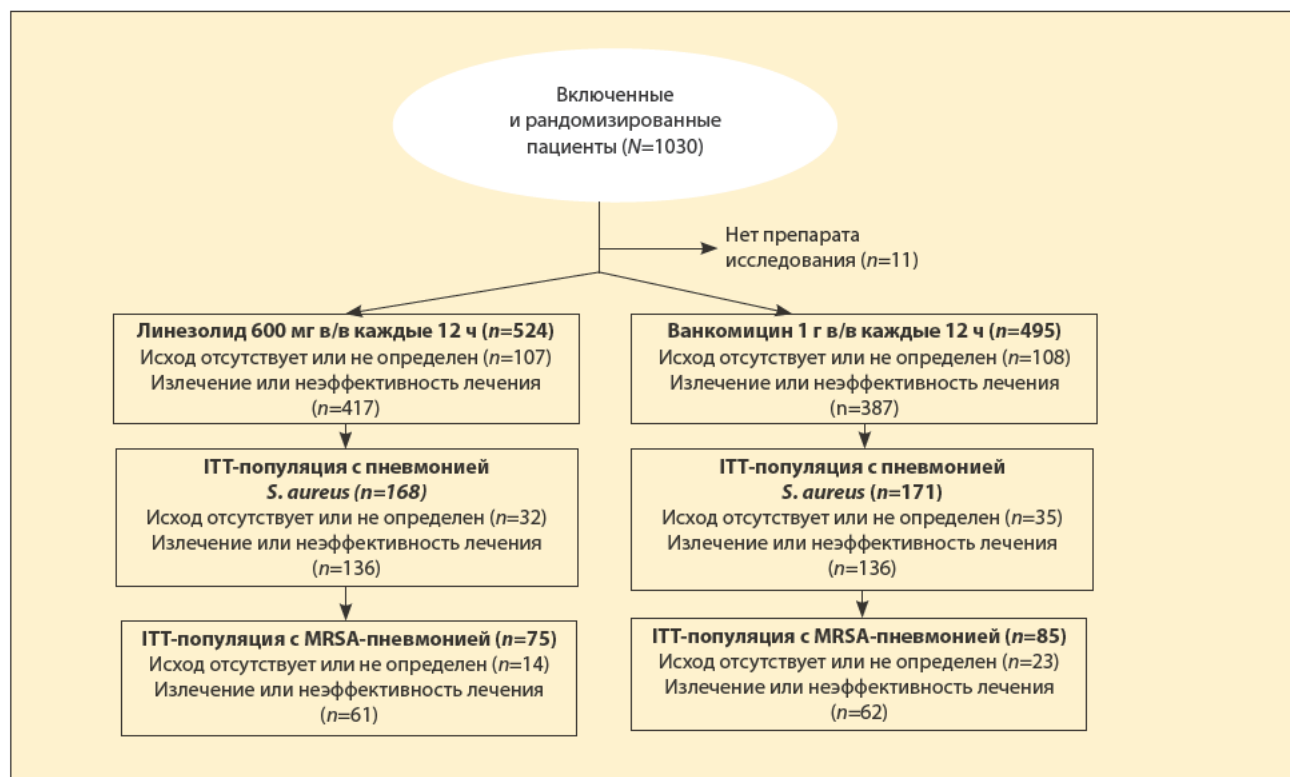


Рис. 1. Блок-схема для пациентов с НП

исходами) был сравним с таковым в соответствующих ИТТ-популяциях (данные не показаны).

Анализ выживаемости

Все пациенты были включены в ИТТ-анализ выживаемости. Частота случаев выживаемости по методу Каплана – Мейера для всех пациентов с НП (ИТТ-группа) составляла 80,9% (424 из 524 пациентов) для линезолида и 77,8% (385 из 495 пациентов) для ванкомицина ($p=0,21$). Как представлено на рис. 2, показатели выживаемости по методу Каплана – Мейера для терапии линезолидом в сравнении с ванкомицином составляли в подгруппе *S. aureus* 78,0% (131 из 168 пациентов) в сравнении с 70,8% (121 из 171 пациентов; $p=0,13$), а для подгруппы MRSA — 80,0% (60 из 75 пациентов) в сравнении с 63,5% (54 из 85 пациентов; $p=0,03$). Сходные тенденции были отмечены у 223 пациентов, у которых исходно наличие *S. aureus* было подтверждено инвазивными диагностическими процедурами либо культурой крови; 79% (86 из 109 пациентов), получавших линезолид, и 72% (82 из 114 пациентов), получавших ванкомицин, выжили ($p=0,23$). В подгруппе MRSA, подтвержденной инвазивными процедурами либо культурой крови, выжили 85% (34 из 40 пациентов), получавших линезолид, и 67% (37 из 55 пациентов), получавших ванкомицин ($p=0,05$).

Бактериемия была подтверждена у 13% (44 из 339 пациентов), у которых выделили *S. aureus*, включая 6% (22 из 339 пациентов) с MRSA-бактериемией. Среди пациентов с бактериемией *S. aureus* выжили 18 из 22, получавших линезолид, и 16 из 22, получавших ванкомицин ($p=0,47$). Среди пациентов с бактериемией MRSA выжили 7 из 8, получавших линезолид, и 9 из 14, получавших ванкомицин ($p=0,24$).

Значимыми предикторами выживаемости у всех пациентов с НП были терапия линезолидом (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,0–2,0; $p=0,03$), баллы по шкале APACHE II ≤ 20 (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,7–3,7; $p<0,01$), пневмония с поражением одной доли (ОШ 1,9; 95% ДИ 1,3–2,6; $p<0,01$), возраст <65 лет (ОШ 2,3;

95% ДИ 1,6–3,3; $p<0,01$) и повышение уровня креатинина сыворотки крови в два или менее раз от верхней границы нормы (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,4–4,9; $p<0,01$). Как показано в табл. 2, значимыми предикторами выживания в подгруппе *S. aureus* были ≤ 20 баллов по шкале APACHE II и отсутствие сопутствующих заболеваний сердца и почек. Логистический регрессионный анализ подтвердил, что различия в выживаемости в пользу терапии линезолидом в подгруппе MRSA оставались статистически значимыми после коррекции по исходным переменным. Дополнительными значимыми предикторами выживаемости в подгруппе MRSA были уровень креатинина сыворотки крови, не превышающий верхнюю границу нормы более чем в 2 раза, и отсутствие сопутствующих заболеваний сердца.

Анализ клинического излечения

В регрессионный анализ клинического излечения были включены 804 из 1019 пролеченных пациентов, а 215 были исключены, поскольку исход в период наблюдения у них либо отсутствовал ($n=79$), либо не был определен ($n=136$). Данные о клиническом исходе в период последующего наблюдения отсутствовали у 37 пациентов, получавших линезолид, и у 42 пациентов, получавших ванкомицин, по следующим причинам: смерть ($n=9$ и $n=12$ соответственно), утрата контакта с пациентом в период последующего наблюдения и другие административные причины ($n=11$ и $n=16$ соответственно), выделение только грамотрицательных патогенов ($n=12$ и $n=10$ соответственно), побочные реакции ($n=5$ и $n=4$ соответственно). Клинические исходы были неопределенными в период последующего наблюдения у 70 пациентов, получавших линезолид, и у 66 пациентов, получавших ванкомицин; эти пациенты были оценены как излеченные либо как пациенты с улучшением во время визита непосредственно после окончания лечения.

Среди пациентов, у которых оценивали клиническое излечение либо неэффективность лечения, частота клини-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включая участвовавших в логистическом регрессионном анализе*

Характеристика пациентов	ИТТ-популяция <i>S. aureus</i> (n=339)		ИТТ-популяция MRSA (n=160)	
	Линезолид (n=168)	Ванкомицин (n=171)	Линезолид (n=75)	Ванкомицин (n=85)
Возраст ≥65 лет	97 (57,7)	93 (54,4)	50 (66,7)	62 (72,9)
Пол†				
Мужчины	109 (64,9)	100 (58,5)	44 (58,7)	48 (56,5)
Женщины	59 (35,1)	71 (41,5)	31 (41,3)	37 (43,5)
Раса†				
Европеоидная	150 (89,3)	153 (89,5)	70 (93,3)	74 (87,1)
Негроидная	12 (7,1)	5 (2,9)	4 (5,3)	3 (3,5)
Другие	6 (3,6)	13 (7,6)	1 (1,3)	8 (9,4)
Длительность лечения‡				
Средняя ± СО, сут	109±4,6	10,6±4,9	11,3±4,3	10,7±5,3
Ранг, сут	1–27	1–27	1–22	2–27
Смерть†	37 (22,0)	50 (30,2)	15 (20,0)	31 (36,5)
Бактериемия	22 (13,1)	22 (12,0)	8 (10,7)	14 (16,5)
ВАП	118 (70,2)	114 (66,7)	49 (65,3)	47 (55,3)
Баллы по шкале APACHE II >20	39 (23,2)	33 (19,3)	18 (24,0)	21 (24,7)
Изменения при рентгенологическом исследовании органов грудной полости				
Пневмония с поражением нескольких долей легкого	99 (58,9)	91 (53,2)	43 (57,3)	49 (57,7)
Плевральный выпот	50 (29,8)	50 (29,2)	23 (30,7)	28 (32,9)
Билирубин >41,0 мкмоль/л (2,4 мг/дл)	4 (2,4)	8 (4,7)	2 (2,7)	2 (2,4)
Креатинин сыворотки крови >229,8 мкмоль/л†	7 (4,2)	7 (4,1)	3 (4,0)	4 (4,7)
Сопутствующие заболевания				
Сердца	39 (23,2)	50 (29,2)	18 (24,0)	34 (40,0)
Сахарный диабет	30 (17,9)	46 (26,9)	13 (17,3)	33 (38,8)
Печени	8 (4,8)	4 (2,3)	5 (6,7)	1 (1,2)
Онкологические	18 (10,7)	11 (6,4)	9 (12,0)	7 (8,2)
Почек	19 (11,3)	21 (12,3)	10 (13,3)	18 (21,2)
Респираторные	62 (36,9)	62 (36,3)	28 (37,3)	34 (40,0)
Сосудистые	8 (4,8)	7 (4,1)	4 (5,3)	4 (4,7)

* Данные представлены в виде количества пациентов (%), если не указано иначе.

† Характеристики, не включенные в логистический регрессионный анализ.

‡ Меньше 229,8 мкмоль/л (2,6 мг/дл) для мужчин и 212,2 мкмоль/л (2,4 мг/дл) для женщин.

ческого излечения для всех пациентов с НП составила 53,0% (221 из 417 пациентов) для линезолида и 52,2% (202 из 387 пациентов) для ванкомицина ($p=0,82$). Как показано на рис. 3, частота клинического излечения для терапии линезолидом в сравнении с терапией ванкомицином составляла для подгруппы *S. aureus* 51,5% (70 из 136 пациентов) в сравнении с 43,4% (59 из 136 пациентов; $p=0,18$), а для подгруппы MRSA 59,0% (36 из 61 пациента) в сравнении с 35,5% (22 из 62 пациентов; $p<0,01$). Сходные тенденции наблюдали у пациентов с подтвержденным *S. aureus* в образцах, полученных при выполнении инвазивных диагностических процедур либо по данным культуры крови: 51% (47 из 92 пациентов), получавших линезолид, и 43% пациентов (39 из 90 больных), получавших ванкомицин, клинически были излечены ($p=0,03$). В подгруппе MRSA, выявленного в образцах, полученных при выполнении инвазивных диагностических процедур, либо по данным культуры крови, клинически были излечены 58% (19 из 33 пациентов), получавших линезолид, и 33% (13 из 39 пациентов), получавших ванкомицин ($p=0,04$).

Среди пациентов с бактериемией *S. aureus* клинически были излечены 10 из 18 пациентов, получавших линезолид, и 7 из 16 пациентов, получавших ванкомицин ($p=0,49$).

Из пациентов с бактериемией MRSA клинически выздоровели 4 из 6 пациентов, получавших линезолид, и 3 из 8 пациентов, получавших ванкомицин ($p=0,28$).

Значимыми предикторами клинического излечения у всех пациентов с НП были количество баллов по шкале APACHE II ≤ 20 (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,9–4,7; $p<0,01$), пневмония с поражением одной доли легкого (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,3–2,4; $p<0,01$), отсутствие ВАП (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,5–2,9; $p<0,01$) и отсутствие онкологических (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,3–4,0; $p<0,01$) и почечных сопутствующих заболеваний (ОШ 2,3; 95% ДИ 1,4–3,8; $p<0,01$). Как показано в табл. 3, значимыми предикторами клинического излечения в подгруппах как *S. aureus*, так и MRSA были пневмония с поражением одной доли легкого, отсутствие ВАП, отсутствие сопутствующих онкологических и почечных заболеваний. Дополнительными значимыми предикторами излечения в подгруппе *S. aureus* были количество баллов по шкале APACHE II ≤ 20 и отсутствие сопутствующих кардиологических заболеваний. Логистический регрессионный анализ подтвердил, что различия в частоте клинического излечения в пользу терапии линезолидом в подгруппе MRSA оставались статистически значимыми после коррекции по исходным переменным.

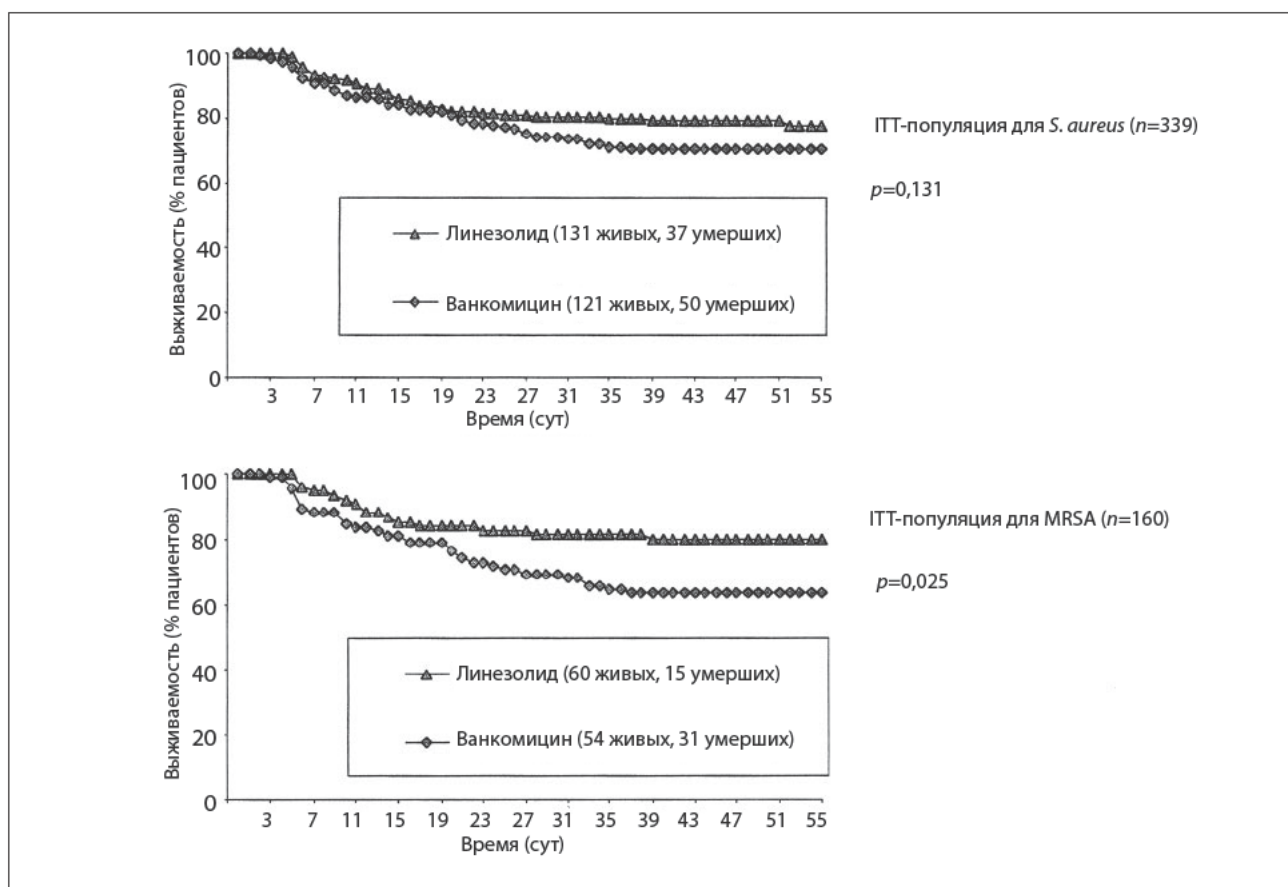


Рис. 2. Графики выживаемости Каплана – Мейера для всей базы данных

Таблица 2. Результаты логистического регрессионного анализа выживаемости у пациентов с НП*

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	Величина p
ITT-популяция для <i>S. aureus</i> (n=339)		
Терапия линезолидом	1,7 (1,0–2,9)	0,068
Возраст <65 лет	1,7 (0,9–3,0)	0,081
Баллы по шкале APACHE II ≤20	3,7 (2,0–6,9)	<0,001 [†]
Пневмония с поражением одной доли	1,7 (1,0–2,9)	0,072
Наличие плеврального выпота	1,6 (0,9–3,0)	0,127
Отсутствие сопутствующих заболеваний сердца	2,3 (1,3–4,1)	0,005 [†]
Отсутствие сопутствующих заболеваний почек	2,2 (1,0–4,8)	0,042 [†]
ITT-популяция для MRSA (n=160)		
Терапия линезолидом	2,2 (1,0–4,8)	0,050 [†]
Баллы по шкале APACHE II ≤20	2,1 (0,8–5,1)	0,116
Наличие плеврального выпота	1,9 (0,8–4,6)	0,145
Креатинин ≤229,8 мкмоль/л*	11,9 (1,1–125,0)	0,038 [†]
Отсутствие сопутствующих заболеваний сердца	3,0 (1,4–6,6)	0,005 [†]

* Меньше или равно 229,8 мкмоль/л (2,6 мг/дл) для мужчин и 212,2 мкмоль/л (2,4 мг/дл) для женщин.
[†] Достоверно при p<0,05.

Обсуждение

Как было продемонстрировано и в других анализах [9–14], данный ретроспективный анализ выявил наличие нескольких исходных переменных, таких как количество баллов по шкале APACHE II ≤20 или отсутствие сопутствующих заболеваний как независимых предикторов выживаемости. Однако единственной исходной переменной, ответственной за вмешательство в этой популяции, является выбор инициирующей антимикробной терапии. Важность адекватной инициирующей эмпирической терапии хорошо известна. По грубым подсчетам, смертность среди пациентов в критическом состоянии на 8,5–39,9% ниже, если инициирующая эмпирическая антимикробная терапия адекватна, по сравнению с клиническими ситуациями, в которых требуется ее модификация [15–17]. Поскольку необходимо адекватное лечение, данный анализ является первым, основанным на результатах рандомизированных двойных слепых клинических исследований [3, 4], проведенных с целью продемонстрировать преимущества в отношении выживаемости одного адекватного антимикробного средства по сравнению с другим у пациентов, получавших лечение по поводу MRSA-пневмонии.

У пациентов в подгруппе MRSA отмечали лучшую выживаемость (80,0 в сравнении с 63,5%; p=0,03) и частоту клинического излечения (59,0 в сравнении с 35,5%; p<0,01) при лечении линезолидом в сравнении с ванкомицином. Пациентов включали в исследование на основании клинических диагнозов, до получения результатов культуры; существует возможность дисбаланса между группами лечения в факторах риска, которые могут повлиять на исходы. Однако логистический регрессионный анализ подтвердил,

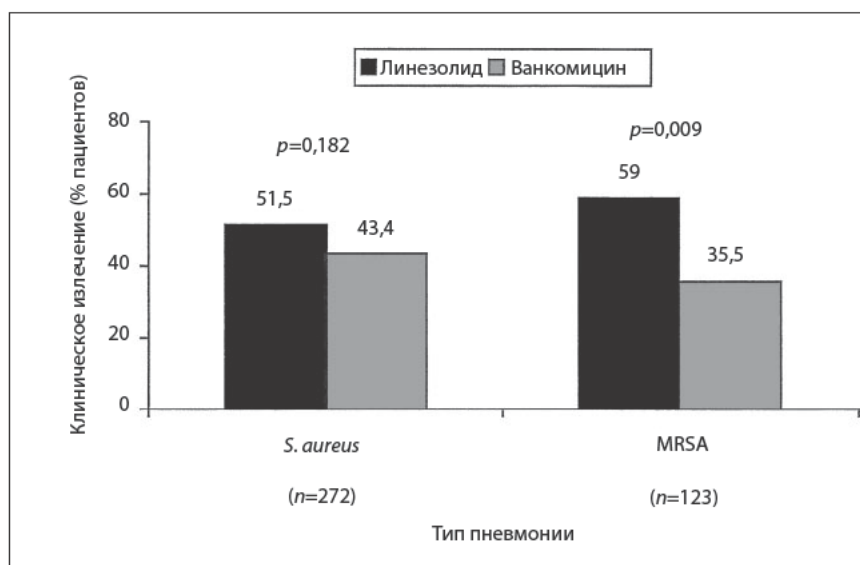


Рис. 3. Частота случаев клинического излечения для терапии линезолидом и ванкомицином у пациентов с грамположительной НП. Данные пациентов, исходы которых были расценены как неопределенные либо отсутствующие, исключены

что преимущества терапии линезолидом в подгруппе пациентов с MRSA-пневмонией оставались статистически значимыми после коррекции по исходным переменным.

Доступны только два других рандомизированных исследования [8, 18] пациентов с грамположительной НП, в которых ванкомицин является препаратов контроля. Хинупристин/далфопристин и ванкомицин приводили к одинаковой частоте клинического излечения у всех пациентов (43,3 в сравнении с 45,3%, 95% ДИ -13,2–9,3; n=298) и статистически эквивалентной частоте случаев клинического излечения в подгруппах пациентов с MRSA-пневмонией (19,4 в сравнении с 40,0%, 95% ДИ -46,2–4,9; n=51) [8]. Линезолид и ванкомицин приводили к эквивалентной частоте клинического излечения у всех пациентов с пневмонией (51,3 в сравнении с 50,0%, n=71), а также в подгруппе пациентов с MRSA-пневмонией (52,2 в сравнении

с 53,8%, n=49) [18]; это исследование не было включено в представленный анализ из-за разбежностей в протоколе — разрешалось включение пациентов с другими типами инфекций, такими как инфекции кожи и мягких тканей. Выживаемость не анализировали ни в одном из исследований [8, 18]. Важным отличием между этими двумя исследованиями и нашим было включение более чем в три раза большего количества пациентов с грамположительной НП и MRSA-пневмонией на основании объединения данных из исследований с линезолидом [3, 4], чем в последующем самом крупном исследовании [8].

Одной из возможных причин связи между терапией линезолидом и улучшением показателей выживаемости является слабое проникновение ванкомицина в легкие, которое было продемонстрировано в фармакокинетических исследованиях. Средняя концентрация ванкомицина в легочной ткани была меньше, чем в сыворотке крови спустя 1 ч (9,6 мг/кг в сравнении с 40,6 мг/л) и спустя 12 ч (2,8 мг/кг в сравнении с 6,7 мг/л) у 30 пациентов [19]. Средняя концентрация линезолида, напротив, была больше в промывных водах бронхов (ПВБ), чем в плазме крови, спустя 4 ч (64,3 мкг/мл в сравнении с 7,3 мкг/мл) и спустя 12 ч (24,3 мкг/мл в сравнении с 7,6 мкг/мл) у 25 добровольцев [20], и в ПВБ в сравнении с показателем в крови спустя 2–4 ч (29,5 мкг/мл в сравнении с 15,9 мкг/мл) и спустя 6–10 ч (26,6 мкг/мл в сравнении с 10,9 мкг/мл) у 10 пациентов [21]. Распределение антимикробных средств может быть различным в ПВБ и легочной ткани; однако соотношение концентрации ванкомицина в образцах легочной ткани по отношению к сыворотке или плазме крови

Таблица 3. Результаты логистического регрессионного анализа клинического излечения у пациентов с НП*

Предиктор	ОШ (95% ДИ)	Величина p
ITT-популяция для <i>S. aureus</i> (n=272)		
Терапия линезолидом	1,6 (0,9–2,7)	0,090
Баллы по шкале APACHE II ≤20	2,2 (1,0–4,6)	0,046†
Пневмония с поражением одной доли	2,0 (1,2–3,5)	0,014†
Отсутствие ВАП	2,5 (1,4–4,6)	0,003†
Отсутствие сопутствующих заболеваний сердца	2,1 (1,1–4,1)	0,034†
Отсутствие сопутствующих онкологических заболеваний	4,4 (1,4–13,5)	0,011†
Отсутствие сопутствующих заболеваний почек	13,5 (3,0–62,5)	<0,001†
ITT-популяция для MRSA (n=123)		
Терапия линезолидом	3,3 (1,3–8,3)	0,011†
Пневмония с поражением одной доли	3,7 (1,5–9,5)	0,006†
Отсутствие ВАП	2,9 (1,1–7,5)	0,028†
Отсутствие сопутствующих онкологических заболеваний	21,7 (3,7–125,0)	<0,001†
Отсутствие сопутствующих заболеваний почек	16,4 (3,2–83,3)	<0,001†
Отсутствие сопутствующих заболеваний печени	4,2 (0,6–31,3)	0,154

* Данные пациентов, исходы у которых были расценены как неопределенные либо отсутствующие, исключены.

† Достоверно при p<0,05.

было выше в исследовании, включавшем легочную ткань, по сравнению с результатами более раннего исследования концентрации ванкомицина в ПБВ [22]. Общие результаты этих исследований демонстрируют, что концентрация линезолида, но не ванкомицина, превышала «точку перелома»³ МПК для чувствительного к нему *S. aureus* в течение 12-часового интервала; «точка перелома» находилась на уровне 4 мкг/мл для обоих антимикробных агентов.

Дизайн данного исследования имел некоторые ограничения. Оно носило ретроспективный характер с анализом подгрупп. Однако сведения были получены из проспективных рандомизированных двойных слепых исследований, а база данных была полностью сформирована до начала проведения ретроспективного анализа. Предопределенной первичной конечной точкой для обоих исследований было клиническое излечение, которое оценивали в период последующего наблюдения и определяли консервативно; клинический исход оценивали как неэффективность лечения или как неопределенные данные непосредственно после окончания лечения, а в дальнейшем и неопределенные данные в период последующего наблюдения. Смертность, хотя и не являлась проспективно установленной конечной точкой, представляет собой объективный, клинически значимый параметр. Кроме того, данный анализ включал микробиологически подтвержденные случаи НП, вызванной *S. aureus*, во всей ИТТ-популяции. Были объединены результаты двух исследований, однако протоколы их были идентичными — около половины исследователей участвовали в обоих исследованиях, и мы не выявили различий между популяциями. Объединение данных этих исследований позволило нам проанализировать крупнейшую когорту пациентов с MRSA-пневмонией, включенных в рандомизированные двойные слепые исследования, выявленные с помощью компьютеризированного поиска в опубликованных литературных источниках, что, в свою очередь, снижало риск β -погрешности и позволило нам подтвердить результаты, полученные в оригинальных когортах [5, 6]. В противоположность, отсутствие достоверных различий в частоте клинического излечения между ванкомицином и хинупристином/далфопристином в подгруппе пациентов с MRSA в исследовании J. Fagon et al. [8] (40 в сравнении с 19,4%) могло быть обусловлено малым размером выборки.

Обсуждались оптимальные методы дозирования ванкомицина [23–26]. Доза ванкомицина, выбранная для регистрационных исследований (1 г каждые 12 ч), является одобренной, приближенной к 15 мг/кг в стандартных руководствах [27], и идентична таковой, применявшимся в других рандомизированных исследованиях [8, 18] ванкомицина. Часто рекомендуется фармакокинетический мониторинг во избежание токсичности либо для повышения эффективности, особенно при комбинации с фармакодинамическим моделированием [28, 29]; наш протокол позволял коррекцию дозы и фармакокинетический мониторинг в соответствии с местными стандартами медицинской помощи.

Наконец, применение количественных культуральных методов не требовалось для установления диагноза НП, также как для включения пациента в исследование или

продолжения его участия в исследовании. Более чем у 50% пациентов как в подгруппе *S. aureus*, так и в подгруппе MRSA диагноз был установлен с помощью инвазивных методов либо культуры крови. Использование мокроты или трахеального аспирата для получения культуры отражает общую медицинскую практику в США, где пациентов в критическом состоянии продолжают лечить согласно результатам не количественных неинвазивных диагностических исследований. Интересно, что характер реакции на лечение как для выживаемости, так и для излечения у пациентов с пневмонией, диагностированной с помощью инвазивных методов либо культуры крови, отражал результаты во всей когорте. Таким образом, результаты данного исследования представляют реакцию на антимикробную терапию у пациентов с MRSA-пневмонией, диагноз которым был поставлен обычными не количественными диагностическими методами.

Таким образом, терапия линезолидом ассоциировалась со значительно более высокой выживаемостью и частотой клинического излечения пациентов, чем лечение ванкомицином у пациентов с НП, вызванной MRSA. Это преимущество оставалось статистически значимым при применении логистического регрессионного анализа после коррекции по исходным переменным. Будущие исследования могут выявить преимущества данного подхода, однако мощные сравнительные контролируемые проспективные исследования у пациентов с MRSA может быть сложно выполнить. По причине подтвержденного значения иницирующего лечения у пациентов с НП, находящихся в критическом состоянии, в том числе с ВАП, надлежащая эмпирическая терапия должна быть начата вовремя [15–17]. Результаты данного ретроспективного анализа дают возможность предположить, что иницирующую эмпирическую терапию линезолидом следует рассматривать как вариант лечения у пациентов с подозрением на НП и риском инфицирования MRSA. Кандидатами для этого подхода могут считаться пациенты, госпитализированные в учреждения, где присутствует MRSA, штаммы представлены грамположительными кокками, а также при наличии факторов риска MRSA, как продемонстрировано эпидемиологическими исследованиями [30, 31].

Благодарности

Авторы благодарят М.М. Wesley, B.A. Leshner, C.W. Hamilton за помощь в подготовке рукописи, М.С. Krug за помощь в программировании, V.H. Le — за поддержку в статистической обработке.

Конфликт интересов

R.C. Wunderink является консультантом и получил поддержку на научно-исследовательскую работу от компании Pharmacia. R.C. Wunderink и J. Rello входят в состав бюро лекторов компании Pharmacia. S.K. Cammarata и R.V. Croos-Dabrera являются сотрудниками Pharmacia. M.H. Kollef получал гонорары от Pharmacia за публичные выступления на национальных конференциях. Это исследование получило поддержку в виде гранта от компаний Pharmacia Corporation, Peapack, NJ.

Список литературы находится в редакции

Печатается при поддержке ООО «Юрия-Фарм»

³ МПК сравнивают со стандартными предельными значениями МПК антибиотика в отношении конкретного микроорганизма, предложенными международной организацией химиотерапевтов (предельное значение МПК называют «breakpoint» — «точка перелома») (Прим. ред.).

ЛІНЕЛІД

Linolid®

Лінезолід
Розчин для інфузій (2 мг/мл)



вирішення
проблеми Грам «+»
резистентних
госпітальних інфекцій

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua



Інформація про медичний препарат ЛІНЕЛІД

Діюча речовина: лінезолід. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01X X08.

Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріемією, такі як:

– нозокоміальна (госпітальна) пневмонія; негоспітальна пневмонія; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Ent. faecium* та *faecalis*. Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічне показання призначення комбінованої терапії. Побічні реакції. Інфекції та інвазії: часті – кандидоз (зокрема оральний та вагінальний кандидоз) або грибок інфекції; нечасті – вагінізм. З боку крові та лімфатичної системи: нечасті і часті частоти відповідно до клінічних повідомлень – еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія. Психічні розлади: нечасті – безсоння. З боку нервової системи: часті – головний біль, перебіг сну (металічний присмак); нечасті – запаморочення, гіпостезія, парестезія. З боку органів зору: нечасті – погіршення зору. З боку органів слуху: нечасті – дзвін у вухах. З боку серцево-судинної системи: нечасті – артеріальна гіпертензія, фліктер тромбозів. З боку травного тракту: часті – діарея, нудота, блювання; нечасті – локальний або загальний біль у животі, запор, сухість у роті, диспепсія, застриг, глосит, послаблення випорожнень, панкреатит, стоматит, розлади або зміна кольору язика. З боку гепатобіліарної системи: часті – анормальні функціональні печінкові проби. З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасті: дерматит, надмірне потовиділення, свербіж, висипання, кропив'янка. З боку сечовидільної системи: нечасті – поліурія. З боку репродуктивної системи та молочних залоз: нечасті – аутовагінальні порушення. Загальні порушення та розлади в місці введення: нечасті – гарячка, втома, гарячка, біль у місці ін'єкції, посилення спраги, локальний біль. Лабораторні показники. Біохімія: часті – підвищення АСТ, АЛТ, ЛДГ, лужної фосфатази, азоту сечовини крові, креатинінінаміа, ліпаз, амілази або глюкози поза голодуванням; зниження загального білка, альбуміну, натрію та кальцію; підвищення або зниження калію або бікарбонату; нечасті – підвищення загального білірубину, креатиніну, натрію або кальцію; зниження глюкози поза голодуванням; підвищення або зниження холестеріну. Гематологія: часті – підвищення вмісту нейтрофілів та еозинофілів; зниження гемоглобіну, гематокриту або кількості еритроцитів; підвищення або зниження кількості тромбоцитів або лейкоцитів; нечасті – підвищення кількості ретикулоцитів; зниження кількості нейтрофілів. Наступні побічні реакції розцінювалися як тяжкі в ізольованих випадках: – локалізований біль у животі, транзиторні ішемічні атаки, артеріальна гіпертензія, панкреатит та ниркова недостатність. Протягом клінічних досліджень повідомлялося про один випадок арitmії (тахікардії), що був обумовлений препаратом. У контрольному дослідженні, у яких лінезолід призначався терміном до 28 днів, менше ніж у 0,1 % пацієнтів відмічалася анемія. У програмі лікування хворих з інфекціями, що загрожують життю, та супутніми захворюваннями процент хворих, у яких розвинулася анемія при прийомі лінезоліду протягом < 28 днів, склав 2,5 %, порівняно з 12,3 %, коли лікування продовжувалося протягом > 28 днів. Постмаркетинговий досвід. З боку крові та лімфатичної системи: анемія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, панцитопенія та мієлосупресія. У випадку розвитку анемії прийом лінезоліду більше 28 днів підвищував необхідність проведення гемотрансфузії з боку імунної системи: анафілаксія; порушення профілі та метаболізму: лактатацидоз. З боку нервової системи: периферична нейропатія, судороги, серотоніновий синдром. Серед пацієнтів, що лікувалися лінезолідом, повідомлялося про випадки судом. У більшості випадків у пацієнтів в анамнезі були судороги або фактори ризику виникнення судом. Повідомлялося про випадки серотонінового синдрому. З боку органів зору: нейропатія зорового нерва, що інколи прогресувала до втрати зору (випадки переважно спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат довшою максимальною рекомендованою терміну дозою застосування, який становить 28 днів). З боку шкіри та підшкірної клітковини: ангіоневротичний набряк, бульозні ураження шкіри, такі як синдром Стивенса-Джонсона. Упаковка. По 300 мл у пляшці скляній № 1 у паці з картоном; по 300 мл у контейнері полімерному № 1 у паці з картоном. Категорія відпуску. За рецептом.