

УДК

Richard R. WATKINS

Division of Infectious Diseases, Akron General Medical Center, Akron, OH, USA

Tracy L. LEMONOVICH

Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH, USA

Thomas M. FILE Jr

Division of Infectious Diseases, Summa Health System, Akron, OH, USA

## ОБЗОР ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛИНЕЗОЛИДА В ЛЕЧЕНИИ МЕТИЦИЛЛИН- РЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ *Staphylococcus aureus* (MRSA): МЕСТО В ТЕРАПИИ

**Резюме.** Метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), в том числе внегоспитальные и госпитальные штаммы, являются весомой причиной заболеваемости и смертности среди людей. Терапевтические возможности стали ограниченными вследствие возникновения метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину, который в течение длительного времени являлся препаратом первой линии для лечения тяжелых инфекционных заболеваний. Это послужило причиной поиска новых антибактериальных препаратов, эффективных по отношению к метициллин-резистентным штаммам *Staphylococcus aureus*. В 2000 году линезолид, относящийся к оксазолидиноновому ряду антибактериальных средств, был одобрен Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (Food and Drug Administration) для лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*. С тех пор был проведен целый ряд клинических и научных исследований с целью изучения эффективности линезолида в лечении тяжелых инфекционных заболеваний, в том числе пневмонии (как внегоспитальной, так и госпитальной), инфекционных поражений кожных покровов и мягких тканей — язвенных поражений при диабетической стопе, эндокардита, остеомиелита, поражения протезов и пр. Основная цель данной статьи — предоставить обзор современных актуальных доказательных данных, полученных в клинической практике применения линезолида для лечения инфекционных поражений, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, с акцентированием внимания на недавно опубликованных данных исследований, в том числе касающихся нозокомиальной пневмонии. Среди других целей необходимо назвать анализ сравнения показателей стоимости и эффективности линезолида с другими препаратами, а также обзор основных фармакокинетических и фармакодинамических свойств линезолида.

**Ключевые слова:** линезолид, метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, клинические исследования, пневмония, кожные инфекции.

### Введение

Инфекционные заболевания у человека, обусловленные метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), могут быть представлены широким спектром состояний, начиная от фурункула кожи и заканчивая бактериемией и септическим шоком. Эпидемия инфекционных заболеваний, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, начавшаяся в середине 1990-х годов и которую мы имеем на сегодняшний день, привела к значительному росту частоты применения ванкомицина [1].

Применение ванкомицина, антибактериального средства, относящегося к гликопептидам и ингибирующего синтез клеточной стенки, стало стандартом терапии, с которым сравнивают другие антибактериальные средства. За последние не-

сколько лет наблюдается увеличение минимальных подавляющих концентраций (МПК) ванкомицина (так называемый сдвиг МПК); также согласно имеющимся данным по фармакокинетическим и фармакодинамическим характеристикам препарата, стандартные дозы не позволяют достичь высокого процента целевого показателя МПК, который равен 4 [2, 3]. Это стало причиной снижения верхней границы восприимчивости к ванкомицину с 4 до 2 мкг/мл в 2006 году Институтом клинических и лабораторных стандартов (Clinical and Laboratory Standards Institute) [4]. Тем не менее, неэффективное лечение ванкомицином может наблюдаться также в случаях, когда МПК находятся в пределах диапазона восприимчивости [5]. Более того, метициллин-

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* с более высокими показателями МПК связаны с повышенным уровнем смертности [6]. Имеются данные о метициллин-резистентных штаммах *Staphylococcus aureus* с пониженной чувствительностью к ванкомицину (опосредованной опероном *vanA* энтерококков), правда, все еще редких для США [7, 8]. Исследователям удалось установить, что механизм резистентности микроорганизмов обусловлен развитием структурных изменений в бактериальной клеточной стенке [9].

Полученные данные привели к разработке новых антибактериальных средств, предназначенных для лечения метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*. Одним из них является линезолид, член семейства оксазолидинонов, одобренный Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA) в апреле 2000 года для лечения внегоспитальных и нозокомиальных пневмоний, а также инфекционных поражений кожных покровов и мягких тканей, обусловленных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [10]. С момента первого одобрения препарата было опубликовано значительное количество данных, полученных в клинических исследованиях, которые позволяют улучшить наше понимание эффектов линезолида. В настоящем обзоре внимание фокусируется на современных данных доказательной медицины, касающихся лечения инфекционных поражений, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, линезолидом, а также обсуждаются фармакологические и фармакодинамические свойства препарата. В частности, будет проведен анализ данных, полученных в недавно проведенных исследованиях линезолида для лечения пневмонии, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*.

## Методы

Был произведен анализ литературы из базы данных PubMed с применением ключевых слов «линезолид» и «метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*». В анализ включались статьи, опубликованные только на английском языке. Было отобрано и проанализировано 979 статей, из которых для данного обзора было выбрано 103 статьи. В поиск включены статьи, имеющиеся в базе данных PubMed по состоянию на сентябрь 2012 года.

## Инфекции, обусловленные метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*

Вскоре после начала применения пенициллина были изолированы штаммы *Staphylococcus aureus*, продуцирующие пеницилиназу. В связи с этим открытием ученые разработали полусинтетический антибиотик метициллин, резистентный к расщепляющему механизму действия пеницилиназы, разрушающей  $\beta$ -лактамное кольцо. Однако в начале 1960-х годов были обнаружены метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* [11]. Из-

начально выделявшиеся у пациентов стационаров в Великобритании, эти штаммы начали распространяться в 1980-х годах. На самом деле сегодня метициллин-резистентные штаммы составляют около 25–50 % и более госпитальных штаммов в США и некоторых других развитых странах [12, 13]. За последнее десятилетие появились инфекции, обусловленные внегоспитальными метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, которые являются достаточно серьезной проблемой всего человечества [14]. Доминирующим штаммом на территории США является клон Пантона — Валентина лейкоцидин-положительный штамм USA 330 (PVL, Panton — Valentine leukocidin), на территории Европы — клон ST80 [15]. Предсказуемо, что внегоспитальный метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) станет доминантным госпитальным штаммом вследствие его возросшей вирулентности, устойчивости, а также расширяющегося общественного резервуара [16]. Однако в недавних публикациях данное предположение подвергли сомнению. В одной публикации было продемонстрировано соотношение инфекционных поражений кожных покровов и мягких тканей, обусловленных внегоспитальными метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, пик которых в 2006 году составил 62 % с дальнейшим ежегодным снижением годового показателя, который в 2010 году составил 52 % ( $P < 0,001$  для динамики) [17]. В ходе исследований инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, данные с 2005 по 2008 год также свидетельствовали о снижении частоты выявления госпитальных метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) [18]. Данные сведения, возможно, свидетельствуют о пике настоящей эпидемии метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*. Однако, помимо этих двух исследований, проведенных в США, требуются дальнейшие исследования, в том числе за пределами США.

В целом внегоспитальные метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и госпитальные метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (HA-MRSA) отличаются спектром инфекционных процессов, которые они вызывают: первые чаще всего обуславливают развитие инфекционных поражений кожных покровов и мягких тканей (например, абсцессы, флегмона), вторые — более инвазивных инфекционных процессов (например, пневмония, бактериемия и остеомиелит). Однако это не строгое разграничение; очень часто одни штаммы могут вызывать заболевания, характерные для другого штамма, и наоборот. Например, согласно одной публикации, внегоспитальный метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus* 300 USA вызывает 20 % нозокомиальных бактериемий одного из госпиталей Детройта [19]. Центр по контролю и профилактике заболеваемости дал определение инфекции, вызванной внегоспитальными метициллин-рези-

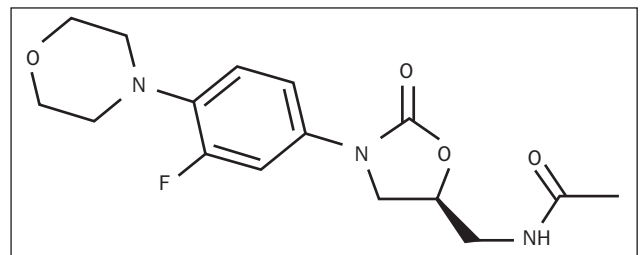
стентными штаммами *Staphylococcus aureus*, как инфекции, развивающейся у пациентов за пределами стационара или в течение 48 часов после госпитализации при отсутствии факторов риска инфекции, вызванной госпитальными метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [20]. Среди факторов риска необходимо назвать гемодиализ, хирургические вмешательства, пребывание в лечебном учреждении санаторного типа для больных, нуждающихся в постоянном уходе, госпитализацию в предыдущем году, наличие постоянного катетера при контаминации во время проведения культурального исследования [20]. Связь внегоспитальных метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* со вспышками инфекционных поражений кожных покровов и мягких тканей наблюдается в большом количестве групп, представленных атлетами, заключенными, военнослужащими, а также городским населением, находящимся в неблагоприятных условиях [21]. Кроме этого, инфекции, вызванные внегоспитальными метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, часто наблюдаются у многих членов семьи, что является результатом асимптомного назального носительства [22].

Метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* обладают несколькими вирулентными факторами, с помощью которых им удается преодолеть иммунный ответ организма хозяина. Одним из наиболее изученных является PVL — состоящий из двух компонентов экзотоксин, формирующий поры в мембранах лейкоцитов, что приводит к их лизису. Большинство внегоспитальных метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* содержат гены PVL *lukS* и *lukF*. Этого обычно не наблюдается у госпитальных метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*. Раньше при эпидемиях метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* ученые считали PVL основной причиной вирулентности внегоспитальных метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* [23]. Однако недавно полученные данные ставят под сомнение тот факт, что PVL является основной причиной вирулентности, поскольку клоны, у которых отсутствуют гены PVL, демонстрируют значительную степень вирулентности [24]. Продукция PVL в условиях *in vitro* повышается под действием β-лактамовых антибиотиков посредством активации транскрипции, в то время как под действием антибиотиков, снижающих синтез протеинов (например, линезолида), продукция PVL снижается [25]. Также считается, что и другие факторы оказывают вклад в патогенез инфекций, обусловленных внегоспитальными и госпитальными метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*. Данные факторы представлены фенол-растворимыми модулинами, α-токсином, аргининовым катаболическим мобильным элементом, суперантигенами, биопленками (тонкими слоями организмов), обзор которых был недавно представлен [26].

### Линезолид — первый оксазолидинон

Первый представитель нового класса антибактериальных средств, называемых оксазолидинонами, линезолид доказал свою эффективность в лечении широкого спектра инфекционных заболеваний, вызванных грамположительными возбудителями. В отличие от многих других классов антимикробных препаратов (например, бета-лактамов, аминогликозидов, макролидов) линезолид является полностью синтетическим веществом (рис. 1). Механизм действия линезолида основывается на ингибировании синтеза бактериальных протеинов путем связывания с 23S-субъединицей рибосомальной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) каталитического сайта 50S рибосомы [27]. В настоящее время линезолид одобрен FDA для лечения следующих заболеваний: 1) инфекций, вызванных ванкомицин-резистентным *Enterococcus faecium*, в том числе в случаях сопутствующей бактериемии; 2) нозокомиальных пневмоний, вызванных *Staphylococcus aureus*, в том числе метициллин-чувствительными (MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*) и метициллин-резистентными (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) штаммами, а также *Streptococcus pneumoniae* (в том числе и мультирезистентными штаммами); 3) осложненных кожных инфекций, а также инфекций подкожной клетчатки, в том числе при синдроме диабетической стопы без сопутствующих признаков остеомиелита, вызванного метициллин-чувствительными и метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* или *Streptococcus agalactiae*; 4) неосложненных кожных инфекций, а также инфекций подкожной клетчатки, вызванных метициллин-чувствительными штаммами *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pyogenes*; 5) внегоспитальной пневмонии, вызванной *S. pneumoniae*, в том числе в случаях сопутствующей бактериемии, или метициллин-чувствительными штаммами *Staphylococcus aureus*.

Линезолид обладает благоприятным фармакокинетическим профилем, демонстрируя активные концентрации в целом ряде тканей [28]. В одном исследовании удалось установить, что средняя концентрация линезолида в инфицированной мягкой ткани составила 51 % от соответствующей сыворо-



**Рисунок 1. Химическая структура линезолида. Молекулярная масса составляет 337,35; эмпирическая формула  $C_{16}H_{20}FN_{3}O_4$**   
**Примечание: активность препарата усилена морфолиновой группой, находящейся в первом кольце (слева), а также атомом фтора во втором кольце.**



точной концентрации [29]. В другом исследовании, проводившемся среди пациентов с язвенными поражениями, развившимися на фоне диабетической стопы, исследователям удалось установить, что линезолид хорошо проникает из плазмы как в здоровые, так и в инфицированные подкожные ткани [30]. Средний показатель связывания с протеинами составил 15 %, не зависел от концентрации и отличался между пациентами. Сигнальный путь цитохрома P450 на метаболизм препарата влияния не оказывает. Препарат доступен в форме для внутривенного введения, а также перорального приема; биодоступность лекарственных форм для перорального приема составляет 100 %. Пол и возраст пациента не оказывают значительного эффекта на фармакокинетические характеристики препарата; в случаях сопутствующей печеночной (от легкой до умеренной степени тяжести) или почечной (независимо от степени тяжести) недостаточности изменения дозировки не требуются. Линезолид является бактериостатиком и демонстрирует значительный постантибиотический эффект в отношении чувствительных бактерий [31]. Септическое состояние не оказывает влияния на фармакокинетические свойства препарата [31]. Побочные эффекты, отмеченные при приеме препарата, обычно характеризуются легкой степенью тяжести, особенно если длительность лечения не превышает 28 дней. К наиболее частым побочным явлениям относятся диарея (4 %), тошнота (3,3 %) и головная боль (1,9 %) [10]. Лабораторные изменения представлены обратимыми анемией и тромбоцитопенией. Хроническая печеночная недостаточность, вероятно, повышает риск развития тромбоцитопении, вызванной приемом линезолида [32]. Более серьезные нежелательные явления наблюдаются у пациентов, у которых курс лечения составляет более 28 дней; в данных случаях нежелательные явления могут быть представлены лактат-ацидозом, необратимой периферической невропатией, а также невритом зрительных нервов [33]. Линезолид ингибирует моноаминоксидазу и может привести к развитию серотониновой токсичности у пациентов, параллельно принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [33]. Состояние проявляется нарушением сознания, признаками агитации, гипертензией, а также острой почечной недостаточностью [34, 35]. Также необходимо отметить, что параллельное применение ингибитора моноаминоксидазы и линезолида сопровождалось гипогликемией. Данное явление недавно наблюдалось у 64-летнего мужчины, страдающего сахарным диабетом 2-го типа и получавшего лечение линезолидом по поводу флегмоны [36]. Симптомы гипогликемии исчезли сразу же после прекращения приема линезолида и назначения ванкомицина.

Как и по отношению ко всем другим антибиотикам, развитие бактериальной резистентности к линезолиду было лишь вопросом времени. Ранее ученые предположили, что природное развитие механизмов резистентности будет медленным бла-

годаря синтетической структуре линезолида [10]. Однако уже вскоре вследствие мутаций в участке домена V 23S-субъединицы гена рРНК появились резистентные штаммы *S.aureus* [37]. Ген *cfg* способен переносить информацию о резистентности к линезолиду; с ним связывают появление инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [38]. К счастью, в недавнем исследовании было установлено, что частота резистентности к линезолиду среди метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* в США остается низкой (< 1 %) и стабильной с начала проведения наблюдательных исследований в 2006 году [39].

### Доказательные данные, полученные в клинических исследованиях Пневмония

Было проведено несколько исследований по изучению линезолида для лечения пневмонии, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) (табл. 1). В большинстве случаев пневмония рассматривалась как нозокомиальная инфекция. Неоднократно сравнивались клиническая эффективность линезолида с клинической эффективностью других антибиотиков, в частности ванкомицина, так как в течение длительного времени ванкомицин считался золотым стандартом для лечения пневмонии, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*. В ходе метаанализа результатов девяти рандомизированных исследований, в которых сравнивались линезолид с ванкомицином (7 исследований) или тейкопланином (2 исследования) у пациентов с нозокомиальной пневмонией, были установлены сопоставимые показатели клинической эффективности и эрадикации возбудителя [40]. Более того, разницы в показателях клинической эффективности и эрадикации возбудителя в ходе подгруппового анализа пациентов с инфекцией, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, выявлено не было. Повышенный риск развития тромбоцитопении (RR 1,93, 95% ДИ 1,30–2,87; P = 0,001) и побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (RR 2,02, 95% ДИ 1,10–3,70; P = 0,02) наблюдался при приеме линезолида, а разницы в риске развития почечной недостаточности (RR 0,89, 95% ДИ 0,56–1,43; P = 0,64) и общей смертности (RR 0,95, 95% ДИ 0,76–1,18; P = 0,63) не наблюдалось. В ходе еще одного метаанализа восьми рандомизированных контролируемых клинических исследований было обнаружено отсутствие преимущества линезолида перед гликопептидными антибиотиками в плане клинической эффективности, эрадикации возбудителя и смертности [41]. Как и в предыдущем исследовании, при подгрупповом анализе разницы в показателях клинической эффективности между пациентами с инфекцией метициллин-резистент-

**Таблица 1. Исследования линезолида при пневмонии, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus***

Автор, год, ссылка	Тип исследования	Уровень доказательности	Результаты
R. Wunderink и соавт., 2012 [42]	Рандомизированное клиническое исследование нозокомиальной пневмонии	2	Клиническое выздоровление было достигнуто у 57 % пациентов, получавших лечение линезолидом, против 46 % пациентов, принимавших ванкомицин (P = 0,042); 60-дневная смертность оказалась сопоставима
C. Alaniz и соавт., 2012 [95]	Рандомизированное клиническое исследование нозокомиальной пневмонии	2	Были продемонстрированы преимущества линезолида (в сравнении с ванкомицином) в плане клинического ответа, но не показателя выживаемости
A. Watanabe и соавт., 2012 [96]	Проспективное обсервационное исследование нозокомиальной пневмонии	3	Из 13 пациентов, у которых была проведена оценка клинического ответа, 7 были расценены как вылеченные, у 3 было констатировано неудачное лечение, у 3 не удалось определить
M. Karvouniaris и соавт., 2011 [97]	Систематический обзор нозокомиальных пневмоний	1	Несмотря на превосходство фармакокинетических/фармакодинамических свойств, продемонстрировать явные преимущества линезолида перед ванкомицином в недавних клинических исследованиях не удалось
J.D. Chan и соавт., 2011 [98]	Ретроспективное когортное исследование ИВЛ-ассоциированной пневмонии	3	Превосходства линезолида перед ванкомицином по показателям выживаемости выявлено не было; выявлена тенденция превосходства линезолида перед ванкомицином по показателям эффективности лечения (89 против 73 %, P = 0,006)
A. Walkey и соавт., 2011 [41]	Метаанализ нозокомиальных пневмоний	1	В ходе анализа данных 8 рандомизированных клинических исследований превосходства линезолида перед ванкомицином по показателям эффективности лечения выявлено не было
A.C. Kalil и соавт., 2010 [40]	Метаанализ нозокомиальных пневмоний	1	Разницы между линезолидом и гликопептидами по отношению к показателям общей смертности выявлено не было, относительный риск клинической эффективности составил 1,00
R. Wunderink и соавт., 2008 [99]	Рандомизированное клиническое исследование ИВЛ-ассоциированной пневмонии	2	Превосходство линезолида перед ванкомицином по показателям эффективности эрадикации возбудителя оказалось незначительным (56 против 47 %; P = 0,757)
S. Kohno и соавт., 2007 [100]	Рандомизированное клиническое исследование пациентов с инфекционными заболеваниями, обусловленными метициллин-резистентными штаммами <i>Staphylococcus aureus</i> , в том числе с пневмонией	2	Показатель эффективности составил 60 % (21/35) в группе линезолида и 47,4 % (9/19) — в группе ванкомицина (P = 0,37)
M.H. Kollef и соавт., 2004 [101]	Ретроспективный анализ данных двух рандомизированных двойных слепых исследований ИВЛ-ассоциированной пневмонии, обусловленной метициллин-резистентными штаммами <i>Staphylococcus aureus</i>	2	Начальная терапия линезолидом сопровождалась значительно лучшими показателями клинической эффективности и выживаемости в сравнении с начальной терапией ванкомицином
D.L. Stevens и соавт., 2002 [102]	Рандомизированное клиническое исследование инфекционных заболеваний, обусловленных метициллин-резистентными штаммами <i>Staphylococcus aureus</i> , в том числе нозокомиальных пневмоний	2	Клиническая эффективность и эффективность эрадикации возбудителя линезолида сопоставима с таковыми показателями ванкомицина
E. Rubinstein и соавт., 2001 [103]	Рандомизированное клиническое исследование нозокомиальной пневмонии	2	Линезолид статистически оказался не хуже фиксированных доз ванкомицина

**Примечание: уровни доказательности данных: 1 — надежные данные, полученные минимум из одного систематического обзора; 2 — доказательные данные, полученные в рандомизированных клинических исследованиях; 3 — данные, полученные в хорошо организованных нерандомизированных одноступенчатых, когортных исследованиях; 4 — данные, полученные в ходе хорошо организованных неэкспериментальных, обсервационных исследований, проведенных более чем в одном центре или более чем одной группой исследователей; 5 — экспертное мнение, описательное исследование, а также отчеты экспертных комитетов.**

ными штаммами *Staphylococcus aureus* и пациентами без этой инфекции выявлено не было. Риск развития нежелательных явлений между линезолидом и гликопептидными антибиотиками оказался сопоставимым.

В ходе недавнего проспективного рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования сравнивались линезолид и ванкомицин для лечения госпитальной пневмонии и пневмонии, ассоциированной с работой в медицинском учреждении, достоверно вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [42]. На момент завершения исследования показатель эффективности для линезолида составил 57,6 %, а для ванкомицина — 46,6 % (95% ДИ 0,5–21,6; P = 0,042).

Среди пациентов, у которых на момент завершения исследования были доступны образцы мокроты для культурального исследования, у 16 из 92 пациентов (17 %), получавших лечение линезолидом, наблюдались персистирующие положительные культуры метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* в сравнении с 50 пациентами (46 %) из 109, получавших лечение ванкомицином, с аналогичными результатами. В данном исследовании дозировка ванкомицина составила 15 мг/кг каждые 12 часов с титрованием дозы до достижения минимальных целевых уровней. Линезолид оказался не хуже и статистически превзошел ванкомицин по показателю клинической эффективности на момент завершения исследования, по показателю эффективности эрадикации возбудителя на момент завершения лечения, а также на момент завершения исследования. Общая 60-дневная смертность оказалась сопоставимой (линезолид — 15,7 %, ванкомицин — 17,0 %), как и частота нежелательных явлений (табл. 2). Как и ожидалось, проявления нефротоксичности наблюдались чаще при применении ванкомицина (18,2 %), чем линезолида (8,4 %). Данное исследование имеет большое значение, поскольку оно оказалось первым рандомизированным контролируемым исследованием, в котором целенаправленно сравнивалась эффективность ванкомицина и линезолида по отношению к респираторным инфекциям, вызванным метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*. Данные результаты были поставлены под сомнение

некоторыми экспертами по вопросам, касающимся оптимальной дозировки ванкомицина [43–45].

Другая группа ученых для сравнения ванкомицина и линезолида у пациентов с пневмонией, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, применяла модель нейтропении у мышей [46]. Им удалось установить, что оптимизированная доза ванкомицина (достигающая участка под кривой [0–24]/уровень МПК > 400) была сравнима с линезолидом в отношении снижения количества возбудителя в тканях легких. Однако линезолид оказался более эффективным в сравнении с ванкомицином в отношении наиболее вирулентного метициллин-резистентного штамма *Staphylococcus aureus* (MR33). Остается выяснить, будут ли подобные результаты получены у людей с нейтропенией. В ретроспективном observationalном исследовании IMPACT-NAR изучалось лечение ванкомицином и линезолидом ИВЛ-ассоциированной пневмонии, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [47]. В исследование были включены пациенты в 5 центрах США. Клиническая эффективность определялась как уменьшение или исчезновение симптомов ИВЛ-ассоциированной пневмонии за 14 дней. Для определения наличия связи между сравнивавшимися линезолидом и ванкомицином и клинической эффективностью применялась адаптированная по мере склонности регрессионная логистическая модель. Всего было обследовано 143 пациента, 80 из которых получали лечение линезолидом, а 63 — ванкомицином. У пациентов, получавших лечение линезолидом, наблюдался существенно более высокий показатель клинической эффективности, чем у пациентов, получавших лечение ванкомицином (62/80 [77 %] против 37/63 [59 %]; P = 0,0018). Результаты, полученные с помощью адаптированной по мере склонности регрессионной логистической модели, представлены на рис. 2.

### Инфекции кожи и мягких тканей

Несмотря на то что инфекции кожи и мягких тканей могут быть вызваны самыми разнообразными бактериальными патогенами, метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* являются наиболее частой этиологической причиной госпи-

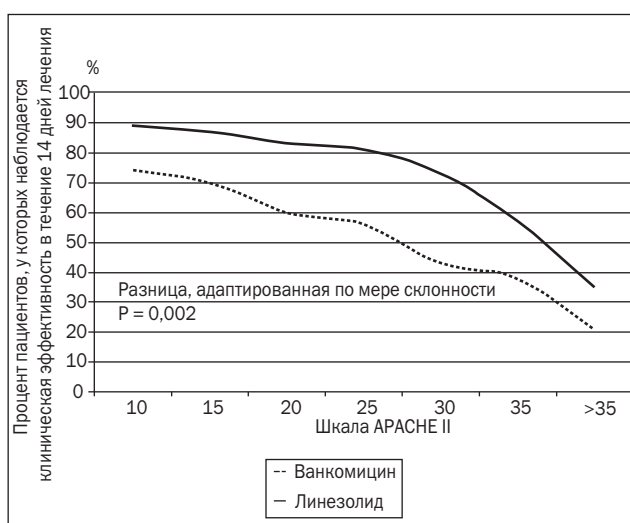
**Таблица 2. Сравнение нежелательных явлений, наблюдавшихся у всех включенных в исследование пациентов, принявших хотя бы одну дозу линезолида или ванкомицина [42]**

Нежелательное явление	Линезолид, n (%) (n = 597)	Ванкомицин, n (%) (n = 587)
Анемия	30 (5,2)	42 (7,2)
Остановка сердца	11 (1,8)	13 (2,2)
Панкреатит	5 (0,8)	1 (0,2)
Панцитопения/нейтропения	4 (0,6)	2 (0,4)
Парестезия	0	1 (0,2)
Полиневропатия	0	1 (0,2)
Почечная недостаточность	22 (3,7)	43 (7,3)
Тромбоцитопения	8 (1,3)	13 (2,2)

тализации пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии в США [48]. Ученые исследовали культуры, полученные у взрослых пациентов с острыми нагноительными инфекционными процессами кожи и мягких тканей, при этом частота выявления метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* составляла в среднем 59 % (при диапазоне от 15 до 74 %). Сравнение эффективности линезолида и ванкомицина у пациентов с осложненными инфекционными заболеваниями кожи и мягких тканей (инфекционные поражения, вовлекающие глубокие мягкие ткани, требующие хирургического вмешательства или сопровождающиеся сопутствующими заболеваниями) проводилось в открытом рандомизированном контролируемом исследовании, в которое было включено 285 пациентов с подтвержденным путем микробиологических исследований наличием метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* [49]. Было установлено, что линезолид хорошо переносится и сопоставим с ванкомицином при лечении осложненных инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей. В ходе подгруппового анализа оказалось, что линезолид превосходит ванкомицин при лечении инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*. В ходе метаанализа трех исследований, в которых сравнивалась клиническая эффективность (n = 174), и трех исследований, в которых сравнивалась микробиологическая эффективность (n = 439), сравнивались линезолид и ванкомицин при лечении инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [50]. При анализе клинической эффективности наблюдалась незначительная тенденция превосходства линезолида (RR 0,34, 95% ДИ 0,04–2,89; P = 0,32). При анализе микробио-

логической эффективности наблюдалось превосходство линезолида перед ванкомицином (RR 0,55, 95% ДИ 0,30–1,01; P = 0,05).

В другом исследовании пациенты с подтвержденными инфекционными заболеваниями кожи и мягких тканей, вызванными метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, были рандомизированы для приема либо линезолида (n = 240), либо ванкомицина (n = 221) [51]. В популяции пациентов, принявших хотя бы одну дозу линезолида либо ванкомицина, показатель эффективности оказался значительно выше у тех, кто получал лечение линезолидом (P = 0,048). Показатель микробиологической эффективности в конце курса лечения был выше у линезолида, что сохранялось и до завершения исследования (P = 0,127). Как срок пребывания в стационаре, так и продолжительность курса внутривенной терапии оказались меньше у пациентов, получавших лечение линезолидом, в сравнении с пациентами, принимавшими ванкомицин. Оба препарата переносились хорошо. Этими же исследователями позже был проведен ретроспективный анализ эффективности и безопасности линезолида для перорального приема и ванкомицина для внутривенного введения для лечения инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [52]. Пациенты получали лечение в течение 7–14 дней линезолидом для перорального приема (600 мг/12 часов; n = 95) либо ванкомицином для внутривенного введения (15 мг/кг/12 часов, титруемым согласно показателям клиренса креатинина и минимальной концентрации препарата; n = 210). На момент завершения исследования отношение шансов клинической эффективности пероральной терапии линезолидом в сравнении с внутривенной терапией ванкомицином составило 4,0 (95% ДИ 1,3–12,0; P = 0,01), а отношение шансов микробиологической эффективности составило 2,7 (95% ДИ 1,2–5,7; P = 0,01). Недавно было проведено сравнение линезолида и ванкомицина для лечения инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* у пациентов с заболеваниями периферических сосудов и без них [53]. Среди пациентов с заболеванием периферических сосудов (линезолид, n = 139; ванкомицин, n = 135) показатель клинической эффективности составил 80,4 и 66,7 % (P = 0,02) для пациентов, получавших лечение линезолидом и ванкомицином соответственно. У пациентов, не страдавших заболеванием периферических сосудов (линезолид, n = 91; ванкомицин, n = 112), показатель клинической эффективности составил 94,5 и 89,4 % соответственно (P = 0,24). Таким образом, данные, полученные в этих исследованиях, подчеркивают точку зрения о том, что линезолид является безопасной и эффективной альтернативой ванкомицину при лечении инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*.



**Рисунок 2. Адаптированная по мере склонности регрессионная логистическая модель, сравнивающая линезолид с ванкомицином у пациентов с ИВЛ-ассоциированной пневмонией, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [47]**



**Инфекционные поражения костей и суставов**

Остеомиелит является сложным для лечения заболеванием, что обусловлено низкой способностью антибиотиков проникать в костную ткань. В клинической практике антибиотики часто назначаются длительными курсами (имеются в виду периоды продолжительностью 6–8 недель и более). Данный факт ограничивает возможности линезолида, поскольку его применение более 4 недель связано с повышенным риском супрессии костного мозга. На сегодня рандомизированных контролируемых клинических исследований с участием человека по изучению эффективности линезолида при остеомиелите не проводилось. Falagas и соавт. в 2007 году провели обзор опубликованных данных, касающихся применения линезолида у пациентов с остеомиелитом, в том числе описания клинических случаев, анализа данных, полученных в программах использования линезолида в связи с исключительными обстоятельствами, а также нескольких проспективных исследований серии случаев (неконтролируемое обсервационное исследование вмешательства и исхода более чем у одного человека) [54]. В ходе ретроспективного анализа амбулаторных карт было выявлено 66 пациентов с остеомиелитом, получавших лечение линезолидом, в том числе 27 из них с поражением суставных протезов [55]. Первичным патогенным агентом был установлен метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus* (штаммы 49/72, 68 %), средняя продолжительность лечения составляла 13 недель. На момент завершения лечения 56 пациентов (84,8 %) были вылечены, в течение наблюдательного периода (средняя продолжительность — 15 месяцев, диапазон 12–36 месяцев), следовавшего за завершением курса лечения, было зафиксировано 4 рецидива — общий показатель эффективности лечения составил 79 %. Нежелательные явления наблюдались у 51,5 % пациентов, вследствие которых 34,8 % пациентов прекратили лечение. Эти данные по эффективности препарата сопоставимы с таковыми еще одного ретроспективного исследования, проведенного в Тайване, целью которого была оценка эффективности линезолида у пациентов с остеомиелитом [56]. Количество пациентов — 56, у 42 (79,2 %) из них наблюдалось инфицирование метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*. Средняя продолжительность курса лечения линезолидом составила 25 дней (диапазон 3–301 день). Из 51 пациента, которые отвечали критериям возможности проведения оценки клинической эффективности, у 41 (80,4 %) пациента наблюдался благоприятный исход, а у 10 пациентов результаты лечения оказались неудачными. При однофакторном анализе было выявлено, что наличие хронической болезни почек или мочевыводящих путей, заболеваний ЖКТ, более высоких значений лейкоцитоза, повышенных уровней аланинаминотрансферазы или более высоких уровней креатинина перед началом лечения линезолидом в значительной мере ассоци-

ровалось с неудачей терапии. При многофакторном анализе было выявлено, что имеющиеся заболевания ЖКТ в значительной мере были связаны с неудачным результатом терапии ( $P = 0,008$ ). Половине пациентов, у которых наблюдался неудовлетворительный результат, были имплантированы новые суставные протезы, что неудивительно, беря во внимание тот факт, что удаление инфицированных материалов и тканей является первостепенной задачей в подобных случаях. Во время лечения линезолидом у тринадцати пациентов наблюдалась тромбоцитопения, у девяти — анемия, а у шести пациентов (11,3 % от 53 случаев) вследствие нежелательных явлений лечение было прервано.

В недавних исследованиях для сравнения монотерапии рифампицином остеомиелита, обусловленного инородным телом, возбудителем которого являлись метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, с комбинированной терапией рифампицином и ванкомицином или линезолидом использовалась модель остеомиелита у крыс [57]. Крысам в просверленное отверстие левой большеберцовой кости имплантировалась титановая проволока, а в кость вводился метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus*. Лечение начиналось через 4 недели после процедуры; 61 животное в произвольном порядке были распределены в одну из четырех групп лечения: рифампицин, рифампицин + линезолид, рифампицин + ванкомицин, контрольная группа, не получавшая лечения. Антибиотики вводились интраперитонеально в течение 21 дня, после чего производилось удаление кости с дальнейшим культуральным исследованием. Разница по количеству колоний оказалась значимой для всех групп лечения в сравнении с контрольной группой ( $P < 0,0001$ ). Данные, подтверждающие резистентность, были получены у десяти животных из группы рифампицина (63 %), у двух — из группы линезолид + рифампицин (14 %) и у одного — из группы ванкомицин + рифампицин (8 %). Таким образом, комбинированная терапия рифампицином и линезолидом является эффективной, несмотря на то, что настоящие данные о хроническом остеомиелите, вызванном метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, были получены у крыс, и препятствует развитию резистентности к рифампицину. Безопасно ли применение подобной комбинированной терапии при остеомиелите у человека, остается неизвестным; вероятно, есть необходимость рассмотреть возможность применения альтернативных терапевтических схем (ванкомицин или даптомицин) с рифампицином в качестве терапии выбора. Было продемонстрировано, что комбинированная терапия линезолидом и рифампицином в сравнении с монотерапией линезолидом значительно снижает частоту развития анемии у пациентов с инфекционным поражением костей и суставов, однако не оказывает влияния на частоту развития тромбоцитопении и периферической нейропатии [58].



### Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы является очень распространенной патологией и сопровождается значительной частотой осложнений, требующих хирургического вмешательства с проведением ампутации. Все чаще при синдроме диабетической стопы в качестве инфекционного патогена признается роль метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*. Согласно обзору данных 20 исследований, проводившихся в период с 1993 по 2007 год, частота выявления метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* составляла от 5 до 30 % [59]. Факторами риска инфекционного поражения, вызванного метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, при синдроме диабетической стопы являются предшествующее длительное или нерациональное использование антибиотиков, предшествующие госпитализации, длительное сохранение очагов поражения стопы, симптомы остеомиелита, а также назальное носительство метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* [60]. Именно поэтому является столь важным забор материала для культурального исследования до начала приема антибиотиков. На самом деле выделение метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* связано с большим риском неудачного лечения синдрома диабетической стопы, чем выделение других видов бактерий [61]. В данном исследовании терапия линезолидом не сопровождалась лучшими показателями эффективности в сравнении с другими антибиотиками (неудача лечения 6/19 [31,6 %] против 18/49 [36,7 %],  $P = 0,69$ ). В проводившемся ранее рандомизированном открытом многоцентровом исследовании пациентов с синдромом диабетической стопы сравнивалась терапия линезолидом с внутривенной терапией ампициллином/сульбактамом, а также внутривенной и пероральной терапией амоксициллином/клавуланатом (соотношение пациентов, принимавших линезолид и препарат сравнения — 2 : 1) [62]. Среди 371 пациента показатели эффективности линезолида и препаратов сравнения оказались сопоставимы (81 против 71 % соответственно), однако значительно выше среди пациентов с инфицированными язвенными очагами поражения стопы (81 против 68 %,  $P = 0,018$ ), получавших лечение линезолидом, а также среди пациентов, не имевших признаков остеомиелита (87 против 72 %,  $P = 0,003$ ). В ходе фармакокинетических исследований линезолида при синдроме диабетической стопы было продемонстрировано, что в воспаленных тканях достигается адекватная концентрация препарата, которая эффективна по отношению к метициллин-резистентным штаммам *Staphylococcus aureus* [63, 64].

### Бактериемия и эндокардит

С точки зрения бактериостатического механизма действия линезолида в целом препарат не рекомендуется применять в качестве терапии первой линии в случаях бактериемии, обусловленной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus*

*aureus*. Тем не менее препарат иногда применяется в случаях, когда имеется ограничение возможностей лечения, например, в качестве терапии спасения, когда другие препараты оказались неэффективными, а также в случаях инфекции, обусловленной антибиотикорезистентными патогенами. Ученые Южной Кореи сравнивали группу пациентов с персистирующей бактериемией, обусловленной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, получавших линезолид ( $n = 38$ ), с группой пациентов, получавших гликопептид ( $n = 52$ ) [65]. Результаты были смешанными, так как продолжительность бактериемии оказалась больше у пациентов, получавших линезолид (в среднем 16 дней против 10 дней,  $P = 0,008$ ), а тенденция более низкого показателя 30-дневной смертности в этой группе была ниже (11 против 25 %,  $P = 0,08$ ), что, однако, не достигло значительной разницы. Возможности данного исследования были ограничены небольшим количеством пациентов в двух группах, что оказалось препятствием для определения между ними разницы. Катетер-ассоциированные бактериемии являются отдельной подгруппой бактериемий, при этом данные по выбору антибиотика и продолжительности лечения в отношении этой патологии противоречивы [66]. Для дальнейшего разъяснения данного вопроса было проведено открытое многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование по сравнению линезолида и ванкомицина при катетер-ассоциированной бактериемии, в котором приняли участие 739 пациентов, у 49 из которых была диагностирована инфекция, вызванная метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus* [67]. Было продемонстрировано, что показатели микробиологической эффективности линезолида оказались не хуже таковых ванкомицина. Уровни смертности среди пациентов, принявших хотя бы одну дозу линезолида или ванкомицина (имеются в виду все пациенты с идентифицированной грамположительной культурой на исходном уровне), составили 10,4 % в группе линезолида (28 из 269 пациентов) и 10,1 % — в контрольной группе (26 из 257). Однако представленные данные необходимо анализировать с осторожностью. По причине малой выборки диапазоны доверительных интервалов оказались широкими, авторы не провели подсчет  $P$ -значения, а также не провели оценку отсутствия/наличия превосходства активного компаратора над исследуемым препаратом у пациентов с катетер-ассоциированной бактериемией, обусловленной метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*. В неопубликованном клиническом исследовании (NCT00037050) для лечения катетер-ассоциированной бактериемии сравнивались комбинации «линезолид + азтреонам» и «ванкомицин + азтреонам» [68]. У пациентов с инфекцией, вызванной грамположительной флорой, разницы по показателю смертности согласно их лечению антибактериальными препаратами не наблюдалось. Однако показатель смертности был выше у пациентов, получавших лечение линезоли-

дом, у которых инфекционный процесс был вызван только грамотрицательными организмами, одновременно грамположительными и грамотрицательными организмами, или же у пациентов, у которых на момент включения в исследование инфекционный процесс отсутствовал. Это привело к тому, что FDA было издано предупреждение, что линезолид не одобрен для лечения катетер-ассоциированной бактериемии или любой другой инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями [69].

На сегодня ванкомицин является антибиотиком выбора для лечения эндокардита, вызванного метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*, в то время как даптомицин одобрен для лечения правостороннего эндокардита, вызванного *Staphylococcus aureus*. Терапия линезолидом дала разные результаты: в клинических случаях были зафиксированы как успешные результаты, так и неудачное лечение [70–72]. Разные антибиотики, в том числе и линезолид, сравнивались при экспериментальном моделировании эндокардита аортального клапана у крыс: было выявлено, что во всех группах, получавших лечение, наблюдалось значительное снижение бактериальных титров в вегетациях [73]. Обзор литературных данных начиная с 2006 года позволил идентифицировать восемь пациентов с эндокардитом, обусловленным метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*, получавших лечение линезолидом (в том числе один пациент с протезированным аортальным клапаном) [74]. Пятеро пациентов из восьми были вылечены, в том числе и пациент с протезированным клапаном. У двух пациентов наблюдались нежелательные явления, связанные с приемом линезолида: у одного пациента были обнаружены анемия и тромбоцитопения, а у второго — рвота и алопеция. Со времени публикации данного обзора крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований с целью изучения эффективности линезолида у пациентов с эндокардитом, вызванным метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*, не проводилось. Согласно замечанию, опубликованному позже, Wilcox и соавт. столкнулись с определенными трудностями в поиске для исследования 49 пациентов с катетер-ассоциированной бактериемией, вызванной метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*, предположительно с состоянием, встречающимся более часто, чем эндокардит [75]. Таким образом, в случаях эндокардита, вызванного метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*, применение в клинической практике других препаратов в качестве стартовой терапии до перехода на лечение линезолидом считается оправданным.

### **Инфекции центральной нервной системы**

Линезолид хорошо проникает в центральную нервную систему (ЦНС), а общее содержание препарата в сыворотке составляет приблизительно 70 % [76]. Ванкомицин в отличие от линезолида проникает в ЦНС плохо. На сегодня имеются отчеты о

нескольких клинических случаях, описывающих успешное лечение инфекций ЦНС, вызванных метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*, однако рандомизированные клинические исследования не проводились [77–80]. Из десяти пациентов, которым была диагностирована инфекция ЦНС, вызванная внегоспитальными штаммами метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, все трое пациентов, получавшие лечение линезолидом, были полностью вылечены, в то время как у семи пациентов, получавших ванкомицин, наблюдались серьезные осложнения или смертельный исход ( $P < 0,05$ ) [81]. В одноцентровом исследовании в Турции было определено 17 случаев менингита, возникшего после нейрохирургического вмешательства, лечение которых осуществлялось линезолидом; у семи пациентов был диагностирован метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus*, у одного пациента — смешанная MRSA-инфекция, вызванная метициллин-резистентной коагулазонегативной стафилококковой инфекцией [82]. На 5-й день общий показатель микробиологической эффективности составил 88 %, отмечался один смертельный исход.

Для дальнейшего изучения роли линезолида в лечении инфекций ЦНС, вызванных метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*, а также для сравнения его с другими препаратами, такими как ванкомицин и даптомицин, требуется проведение новых (включая рандомизированные контролируемые) исследований.

### **Рекомендации по лечению линезолидом инфекционных поражений, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus***

В 2011 году Американским обществом специалистов по инфекционным заболеваниям (Infectious Diseases Society of America (IDSA)) были опубликованы рекомендации, разработанные специально для лечения инфекционных заболеваний, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* [83]. Согласно этому руководству, линезолид рекомендован в качестве начальной или альтернативной терапии при следующих заболеваниях: пневмония, инфекционные поражения кожных покровов и мягких тканей, остеомиелит, септический артрит, менингит, абсцесс головного мозга, субдуральная эмпиема, эпидуральный абсцесс спинного мозга, септический тромбоз кавернозного синуса или венозного синуса твердой мозговой оболочки. В рекомендациях IDSA 2005 года по ведению пациентов с госпитальной пневмонией, ИВЛ-ассоциированной пневмонией, пневмонией, ассоциированной с работой в медицинском учреждении, а также рекомендациях IDSA по ведению пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, для лечения легочных инфекций, этиологическим фактором которых подозре-

вається либо доказан метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus*, рекомендується либо линезолид, либо ванкомицин [84, 85]. Это говорит о том, что линезолид мог бы выступить в роли препарата выбора у пациентов с риском развития или имеющейся почечной недостаточностью, при которых требуется снижение дозы ванкомицина. Линезолид также способен снижать интенсивность образования токсинов при пневмонии, однако улучшает ли это клиническую эффективность препарата, остается неясным [84].

В рекомендациях IDSA, разработанных для ведения пациентов с бактериальным менингитом, в случаях, когда этиологическим агентом менингита является метициллин-резистентный штамм *Staphylococcus aureus*, линезолид рекомендуется в качестве альтернативного ванкомицину препарата [86]. В недавно опубликованных рекомендациях по ведению пациентов с синдромом диабетической стопы одним из препаратов, рекомендованных для лечения инфекционных заболеваний, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, является линезолид; также необходимо отметить, что, согласно данным клинических исследований, линезолид у пациентов с синдромом диабетической стопы оказался эффективным [87]. Согласно рекомендациям по лечению инфекционных поражений кожи и мягких тканей, линезолид обладает отличной эффективностью как при инфекционных поражениях в целом, так и при инфекционных поражениях, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* в частности; тем не менее специалисты рекомендуют прибегать к линезолиду для пациентов с тяжелыми инфекционными процессами, требующими госпитализации, а также для пациентов, у которых не удалось добиться эрадикации возбудителя [88]. Обзор рекомендаций применения линезолида представлен в табл. 3.

### Фрамакоэкономические особенности применения линезолида

Линезолид является дорогостоящим препаратом, особенно если сравнивать его с другими широко применяемыми антибиотиками для лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, такими как ванкомицин, доксициклин и триметоприм/сульфаметоксазол. Однако вскоре после его одобрения была оценена потенциальная экономия при раннем переходе с внутривенной терапии на пероральную (учитывая отличную биодоступность препарата) [10]. В ходе последующих исследований стоимости были получены спорные результаты: согласно одним результатам стоимость терапии снижалась, согласно другим — нет. В одном из таких исследований ученые сравнивали данные пациентов с инфекционными заболеваниями кожи и мягких тканей, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, получавших лечение линезолидом и ванкомицином. При этом выявили, что продолжительность госпитализации и внутривенной терапии оказались короче в группе линезолида [89]. Средняя стоимость лечения ( $\pm$  стандартное отклонение) для пациентов, получавших линезолид, и пациентов, принимавших ванкомицин, составила  $\$4881 \pm \$3987$  против  $\$6006 \pm \$5039$  соответственно ( $P = 0,041$ ). К факторам, которые в исследовании оказались связаны с более дорогостоящим лечением, были отнесены терапия ванкомицином, возраст пациента, а также сопутствующие заболевания, в том числе сахарный диабет. Кроме того, экономия оказалась больше у пациентов с инфекционными заболеваниями кожи и мягких тканей, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, в отличие от пациентов с инфекционными заболеваниями, вызванными другими возбудителями. В другом исследовании с целью оценки показателя стоимость/эффективность те-

**Таблица 3. Рекомендации по применению линезолида**

Рекомендация	Ключевые рекомендации, уровень доказательности
Инфекции, вызванные метициллин-резистентными штаммами <i>Staphylococcus aureus</i> [83]	Линезолид является одним из рекомендуемых антибиотиков для лечения осложненных инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей (2), пневмонии (2), инфекций костей и суставов (3), инфекций ЦНС (3)
Госпитальная пневмония/ИВЛ-ассоциированная пневмония/пневмония, ассоциированная с работой в медицинском учреждении [84]	В двух крупных многоцентровых исследованиях линезолида было продемонстрировано, что линезолид эквивалентен ванкомицину у пациентов с госпитальной пневмонией (2); линезолид может быть более эффективным, чем ванкомицин, у пациентов с почечной недостаточностью и ИВЛ-ассоциированной пневмонией (2)
Бактериальный менингит [86]	Линезолид является альтернативой ванкомицину (3)
Синдром диабетической стопы [87]	Линезолид является одним из рекомендуемых антибиотиков (2); не одобрен для лечения остеомиелита
Инфекционные заболевания кожи и мягких тканей [88]	Линезолид является вариантом терапии вследствие высокой частоты встречаемости внегоспитальных штаммов метициллин-резистентного <i>Staphylococcus aureus</i> у госпитализированных пациентов с тяжелым течением инфекционного заболевания, а также у пациентов с прогрессированием инфекционного процесса, несмотря на эмпирическую антибиотикотерапию (2)



рапии линезолидом, даптомицином и ванкомицином у пациентов с инфекционными заболеваниями кожи и мягких тканей, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, применялась аналитическая модель принятия решения на основе данных опубликованных клинических исследований [90]. Эффективность оценивалась успешным излечением пациента без развития нежелательных реакций, а первичный исход — как нарастающее соотношение стоимость/эффективность между антибиотиками. Прямая общая стоимость терапии линезолидом, даптомицином и ванкомицином составила \$18,057, \$20,698 и \$23,671 соответственно, в то время как соотношения стоимость/эффективность составили \$37,604, \$44,086 и \$52,663 соответственно. В прямом сравнении с даптомицином, принимая во внимание продолжительность лечения обоими препаратами, линезолид был признан препаратом выбора.

В похожем ретроспективном анализе данных, полученных с февраля по июнь 2007 года в крупном медицинском центре в Алабаме, были получены разные результаты [91]. В качестве первичных конечных точек были избраны продолжительность антибактериальной терапии, продолжительность госпитализации, общая продолжительность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, общая стоимость госпитализации, а также нежелательные явления, связанные с приемом антибиотика. Было включено 82 пациента с инфекционными заболеваниями кожи и мягких тканей, вызванными метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, из которых 26 получали лечение даптомицином, 28 — ванкомицином и 28 — линезолидом. Средняя продолжительность курса антибиотикотерапии была приблизительно одинаковой во всех трех группах. Наименьшая продолжительность госпитализации была зафиксирована в группе ванкомицина (12,3 дня), 12,9 и 15,7 дня для групп даптомицина и линезолида соответственно. Наиболее дорогостоящей терапией оказалась терапия линезолидом (\$6384), несколько дешевле терапия даптомицином (\$5364), а наименее дорогостоящая — терапия ванкомицином (\$4703). Приобретение антибактериальных препаратов и административные расходы составили \$123,78 для ванкомицина, \$872 — для линезолида и \$1017 — для даптомицина. Нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, в группах линезолида и даптомицина выявлено не было, в то время как у одного пациента, принимавшего ванкомицин, наблюдался синдром покраснения верхней части туловища. Расхождение результатов этих двух исследований могло быть обусловлено различными методологиями или тем фактом, что на момент сбора информации (2007 год) метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* с большей минимальной подавляющей концентрацией ванкомицина наблюдались реже.

Французские ученые опубликовали данные по стоимости лечения пациентов, госпитализирован-

ных по причине инфекционных заболеваний кожи и мягких тканей, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*: средняя стоимость лечения для линезолида составила 7778 € против 8777 € для ванкомицина [92]. Средняя оцененная продолжительность госпитализации для препаратов составила 10,7 дня для линезолида и 13,3 дня для ванкомицина. В исследовании, проводившемся в Германии, для сравнения исходов и стоимости лечения у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, получавших лечение линезолидом или ванкомицином, применялась аналитическая модель принятия решения [93]. При сравнении более высокие показатели эффективности (+8,7 %) и выживаемости (+13,2 %) наблюдались в группе линезолида в сравнении с группой ванкомицина на фоне повышающейся стоимости эпизода лечения в 450 €. В сравнении с ванкомицином у пациентов с инфекционным поражением тканей метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* в зоне проводившегося хирургического вмешательства, получавших лечение линезолидом во время пребывания в стационаре и после выписки, лечение оказалось менее дорогостоящим (\$8923 против \$12,841) [94]. Также была отмечена более высокая эффективность линезолида. Таким образом, для прояснения того, является ли линезолид более или менее эффективным/дорогостоящим в сравнении с другими препаратами (в особенности при других широко распространенных инфекционных заболеваниях, таких как синдром диабетической стопы), требуется проведение новых крупных исследований.

## Выводы

Имеющиеся в настоящее время возможности лечения инфекций, вызванных метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, ограничены. Линезолид доказал свою ценность в качестве дополнения к имеющемуся арсеналу антибактериальных препаратов для лечения столь распространенной и опасной инфекции, что было доказано включением линезолида в большое количество различных практических рекомендаций. Результаты, полученные в недавних клинических исследованиях применения линезолида при пневмонии, вызванной метициллин-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus*, являются ценными для клиницистов и подтверждают эффективность препарата. Остаются разногласия по поводу того, является ли линезолид эквивалентным или превосходит по эффективности ванкомицин, в частности при пневмонии. Эксперты продолжают обсуждение оптимальных стратегий дозировки ванкомицина, а также то, каким образом это может повлиять на результаты прямых сравнительных исследований. Несмотря на хорошую переносимость линезолида у большинства пациентов, клиницистам необходимо помнить о возможных побочных реакциях, некоторые из которых могут быть серьез-

ными (анемия, тромбоцитопения) и длительными (например, периферическая нейропатия, неврит зрительного нерва). Несмотря на незначительную распространенность линезолид-резистентных штаммов метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, продолжение наблюдения за данной инфекцией имеет важное значение для оптимизации мер по контролю ее распространения. Требуется проведение дополнительных исследований для лучшего понимания роли линезолида в лечении определенных состояний (например, сепсиса, эндокардита) и в определенных популяциях пациентов (например, с ВИЧ/СПИДом), а также исследований для оценки показателя стоимость/эффективность лечения линезолидом и исходов лечения. Информация о стоимости лечения также позволит разумно применять ту или иную стратегию при ограничении ресурсов в той или иной ситуации.

### Список литературы

1. Pakyz A.L., MacDougall C., Oinonen M., Polk R.E. Trends in antibacterial use in US academic health centers: 2002 to 2006 // *Arch. Intern. Med.* 2008; 168(20): 2254-2260.
2. Steinkraus G., White R., Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001–05 // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(4): 788-794.
3. Wang G., Hindler J.F., Ward K.W., Bruckner D.A. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period // *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(11): 3883-3886.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Approved Standard M100-S16. Wayne, PA: The Institute; 2006.
5. Lodise T.P., Graves J., Evans A. et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52(9): 3315-3320.
6. Hidayat L.K., Hsu D.I., Quist R., Shriner K.A., Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity // *Arch. Intern. Med.* 2006; 166(19): 2138-2144.
7. Sievert D.M., Rudrik J.T., Patel J.B., McDonald L.C., Wilkins M.J., Hageman J.C. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002–2006 // *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46(5): 668-674.
8. Tenover F.C., Weigel L.M., Appelbaum P.C. et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(1): 275-280.
9. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance // *Lancet Infect. Dis.* 2001; 1(3): 147-155.
10. Moellering R.C. Jr. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial // *Ann. Intern. Med.* 2003; 138(2): 135-142.
11. Jevons M.P., Coe A.W., Parker M.T. Methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* // *Lancet.* 1963; 1(7287): 904-907.
12. Drago L., De Vecchi E., Nicola L., Gismondo M.R. In vitro evaluation of antibiotics' combinations for empirical therapy of suspected methicillin resistant *Staphylococcus aureus* severe respiratory infections // *BMC Infect. Dis.* 2007; 7: 111.
13. Dulon M., Haamann F., Peters C., Schablon A., Nienhaus A. MRSA prevalence in European healthcare settings: a review // *BMC Infect. Dis.* 2011; 11: 138.
14. David M.Z., Medvedev S., Hohmann S.F., Ewigman B., Daum R.S. Increasing burden of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospitalizations at US academic medical centers, 2003–2008 // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2012; 33(8): 782-789.
15. Otter J.A., French G.L. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe // *Lancet Infect. Dis.* 2010; 10(4): 227-239.
16. D'Agata E.M., Webb G.F., Horn M.A., Moellering R.C. Jr., Ruan S. Modeling the invasion of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* into hospitals // *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(3): 274-284.
17. Landrum M.L., Neumann C., Cook C. et al. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* blood and skin and soft tissue infections in the US military health system, 2005–2010 // *JAMA.* 2012; 308(1): 50-59.
18. Kallen A.J., Mu Y., Bulens S. et al. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005–2008 // *JAMA.* 2010; 304(6): 641-648.
19. Chua T., Moore C.L., Perri M.B. et al. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates in urban Detroit // *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46(7): 2345-2352.
20. Morrison M.A., Hageman J.C., Kleven R.M. Case definition for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Hosp. Infect.* 2006; 62(2): 241.
21. David M.Z., Daum R.S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic // *Clin. Microbiol. Rev.* 2010; 23(3): 616-687.
22. Rafee Y., Abdel-Haq N., Asmar B. et al. Increased prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in household contacts of children with community acquired disease // *BMC Infect. Dis.* 2012; 12: 45.
23. Vandenesch F., Naimi T., Enright M.C. et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying *Panton-Valentine leukocidin* genes: worldwide emergence // *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(8): 978-984.
24. Otto M. Basis of virulence in community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Ann. Rev. Microbiol.* 2010; 64: 143-162.
25. Bernardo K., Pakulat N., Fleer S. et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(2): 546-555.
26. Watkins R.R., David M.Z., Salata R.A. Current concepts on the virulence mechanisms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Med. Microbiol.* 2012; 61(Pt 9): 1179-1193.
27. Leach K.L., Brickner S.J., Noe M.C., Miller P.F. Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent // *Ann. NY Acad. Sci.* 2011; 1222: 49-54.
28. Stevens D.L., Dotter B., Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic // *Expert. Rev. Antiinfect. Ther.* 2004; 2(1): 51-59.
29. Stein G.E., Schooley S., Peloquin C.A., Missavage A., Havlicek D.H. Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(4): 819-823.
30. Wiskirchen D.E., Shepard A., Kuti J.L., Nicolau D.P. Determination of tissue penetration and pharmacokinetics of linezolid in patients with diabetic foot infections using in vivo microdialysis // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55(7): 3220-3225.
31. MacGowan A.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamics profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections // *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51(Suppl. 2): 17-25.
32. Ikuta S., Tanimura K., Yasui C., et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery // *J. Infect. Chemother.* 2011; 17(3): 388-391.

33. Narita M., Tsuji B.T., Yu V.L. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome // *Pharmacotherapy*. 2007; 27(8): 1189-1197.
34. Go A.C., Golightly L.K., Barber G.R., Barron M.A. Linezolid interaction with serotonin reuptake inhibitors: report of two cases and incidence assessment // *Drug Metabol. Drug Interact.* 2010; 25(1-4): 41-47.
35. McClean M., Walsh J.C., Condon F. Serotonin syndrome in an orthopaedic patient secondary to linezolid for MRSA infection // *Ir. J. Med. Sci.* 2011; 180(1): 285-286.
36. Bodnar T., Starr K., Halter J.B. Linezolid-associated hypoglycemia in a 64-year-old man with type 2 diabetes // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2011; 9(1): 88-92.
37. Pillai S.K., Sakoulas G., Wennersten C., et al. Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: characterization and stability of resistant phenotype // *J. Infect. Dis.* 2002; 186(11): 1603-1607.
38. Sánchez García M., De la Torre M.A., Morales G. et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit // *JAMA*. 2010; 303(22): 2260-2264.
39. Flamm R.K., Farrell D.J., Mendes R.E. et al. LEADER surveillance program results for 2010: an activity and spectrum analysis of linezolid using 6801 clinical isolates from the United States (61 medical centers) // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2012; 74(1): 54-61.
40. Kalil A.C., Murthy M.H., Hermsen E.D. et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systemic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* 2010; 38(9): 1802-1808.
41. Walkey A.J., O'Donnell M.R., Soylemez Wiener R. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia // *Chest*. 2011; 139(5): 1148-1155.
42. Wunderink R.G., Niederman M.S., Kollef M.H. et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study // *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(5): 621-629.
43. Wolff M., Mourvillier B. Linezolid for the treatment of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55(1): 160-161.
44. Masuta K., Oba Y., Iwata K. Linezolid versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: controversy continues // *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55(1): 161.
45. Taccone F.S., Vincent J.L., Denis O., Jacobs F. Should we abandon vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia? Still questions to answer // *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55(1): 161-163.
46. Docobo-Pérez F., López-Rojas R., Domínguez-Herrera J. et al. Efficacy of linezolid versus a pharmacodynamically optimized vancomycin therapy in an experimental pneumonia model caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Antimicrob. Chemother.* 2012; 67(8): 1961-1967.
47. Peyrani P., Wiemken T.L., Zervos M.J. et al. Higher clinical success in patients with ventilator-associated pneumonia due to MRSA treated with linezolid compared to vancomycin: results from the IMPACT-HAP study. Presented at the Infectious Diseases Society of America Annual Meeting; October 17-21, 2012; San Diego, CA, USA.
48. Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J. et al. Methicillin-resistant *S.aureus* infections among patients in the emergency department // *N. Engl. J. Med.* 2006; 355(7): 666-674.
49. Weigelt J., Itani K., Stevens D. et al. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49(6): 2260-2266.
50. Dodds T.J., Hawke C.I. Linezolid versus vancomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis) // *ANZ J. Surg.* 2009; 79(9): 629-635.
51. Itani K.M., Dryden M.S., Bhattacharyya H. et al. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Am. J. Surg.* 2010; 199(6): 804-816.
52. Itani K.M., Biswas P., Reisman A., Bhattacharyya H., Baruch A.M. Clinical efficacy of oral linezolid compared with intravenous vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-complicated skin and soft tissue infections: a retrospective, propensity score-matched, case-control analysis // *Clin. Ther.* 2012; 34(8): 1667-1673.
53. Duane T.M., Weigelt J.A., Puzniak L.A., Huang D.B. Linezolid and vancomycin in treatment of lower-extremity complicated skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* patients with and without vascular disease // *Surg. Infect.* 2012; 13(3): 147-153.
54. Falagas M.E., Siempos I.I., Papagelopoulos P.J., Vardakas K.Z. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2007; 29(3): 233-239.
55. Senneville E., Legout L., Valette M., et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study // *Clin. Ther.* 2006; 28(8): 1155-1163.
56. Lu P., Wang J.T., Chen C.J. et al. Compassionate use of linezolid for adult Taiwanese patients with bone and joint infections // *Chemotherapy*. 2010; 56(6): 429-435.
57. Vergidis P., Rouse M.S., Euba G. et al. Treatment with linezolid or vancomycin in combination with rifampin is effective in an animal model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* foreign body osteomyelitis // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55(3): 1182-1186.
58. Legout L., Valette M., Dezeque H. et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia // *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65(10): 2224-2230.
59. Eleftheriadou I., Tentolouris N., Argiana V., Jude E., Boulton A.J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* diabetic foot infections // *Drugs*. 2010; 70(14): 1785-1797.
60. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E. et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children // *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52(3): e18-e55.
61. Vardakas K.Z., Horianopoulou M., Falagas M.E. Factors associated with treatment failure in patients with diabetic foot infections: an analysis of data from randomized controlled trials // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 80(3): 344-351.
62. Lipsky B.A., Itani K., Norden C. Linezolid Diabetic Foot Infections Study Group. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate // *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38(1): 17-24.
63. Traunmüller F., Schintler M.V., Spendel S. et al. Linezolid concentrations in infected soft tissue and bone following repetitive doses in diabetic patients with bacterial foot infections // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010; 36(1): 84-86.
64. Majcher-Peszynska J., Haase G., Sass M. et al. Pharmacokinetics and penetration of linezolid into inflamed soft tissue in diabetic foot infections // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64(11): 1093-1100.
65. Park H.J., Kim S.H., Kim M.J. et al. Efficacy of linezolid-based salvage therapy compared with glycopeptide-based therapy in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia // *J. Infect. Epub August 14, 2012.*
66. Cosgrove S.E., Fowler V.G. Jr. Optimizing therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28(6): 624-631.
67. Wilcox M.H., Tack K.J., Bouza E. et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study // *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(2): 203-212.
68. ClinicalTrials.gov. Antibiotic treatment for infections of short term in-dwelling vascular catheters due to Gram positive bacteria. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00037050>. Accessed November 5, 2012.
69. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: linezolid (marketed as Zyvox). 2007. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInfo>



rationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085249.htm. Accessed October 26, 2012.

70. Corne P., Marchandin H., Macia J.C., Jonquet O. Treatment failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with linezolid // *Scand. J. Infect. Dis.* 2005; 37(11–12): 946–99.

71. Nathani N., Iles P., Elliott T.S. Successful treatment of MRSA native valve endocarditis with oral linezolid therapy: a case report // *J. Infect.* 2005; 51(4): e213–e215.

72. Souli M., Pontikis K., Chryssouli Z., Galani I., Giamarellou H. Successful treatment of right-sided prosthetic valve endocarditis due to methicillin-resistant teicoplanin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* with linezolid // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2005; 24(11): 760–762.

73. Sacar M., Sacar S., Cevahir N. et al. Comparison of antimicrobial agents as therapy for experimental endocarditis // *Tex. Heart Inst. J.* 2010; 37(4): 400–404.

74. Falagas M.E., Manta K.G., Ntziora F., Vardakas K.Z. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence // *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58(2): 273–280.

75. Wilcox M.H., Kunkel M.J., Knirsch C. Reply to Drekonja and Lustberg et al. // *Clin. Infect. Dis.* 2009; 49(2): 314–315.

76. Kessler A.T., Kourtis A.P. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid // *Infection.* 2007; 35(4): 271–274.

77. Pistella E., Campanile F., Bongiorno D. et al. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid // *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36(3): 222–225.

78. Fernández-Ruiz M., Cervera C., Pitart C. et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis complicated by cerebral infarction. Role of antibiotic combination of linezolid plus levofloxacin // *Intern. Med.* 2010; 49(18): 1971–1974.

79. Al Kandari M., Jamal W., Udo E.E. et al. A case of community-onset meningitis caused by hospital methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* successfully treated with linezolid and rifampicin // *Med. Princ. Pract.* 2010; 19(3): 235–239.

80. Saito N., Aoki K., Sakurai T. et al. Linezolid treatment for intracranial abscesses caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — two case reports // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2010; 20(6): 515–517.

81. Naesens R., Ronsyn M., Druwé P. et al. Central nervous system invasion by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Med. Microbiol.* 2009; 58(Pt 9): 1247–1251.

82. Sipahi O.R., Bardak S., Turhan T. et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant staphylococcal post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases // *Scand. J. Infect. Dis.* 2011; 43(10): 757–764.

83. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary // *Clin. Infect. Dis.* 2011; 5(3): 285–292.

84. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171(4): 388–416.

85. Stevens D.L., Ma Y., Salmi D.B. et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Infect. Dis.* 2007; 195(2): 202–211.

86. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S. et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis // *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(9): 1267–1284.

87. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B. et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for

the diagnosis and treatment of diabetic foot infections // *Clin. Infect. Dis.* 2012; 54(12): e132–e173.

88. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections // *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41(10): 1373–1406.

89. McKinnon P.S., Sorensen S.V., Liu L., Itani K.M. Impact of linezolid on economic outcomes and determinants of cost in a clinical trial evaluating patients with MRSA complicated skin and soft-tissue infections // *Ann. Pharmacother.* 2006; 40(6): 1017–1023.

90. Bounthavong M., Zargarzadeh A., Hsu D.I., Vanness D.J. Cost-effectiveness analysis of linezolid, daptomycin, and vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: complicated skin and skin structure infection using Bayesian methods for evidence synthesis // *Value Health.* 2011; 14(5): 631–639.

91. Wright B.M., Eiland E.H. 3rd. Retrospective analysis of clinical and cost outcomes associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* complicated skin and skin structure infections treated with daptomycin, vancomycin, or linezolid // *J. Pathog.* 2011; 2011: 347969.

92. De Cock E., Sorensen S., Levrat F. et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin for hospitalized patients with complicated skin and soft-tissue infections in France // *Med. Mal. Infect.* 2009; 39(5): 330–340.

93. De Cock E., Krueger W.A., Sorensen S. et al. Cost-effectiveness of linezolid vs vancomycin in suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia in Germany // *Infection.* 2009; 37(2): 123–132.

94. Patanwala A.E., Erstad B.L., Nix D.E. Cost-effectiveness of linezolid and vancomycin in the treatment of surgical site infections // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23(1): 185–193.

95. Alaniz C., Pogue J.M. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: implications of the ZEPHYR trial (October) // *Ann. Pharmacother.* 2012; 46(10): 1432–1435.

96. Watanabe A., Goto H., Soma K. et al. Usefulness of linezolid in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by MRSA: a prospective observational study // *J. Infect. Chemother.* 2012; 18(2): 160–168.

97. Karvouniaris M., Makris D., Karabekos D., Zakyntinos E. Nosocomial MRSA pneumonia: data from recent clinical trials // *Rev. Recen. Clin. Trials.* 2011; 6(3): 235–240.

98. Chan J.D., Pham T.N., Wong J. et al. Clinical outcomes of linezolid vs vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis // *J. Intensive Care Med.* 2011; 26(6): 385–391.

99. Wunderink R.G., Mendelson M.H., Somero M.S. et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Chest.* 2008; 134(6): 1200–1207.

100. Kohno S., Yamaguchi K., Aikawa N. et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan // *J. Antimicrob. Chemother.* 2007; 60(6): 1361–1369.

101. Kollef M.H., Rello J., Cammarata S.K. et al. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin // *Intensive Care Med.* 2004; 30(3): 388–394.

102. Stevens D.L., Herr D., Lampiris H. et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections // *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34(11): 1481–1490.

103. Rubinstein E., Cammarata S., 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(3): 402–412.

Перевод с англ. Е. Куш  
Оригинал статьи опубликован в Dove Press journal,  
Core Evidence 10 декабря 2012 года  
Получено 21.02.13 □

Richard R. Watkins  
 Division of Infectious Diseases, Akron General Medical  
 Center, Akron, OH, USA  
 Tracy L. Lemonovich  
 Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, University  
 Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH, USA  
 Thomas M. File Jr  
 Division of Infectious Diseases, Summa Health System, Akron,  
 OH, USA

**ОГЛЯД ДАНИХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ  
 ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІНЕЗОЛІДУ В ЛІКУВАННІ  
 МЕТИЦИЛІН-РЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ**

***Staphylococcus aureus* (MRSA): МІСЦЕ В ТЕРАПІЇ**

**Резюме.** Метицилін-резистентні штами *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), у тому числі позагоспітальні й госпітальні штами, є вагомою причиною захворюваності і смертності серед людей. Терапевтичні можливості стали обмеженими внаслідок виникнення метицилін-резистентних штамів *Staphylococcus aureus* зі зниженою чутливістю до ванкомицину, що упродовж тривалого часу був препаратом першої лінії для лікування тяжких інфекційних захворювань. Це стало причиною пошуку нових антибактеріальних препаратів, ефективних щодо метицилін-резистентних штамів *Staphylococcus aureus*. У 2000 році лінезолід, що відноситься до оксазолідинового ряду антибактеріальних засобів, був схвалений Управлінням із контролю за харчовими продуктами й лікарськими засобами (Food and Drug Administration) для лікування інфекцій, викликаних метицилін-резистентними штамми *Staphylococcus aureus*. Відтоді був проведений цілий ряд клінічних і наукових досліджень із метою вивчення ефективності лінезоліду в лікуванні тяжких інфекційних захворювань, у тому числі пневмонії (як позагоспітальної, так і госпітальної), інфекційних уражень шкірних покривів і м'яких тканин — виразкових уражень при діабетичній стопі, ендокардиту, остеомієліту, ураження протезів тощо. Основна мета даної статті — подати огляд сучасних актуальних доказових даних, отриманих у клінічній практиці застосування лінезоліду для лікування інфекційних уражень, викликаних метицилін-резистентними штамми *Staphylococcus aureus*, з акцентуванням уваги на нещодавно опублікованих даних досліджень, у тому числі тих, що стосуються нозокоміальної пневмонії. Серед інших цілей необхідно назвати аналіз порівняння показників вартості й ефективності лінезоліду з іншими препаратами, а також огляд основних фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей лінезоліду.

**Ключові слова:** лінезолід, метицилін-резистентні штами *Staphylococcus aureus*, клінічні дослідження, пневмонія, шкірні інфекції.

Richard R. Watkins  
 Division of Infectious Diseases, Akron General Medical  
 Center, Akron, OH, USA  
 Tracy L. Lemonovich  
 Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, University  
 Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH, USA  
 Thomas M. File Jr  
 Division of Infectious Diseases, Summa Health System, Akron,  
 OH, USA

**AN EVIDENCE-BASED REVIEW OF LINEZOLID FOR  
 THE TREATMENT OF METHICILLIN-RESISTANT  
*Staphylococcus aureus* (MRSA): PLACE IN THERAPY**

**Summary.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), including community-associated and hospital-associated strains, is a major cause of human morbidity and mortality. Treatment options have become limited due to the emergence of MRSA strains with decreased sensitivity to vancomycin, which has long been the first-line therapy for serious infections. This has prompted the search for novel antibiotics that are efficacious against MRSA. Linezolid, an oxazolidinone class of antibiotic, was approved by the Food and Drug Administration in 2000 for treatment of MRSA infections. Since then, there have been a multitude of clinical trials and research studies evaluating the effectiveness of linezolid against serious infections, including pneumonia (both community- and hospital-acquired), skin and soft-tissue infections such as diabetic foot ulcers, endocarditis, osteomyelitis, prosthetic devices, and others. The primary aim of this review is to provide an up-to-date evaluation of the clinical evidence for using linezolid to treat MRSA infections, with a focus on recently published studies, including those on nosocomial pneumonia. Other objectives are to analyze the cost-effectiveness of linezolid compared to other agents, and to review the pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid, emphasizing the most current concepts.

**Key words:** linezolid, MRSA, clinical trials, pneumonia, skin infections