

DOI: 10.31636/prmd.v3i2.5

Використання лінезоліду для лікування хірургічних інфекційних ускладнень в умовах антибіотикорезистентності

Назарчук О. А., Вітковський В. Л., Бабіна Ю. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Резюме. Лінезолід – перший представник нового класу синтетичних антибактеріальних засобів оксазолідинонів. Спектр його антимікробної активності включає грампозитивні мікроорганізми, в тому числі мультирезистентні штами. Унікальний механізм дії зумовлює відсутність перехресної резистентності з іншими антибіотиками. Препарат представлений як у пероральній, так і в парентеральній лікарських формах, на відміну від ванкоміцину; володіє оптимальним фармакокінетичним профілем. Лінезолід був схвалений Управлінням з контролю за продуктами та ліками (FDA) у 2000 році для лікування наступних захворювань: нозокоміальні та позалікарняні пневмонії, ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грампозитивними бактеріями, ванкоміцинрезистентні інфекції та пневмококовий менингіт, спричинений стійким до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae*.

Ключові слова: Лінезолід, ванкоміцинрезистентні інфекції (VRE), метицилінстійкий золотистий стафілокок (MRSA)

Вступ

Еволюція антимікробної стійкості та обмежена кількість ефективних протимікробних препаратів викликає труднощі у клініцистів у всьому світі [1]. Особливо це стосується проблеми резистентності до ванкоміцину ентерококів (VRE), про які вперше повідомлялося ще у 1988 р. [2], і відтоді їхня роль та місце у позалікарняному та внутрішньолікарняному інфікуванні зростає в рази [3]. У США ентерококи належать до числа найпоширеніших мікроорганізмів, які спричиняють внутрішньолікарняні інфекції, що становить 9% від загального числа інфекцій згідно з дослідженням контролю збудників епідеміологічного значення

(SCOPE) [4]. Клінічно VRE пов'язані з внутрішньолікарняним забрудненням та колонізацією шлунково-кишкового тракту пацієнтів [5] і можуть призвести до широкого спектра інфекцій – від внутрішньочеревної інфекції до інфекційного ендокардиту [6]. В окремих дослідженнях було доведено, що ванкоміцинрезистентний ентерокок пов'язаний зі смертністю від інтраабдомінального сепсису [6]. Ферменти, які допомагають синтезувати альтернативний пептидоглікан, є попередниками тих, що утворюють комплекси з ванкоміцином, допомагають *Enterococcus spp.* досягти резистентності [7].

Метицилінстійкий золотистий стафілокок (MRSA) також вважається важливим внутрішньолікарняним збудником, який викликає 150 % приріст лікарняних інфекцій *S. aureus* у США [8]. Наразі MRSA став основним збудником післяопераційної інфекції [9]. Виділення MRSA з післяопераційних хірургічних ран було пов'язане з меншою частотою первинного загоєння та затримкою загоєння [3]. Так, у Медичному центрі Сент-Джонс Мерсі (США) відсоток післяопераційних інфекційних ускладнень, спричинених MRSA, зріс від 9 % у 1995 р. до 30 % у 2000 (неопубліковане спостереження авторів).

Незважаючи на постійне зростання інформації, клінічних та мікробіологічних досліджень, ці організми продовжують спричиняти захворювання та смертність у хірургічних стаціонарах [1–5].

Тому в клінічній практиці, особливо в хірургічних стаціонарах, антимікробні засоби з альтернативними механізмами дії проти цих бактерій стали невід'ємною складовою терапії. Оксазолідинони представляють нову групу антибіотиків, які нещодавно дозволені в клінічній медицині. Однак основним членом цієї групи, який на сьогодні затверджено для клінічного застосування, є лінезолід. Він ефективний для грампозитивних бактерій, включаючи стійкі до антибіотиків штами, такі як метицилінстійкий золотистий стафілокок (MRSA), стійкі до ванкоміцину ентерококи (VRE), стійкі коагулазонегативні стафілококи та пеніциліностійкі пневмококи.

Механізм дії лінезоліду

Лінезолід є синтетичним антибіотиком, який має здатність пригнічувати синтез білка в бактеріальній клітині. На відміну від інших антибіотиків (АБ), які впливають на білковий синтез, лінезолід діє на ранніх етапах трансляції шляхом незворотного зв'язування з 30S- і 50S-субодинами рибосом [10], внаслідок чого порушується утворення ініціюючого 70S-комплексу і формування пептидного ланцюга. Цей унікальний механізм перешкоджає розвитку перехресної резистентності з такими АБ, як макроліди, аміноглікозиди, лінкозаміди, тетрациклін, хлорамфенікол [11]. Лінезолід є інгібітором моноаміноксидази, тому може посилювати дію дофаміну, адреналіну й серотоніну. При одночасному прийомі можливе підвищення пресорної відповіді на допамінергічні, вазопресорні або симпатоміметичні препарати, що потребує зниження дози [11]. Володіє переважно бактеріостатичною дією, а також бактерицидною активністю проти *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, деяких штамів стрептококів (*Streptococcus pneumoniae* і *Streptococcus pyogenes*).

У великій концентрації накопичується в бронхолегеновому епітелії. Хороша проникність у шкіру, м'які тканини, легені, серце, кишечник, печінку, нирки, цен-

тральну нервову систему, синовіальну рідину, кістки, жовчний міхур [11].

Лінезолід може також запобігати експресії елементів вірулентності, що призводить до зниження токсинів, які виробляються грампозитивними патогенами [12]. Хімічна структура лінезоліду показана на рисунку 1. Активність сполуки підвищується морфоліноювою групою в першому кільці (зліва) та атомом фтору у другому кільці.

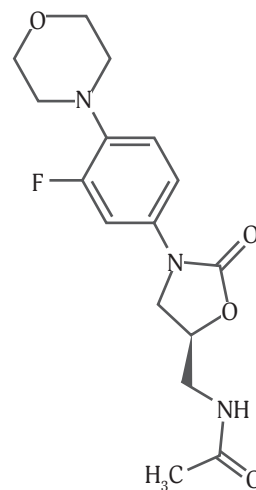


Рис. 1. Хімічна структура лінезоліду. Емпірична формула сполуки – $C_{16}H_{20}FN_3O_4$ (молекулярна маса: 337,35 г/моль)

Антибактеріальна активність лінезоліду

Лінезолід був схвалений Управлінням з контролю за продуктами та ліками (FDA) у 2000 році для лікування наступних захворювань: внутрішньолікарняна пневмонія, спричинена *Staphylococcus aureus*, включаючи чутливі до метициліну (MSSA) та резистентні до метициліну штами *S. aureus* (MRSA) та *стрептококові пневмонії*, включаючи мультирезистентні штами; резистентні до ванкоміцину інфекції *Enterococcus faecium* (VREF), включаючи випадки з бактеріємією; ускладнені інфекції шкіри та структур шкіри, включаючи діабетичні інфекції стоп без супутнього остеомієліту, спричинені *S. aureus* (MSSA та MRSA), *Streptococcus pyogenes* та *Streptococcus agalactiae*; неускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені MSSA або *S. pyogenes*; позалікарняна пневмонія, спричинена *S. pneumoniae*, включаючи випадки з бактеріємією або MSSA [13], та пневмококовий менінгіт, спричинений стійким до пеніциліну *S. pneumoniae* [14].

Фармакокінетичні особливості лінезоліду

Лінезолід швидко та повністю абсорбується після перорального прийому з середньою абсолютною біодоступністю близько 100 %. Пікова концентрація лінезоліду

у плазмі крові досягається за 1–2 години. У пацієнтів під час клінічного дослідження стійкий пік концентрації лінезоліду у плазмі становив ≈ 12 та 18 мг/л після введення двічі на день 375 та 625 мг пероральних доз відповідно. Внутрішньовенні інфузії лінезоліду 500 або 625 мг два рази на день протягом 7,5 днів давали відповідні стабільні значення C_{\min} 3,5 і 3,8 мг/л. Препарат має рівноважний об'єм розподілу (V_{ss}) приблизно від 40 до 50 л і помірно (31 %) зв'язується з білками плазми [15].

Лінезолід в основному метаболізується шляхом окислення морфолінового кільця, в результаті чого утворюються 2 неактивні метаболіти; ферментна система цитохром P450 не бере участі у метаболізмі препарату. У пацієнтів, які приймали даний препарат, незмінений лінезолід становив 90 % циркулюючої дози, а основний метаболіт становить < 6 %. Від 80 до 85 % одноразової пероральної дози 500 мг було виявлено у сечі та 7–12 % у фекаліях протягом 7-денного періоду прийому препарату [14, 15].

Загальний кліренс (CL) та нирковий кліренс (CLR) лінезоліду становить 7,2 та 3 л/год (120 та 50 мл/хв) відповідно після перорального або внутрішньовенного введення. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) становив 4,5–5,5 години як при прийманні курсом, так і після одноразового прийому. Вік пацієнтів не впливає на фармакокінетичні властивості пероральної дози 600 мг лінезоліду у молодих та дорослих пацієнтів. Фармакокінетичні властивості лінезоліду, як правило, подібні у дітей та підлітків (проводились дослідження у різних вікових групах). Порівняно з дорослими, рівень загального кліренсу був підвищений і на 1/2 коротший (від 3 до 3,7 год) у педіатричних пацієнтів, які отримували подібні дози з розрахунку мг/кг [15].

Згідно з результатами клінічних досліджень у пацієнтів із різним ступенем ниркової недостатності, дозування лінезоліду не потрібно коригувати при легкому та середньому порушенні функції нирок [кліренс креатиніну (CL_{Cr}) від 10 до 39 мл/хв та від 40 до 79 мл/хв]. У пацієнтів, які проходять гемодіаліз, діалітичний коефіцієнт екстракції (середнє значення 38 %) був постійним протягом сеансу діалізу [13, 14].

На розподіл лінезоліду не впливає наявність легкої та помірної печінкової недостатності, тому згідно з міжнародними дослідженнями корекція дозування не є виправданою у цій групі пацієнтів [12–15].

Клінічна ефективність лінезоліду

Велике багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження ефективності та безпеки лінезоліду порівняно з оксациліном/диклоксациліном в режимі ступінчастої терапії було проведено у пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри і м'яких тканин у США [17].

S. aureus і *S. pyogenes* були основними виділеними патогенами. Клінічна ефективність виявилася схожою в обох групах та склала 88,6 і 85,8 % відповідно в групі лінезоліду і контрольній групі. Бактеріологічна ефективність також відрізнялася незначно (88 і 86 % відповідно лінезоліду та препаратів порівняння). Переносимість терапії в обох групах була однаково хороша.

Два інших дослідження фази III порівнювали ефективність перорального лінезоліду з пероральним кларитроміцином у пацієнтів з неускладненими та ускладненими інфекціями шкіри і м'яких тканин [18, 19]. При порівнянні лінезоліду та кларитроміцину у пацієнтів з ускладненими інфекціями шкіри і м'яких тканин клінічна ефективність склала 91 і 92,7 % та бактеріологічна – 98 і 89 % відповідно для лінезоліду та препарату порівняння.

Ефективність лінезоліду при різних режимах дозування при інфекціях шкіри та м'яких тканин і сечових інфекціях, викликаних VRE у госпіталізованих хворих, було досліджено в багатоцентровому, рандомізованому подвійному “сліпому” дослідженні [20]. Клінічна ефективність серед хворих, які завершили дослідження, за протоколом склала 81 % при лікуванні лінезолідом у дозі 1200 мг/добу і 78 % при використанні дози 400 мг/добу, бактеріологічна ефективність – 88 і 62,2 % відповідно. Ефективність лінезоліду щодо VRE була також вивчена в ряді невеликих порівняльних досліджень у пацієнтів з онкопатологією, пересадкою кісткового мозку, інтраабдомінальними інфекціями [20]. Клінічна ефективність лінезоліду становила від 75,6 до 87,6 %, бактеріологічна – від 72,7 до 90,8 %.

Застосування лінезоліду при ентерококових ендокардитах було обмежене бактеріостатичною дією щодо збудника [20].

Французькі дослідники у 2015 році замінили ванкомицин лінезолідом для післяопераційного емпіричного лікування остеоартікулярних інфекцій (OAI) [21] і провели аналіз комбінації лінезоліду та піперацилін / тазобактаму протягом післяопераційного етапу лікування остеоартікулярних інфекцій (OAI) у 2015–2016 рр. У сімдесяти семи із 126 пацієнтів, які отримували післяопераційну комбінацію лінезоліду з піперациліном /тазобактамом, було мікробіологічне підтвердження інфекції. У шістдесяти шести із 77 пацієнтів було встановлено остеопротектний матеріал, остеосинтез у 45 випадках (68 %) та протезування у 21 випадку (32 %). Інфікування було переважно грампозитивними бактеріями в 62 випадках (80,5 %), *S. aureus* (n = 32, 41,6 %) та *S. epidermidis* (n = 14, 18,2 %), що становить 74,2 % грампозитивних бактерій. Серед 14 OAI, спричинених *S. epidermidis*, 11 (78,6 %) були зумовлені штамми, стійкими до метициліну. Усі штами *S. aureus* та *S. epidermidis* були сприйнятливі до лінезоліду (MIC \leq 4 мг/л) [21].

У ході клінічного дослідження Т. К. Куандикова та співавт. було вивчено клінічну ефективність внутрішньовенної інфузії Лінезоліду 600 мг протягом 120 хвилин, двічі на добу, у пацієнтів хірургічного профілю з інфекцією, викликаною грамположитивною флорою, в період з 2016–2017 рр. [22]. Критеріями ефективності були термін ерадикації грамположитивних інфекційних агентів з вогнища інфекції та клінічні дані, що вказували на зниження запальної відповіді у пацієнта. Збудниками в досліджуваних випадках були: *Staphylococcus aureus* (36,36 %); *Staphylococcus epidermidis* (36,36 %); *Streptococcus pneumoniae* (18,18 %); *Streptococcus pyogenes* (9,09 %). Курс терапії лінезолідом склав $8,62 \pm 4,88$ (5–14) дб. Згідно з результатами, грамположитивна інфекція у хірургічних хворих в більшості випадків є мультирезистентною до бета-лактамічних антибіотиків. При застосуванні лінезоліду було відзначено високу ефективність відносно грамположитивних мікроорганізмів, стійких до бета-лактамічних антибіотиків і карбапенемів, у тому числі збудників нозокоміальних інфекцій [22].

Враховуючи такі властивості лінезоліду, на сьогодні більшість науковців в якості стандарту лікування хірургічної інфекції рекомендують саме цей препарат, клінічна й бактеріологічна активність якого зіставна з такою ванкоміцину (рис. 1) [16–18, 2–22]. У клінічному дослідженні за протоколом показник клінічного успіху був подібним для лінезоліду та ванкоміцину. Рівень успіху був значно вищий при лікуванні лінезолідом пацієнтів у модифікованій популяції. Рівень мікробіологічної ефективності був вищий для лінезоліду в кінці лікування та був подібним наприкінці дослідження. Пацієнти, які отримували лінезолід, мали значно менший термін перебування і тривалість внутрішньовен-

ного введення препарату, ніж пацієнти, які отримували ванкоміцин. Обидва антибіотики добре переносилися. Побічні явища були аналогічні встановленому профілю безпеки кожного препарату [22–23].

J. Fu і співавт. (2013) провели метааналіз з метою вивчення ефективності та безпеки лінезоліду порівняно з глікопептидами (ванкоміцин і тейкопланін) для лікування інфекцій, спричинених золотистим стафілококом. Лінезолід виявився ефективнішим за глікопептиди (співвідношення ризиків (СР) 1,05; 95 % ДІ 1,01–1,10), виявив вищу за останні клінічну (СР 1,38; 95 % ДІ 1,17–1,64) і мікробіологічну (СР 1,38; 95 % ДІ 1,15–1,65) ефективність [11].

Переносимість [16]

Лінезолід є, як правило, добре переносимим препаратом. Згідно з клінічними дослідженнями, найчастішими несприятливими подіями у пацієнтів після прийому лінезоліду були діарея (частота 8,3 %), головний біль (6,5 %), нудота (6,2 %) і блювота (3,7 %). Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < 75 % нижньої межі норми та/або вихідні значення) спостерігалися із частотою 2,4 % (від 0,3 до 10 %) у пацієнтів, які отримували лікування лінезолідом ≤ 600 мг двічі на день протягом ≤ 28 днів у дослідженнях фази III. Тромбоцитопенія у пацієнтів, які отримують лінезолід, залежить від тривалості терапії, а у більшості пацієнтів кількість тромбоцитів поверталася до норми/початкового рівня протягом періоду спостереження.

Рідше спостерігаються алергічні реакції, панкреатит, підвищення рівня трансаміназ, що може свідчити про ураження печінки.

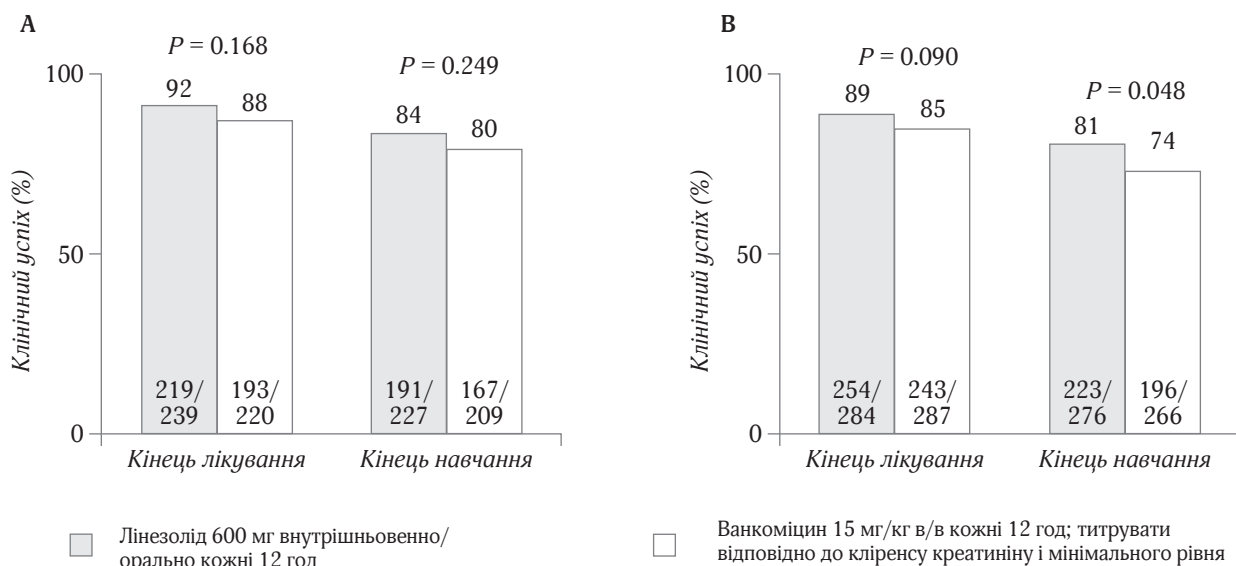


Рис. 1. Клінічний успіх в кінці лікування та в кінці дослідження у популяції (А) за протоколом та у модифікованій групі (В), яка мала намір лікуватися. Кліренс креатиніну СCr

У дітей побічні ефекти подібні таким у дорослих. Потрібно пам'ятати, що при тривалому застосуванні лінезоліду (як і інших АБ) можливе виникнення *Clostridium difficile*-асоційованої діареї і псевдомембранозного коліту, хоча такі ускладнення виникають рідко, приблизно в одного з 2 тис. пацієнтів [11].

Дозування

На основі фармакокінетичних даних і рівнів МПК *in vitro* для найважливіших грамполозитивних патогенів рекомендований наступний режим дозування: 600 мг (перорально або внутрішньовенно) кожні 12 год. Препарат може вводитися в режимі ступінчастої терапії з початковим призначенням парентеральної лікарської форми і подальшим переведенням на пероральну форму після поліпшення стану пацієнта (як правило, на 3–5-й день).

При лікуванні неускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин рекомендована доза лінезоліду становить 400–600 мг кожні 12 год.

У дітей у зв'язку з меншим $T_{1/2}$ (3–4 год) доза не перевищує 10 мг/кг кожні 8 год [24].

Висновки

1. Проблема антибіотикорезистентності в хірургічних стаціонарах становить серйозну проблему сучасної світової медицини. Особливо зростаюча стійкість грамполозитивної флори до сучасних антибіотиків, зокрема метицилінрезистентних штамів стафілококів та ванкоміцинрезистентних ентерококів.
2. Оксозолідинони, представлені в даний час лінезолідом, зарекомендували себе перспективним класом та доповнили сучасний арсенал антимікробних засобів. Унікальна мішень дії в рибосомальному циклі білкового синтезу зумовила відсутність перекресної резистентності з іншими класами антибіотиків. Спектр дії включає основні грамполозитивні патогени, в тому числі такі проблемні збудники, як метицилін- та ванкоміцинрезистентні стафілококи, пеніцилін- і макролідрезистентні пневмококи та глікопептидрезистентні ентерококи.
3. Лінезолід володіє хорошим фармакокінетичним профілем. Препарат представлений як у парентеральній, так і в пероральній лікарських формах, що зумовлює фармакоеконімічні переваги препарату як альтернативи ванкоміцину. Володіє 100 % біодоступністю.
4. Клінічні та мікробіологічні дослідження довели ефективність лінезоліду при інфекціях шкіри та м'яких тканин; інфекціях, викликаних ванкоміцинрезистентними ентерококами, метицилінрезистентними стафілококами, та інших нозокоміальних інфекцій (в комбінації з антибіотиками, активними щодо грамнегативних мікроорганізмів).

Список літератури

1. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA), the infectious diseases society of America (IDSA), and the pediatric infectious diseases society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):322–327
2. Uttley AC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. *The Lancet* [Internet]. Elsevier BV; 1988 Jan;331(8575–8576):57–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91037-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91037-9)
3. Zhao C, Sun H, Wang H, Liu Y, Hu B, Yu Y, et al. Antimicrobial resistance trends among 5608 clinical Gram-positive isolates in China: results from the Gram-Positive Cocci Resistance Surveillance program (2005–2010). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* [Internet]. Elsevier BV; 2012 Jun;73(2):174–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.03.003>
4. Cattoir V, Leclercq R. Twenty-five years of shared life with vancomycin-resistant enterococci: is it time to divorce? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2012 Dec 2;68(4):731–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks469>
5. Shukla BS, Gauthier TP, Correa R, Smith L, Abbo L. Treatment considerations in vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: daptomycin or linezolid? A review. *International Journal of Clinical Pharmacy* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2013 Jul 27;35(5):697–703. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11096-013-9825-5>
6. DiazGranados CA, Zimmer SM, Mitchel K, Jernigan JA. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2005 Aug 1;41(3):327–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/430909>
7. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 25–34.
8. Manian FA, Meyer PL, Setzer J, Senkel D. Surgical Site Infections Associated with Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: Do Postoperative Factors Play a Role? *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2003 Apr;36(7):863–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/368195>
9. Peppard WJ, Weigelt JA. Role of linezolid in the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Expert Review of Anti-infective Therapy* [Internet]. Informa UK Limited; 2006 Jun;4(3):357–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14787210.4.3.357>
10. Batts DH. Linezolid—a new option for treating Gram-positive infections. *Oncology.* 2000;14(8,6):23–29
11. Vashchuk VV, Kyryk TP, Gerych GI, Khomchenko TV. Oxazolidinones are an alternative to glycopeptides in the treatment of gram-positive surgical infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. [Internet]. 06/12/2018 Available from: <https://health-ua.com/article/37743-oksazolidinoni--alternativa-glikopeptidam--ulkuvann-grampozitivno-hrurgchno-n>
12. Zurenko G. Oxazolidinones: a new class of antibacterials. *Current Opinion in Pharmacology* [Internet]. Elsevier BV; 2001 Oct 1;1(5):470–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1471-4892\(01\)00082-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1471-4892(01)00082-0)
13. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the Treatment of Multidrug Resistant, Gram-Positive Infections: Experience from a Compassionate Use Program. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2003 Jan 15;36(2):159–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/345744>
14. Faella F, Pagliano P, Fusco U, Attanasio V, Conte M. Combined treatment with ceftriaxone and linezolid of pneumococcal men-

- ingitis: a case series including penicillin-resistant strains. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. Elsevier BV; 2006 Apr;12(4):391–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01352.x>
15. Perry CM, Jarvis B. Linezolid. *Drugs* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2001;61(4):525–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-200161040-00008>
 16. Li Y, Xu W. Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *BioScience Reports* [Internet]. Portland Press Ltd.; 2018 Feb 13;38(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1042/bsr20171125>
 17. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized Comparison of Linezolid (PNU-100766) versus Oxacillin-Dicloxacillin for Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. American Society for Microbiology; 2000 Dec 1;44(12):3408–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.44.12.3408-3413.2000>
 18. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Duvall SE, Todd WM, et al. Randomized Comparison of Linezolid (PNU-100766) versus Oxacillin-Dicloxacillin for Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. American Society for Microbiology; 2000 Dec 1;44(12):3408–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.44.12.3408-3413.2000>
 19. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink RG. Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients with Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2001 Feb 1;32(3):402–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1086/318486>
 20. Molinari M, Mangano R, Gough M et al. Linezolid in the treatment of streptococcal skin and soft tissue infections: combined results from three Phase III trials. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6 : 64
 21. Takoudju E, Bémer P, Touchais S, Asseray N, Corvec S, Khatchaturian L, et al. Bacteriological relevance of linezolid vs. vancomycin in postoperative empirical treatment of osteoarticular infections: a retrospective single-center study. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. Elsevier BV; 2018 Nov;52(5):663–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.04.022>
 22. Kuandykov TK., Mutagirov VV, Kozhin A. Clinical experience with the use of linezolid in surgical patients. *Medicine (Almaty)*. 2018; 4: 152–154.
 23. Itani KMF, Dryden MS, Bhattacharyya H, Kunkel MJ, Baruch AM, Weigelt JA. 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*. *The American Journal of Surgery* [Internet]. Elsevier BV; 2010 Jun;199(6):804–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.08.045>
 24. Efremenkova OV, Belousov YB. Linezolid is the first drug in a new class of antibacterial agents, oxazolidinones. *Good clinical practice*. 2008; 2: 2–11.

Use of Linezolid in the treatment of surgical infectious complications under antibiotic resistance

Nazarchuk O. A., Vitkovskiy V. L., Babina Yu. M.

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Abstract. Linezolid – a first representative of the new class of synthetic antibiotics oxazolidinones. Its antibacterial spectrum includes Gram-positive microorganisms, including multi-resistant strains. Its unique mechanism of action conditions absence of cross-resistance with other antibiotics. This drug is presented in peroral and parenteral forms. Unlike vancomycin, it has optimal pharmacokinetic profile. Linezolid was approved by Food and Drug Administration (FDA) in 2000 for the treatment of the following diseases: hospital- and community-acquired pneumonia, skin and soft tissue infections with or without complications caused by Gram-positive bacteria, vancomycin-resistant enterococci and pneumococcal meningitis, caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

Key words: Linezolid, vancomycin-resistant enterococci (VRE), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Использование линезолида для лечения хирургических инфекционных осложнений в условиях антибиотикорезистентности

Назарчук О. А., Витковский В. Л., Бабина Ю. М.

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, г. Винница

Резюме. Линезолид – первый представитель нового класса синтетических антибактериальных средств оксазолидинонов. Спектр антибактериальной активности включает грамположительные микроорганизмы, в том числе мультирезистентные штаммы. Уникальный механизм действия обуславливает отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками. Препарат представлен как в пероральной, так и в парентеральной лекарственных формах, в отличие от ванкомицина обладает оптимальным фармакокинетическим профилем. Линезолид был утвержден Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в 2000 году для лечения следующих заболеваний: нозокомиальные и внебольничные пневмонии, осложненные и неосложненные инфекции кожи и мягких тканей, спровоцированные грамположительными бактериями, ванкомицинрезистентные инфекции и пневмококковый менингит, вызванный стойкими к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*.

Ключевые слова: Линезолид, ванкомицинрезистентные инфекции (VRE), метициллин-устойчивый золотистый стафилококк (MRSA)