



## Сучасна зброя проти резистентної грамполозитивної флори

- Висока ефективність при інфекціях MRSA, VRSA і VRE<sup>1</sup>
- Високий профіль тканинної пенетрації<sup>2</sup>
- Високий профіль безпеки<sup>3</sup>



**Діюча речовина:** linezolid; 1 мл розчину містить лінезолід 2 мг; 1 таблетка містить лінезоліду в перерахуванні на 100 % речовину 600 мг.  
**Лікарські форми.** Розчин для інфузій; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01X X08. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми анаеробних або аеробних грамполозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: нозокоміальна (госпітальна) пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та її структури: інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лінезолідин не повинен застосовуватися у пацієнтів, які приймають препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід) або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. **Побічні реакції.** Кандидоз або грибові інфекції; головний біль, перверсія смаку; діарея, нудота, блювання та ін.

<sup>1</sup> Wunderink RG et al. Clin Ther. 2003; 25: 980–992 Рандомізоване, подвійне сліпе, мультицентрове, мультинаціональне дослідження (нозокоміальна пневмонія, 623 пацієнта, включно ВАП). Weigelt J, Kaafarani HMA, Itani KMF, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Am J Surg. 2004; 188: 760–766. Клінічна ефективність лінезоліду vs ванкоміцину при інфекції шкіри і м'яких тканин нижніх кінцівок.

<sup>2</sup> Gee T et al. AAC 2001; 45:1843-6; Gopal Rao G et al. JAC 2001; 48:931-2; Perry CM & Jarvis B. Drugs 2001; 61:525-51; Conte J. e.a. AAC 2002; 46(5):1475-80; Lamer C. e.a. AAC 1993; 37(2):281-6.

<sup>3</sup> Див. Інструкції для мед. застосування лікарських засобів Лінезолідин, розчин для інфузій та Лінезолідин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Лінезолідин, розчин для інфузій та Лінезолідин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.** Випуск лікарських засобів відбувається в умовах GMP на сучасному обладнанні на АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського 139 та АТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська 6/8. Р. П.: № UA/11948/01/01 необмежений з 15.12.2016 р.; № UA/14297/01/01 необмежений з 11.12.2019 р. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 21.03.2024 р.

Р. Чжоу<sup>1</sup>, К. Хуан<sup>2</sup>, К. Го<sup>2</sup>, Б. Лін<sup>2</sup>, Х. Рен<sup>2</sup>, Ю. Лю<sup>2</sup>, Х. Сонг<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> Відділення ортопедії, Народна лікарня Цзіньхуа, м. Цзіньхуа, Китай  
<sup>2</sup> Відділення ортопедії, лікарня Тонгдє провінції Чжецзян, м. Ханчжоу, Китай

# Порівняльне дослідження застосування лінезоліду та ванкоміцину в лікуванні травматичного остеомієліту кінцівок, спричиненого MRSA

**Травматичний остеомієліт кінцівок – тяжке ускладнення відкритих переломів та оперативних втручань, яке потребує швидкого й раціонального комплексного лікування для попередження його серйозних наслідків. У статті представлено результати порівняльного дослідження застосування лінезоліду та ванкоміцину при лікуванні травматичного остеомієліту кінцівок, спричиненого метицилін-резистентним штамом *Staphylococcus aureus* (MRSA).**

**Ключові слова:** лінезолід, ванкоміцин, травматичний остеомієліт, MRSA.

Травматичний остеомієліт кінцівок – це запальне захворювання кісткової тканини, яке у більшості випадків є наслідком тяжких відкритих переломів або невдалих ортопедичних операцій (Chadayammuri V. et al., 2017). Відсутність достатніх знань і навичок щодо ведення таких хворих може призвести до відтермінування або неправильного призначення антибактеріальної терапії, що підвищує ризик інфікування MRSA та ускладнює лікування (Harting J. et al., 2017; Zhu C. et al., 2017). За останні 10 років авторами даного дослідження було проведено понад 2000 одноетапних операцій у хворих на травматичний остеомієліт і досягнуто задовільних результатів. На їхню думку, поряд із хірургічним втручанням вирішальне значення для успішного лікування таких хворих має правильне призначення антибіотиків.

Лінезолід і ванкоміцин є антимікробними препаратами, які зазвичай використовують для лікування інфекцій, викликаних MRSA, включаючи остеомієліт. Ці антибіотики мають різні механізми дії, що робить їх ідеальними кандидатами для порівняльного дослідження. Лінезолід являє собою інгібітор синтезу білка, що впливає на субодніцу 50S бактеріальних рибосом, а ванкоміцин є інгібітором синтезу клітинної стінки грампозитивних бактерій.

Мета цього дослідження – визначити оптимальну схему антибіотикотерапії для лікування травматичного остеомієліту кінцівок, спричиненого MRSA, з урахуванням тривалості курсу антибіотикотерапії та госпіталізації, частоти побічних ефектів і рецидивів.

## Матеріали та методи

### Дизайн дослідження та учасники

Автори провели ретроспективне дослідження, у якому проаналізували результати лікування пацієнтів із травматичним остеомієлітом кінцівок, викликаним MRSA, у період із січня 2010 по січень 2017 року.

Критерії включення передбачали наявність:

- документально підтвердженої травми та попереднього хірургічного втручання;
  - гострої еритеми, набряку та болю в ділянці рани, яка важко загоювалася, із рецидивуючим ексудатом, формуванням хронічного синусу або дефектами м'яких тканин;
  - локального остеосклерозу, кісткових дефектів, некрозу або періостальних реакцій, які визначалися як рентгенологічно, так і за допомогою комп'ютерної томографії;
  - травматичного остеомієліту, діагностованого за результатами патологоанатомічного дослідження зразків, отриманих під час операції;
  - бактеріальних культур MRSA, висіяних із синусу або ексудату.
- Критеріями виключення були:
- цукровий діабет, шкірні захворювання або інша судинна патологія в анамнезі;
  - порушення функції печінки або нирок;
  - алергія на ванкоміцин або лінезолід;
  - відсутність хірургічного лікування травми.

### Мікробіологічний посів та ідентифікація *S. aureus*

Загалом від пацієнтів із травматичним остеомієлітом було виділено 64 ізоляти MRSA, які були ідентифіковані за допомогою коагулазного тесту та визначення стійкості до оксациліну відповідно до рекомендацій Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI, 2010). Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) ципрофлоксацину, фузидової кислоти, гентаміцину,

рифампіцину, сульфаметоксазолу/триметоприму та ванкоміцину визначали методом Е-тесту. Поріг результатів МІК був обраний на основі рекомендацій CLSI (2010).

### Протокол лікування

**Передопераційна підготовка.** Включала клінічний і біохімічний аналізи крові, коагулограму та бактеріальний посів ранового ексудату. Інструментальні дослідження, включаючи рентгенографію, комп'ютерну та магнітно-резонансну томографію, проводилися з метою оцінки ступеня ураження кісток та кісткових дефектів.

Пацієнтам із достовірно високим рівнем маркерів запалення та ознаками гострого локального інфекційного процесу перед операцією призначали лінезолід (0,6 г кожні 12 год, в/в) або ванкоміцин (1 г кожні 12 год, в/в).

**Оперативне втручання.** Операція складалася з двох важливих етапів: дебрідменту та кісткової пластики. Спочатку повністю видаляли рубцеві тканини, запальну грануляційну тканину, внутрішні ранові спайки, інфіковану та склерозовану кісткову тканину. Після завершення санації рану неодноразово промивали та повторно накладали пов'язку, після чого імплантували штучну кістку, навантажену сульфатом кальцію з ванкоміцином. Для стимуляції остеогенезу також імплантували аутологічну клубову кістку. Пацієнтам із дефектами м'яких тканин проводилася пластика ран шляхом пересадки шкіри мікрохірургічним методом.

**Післяопераційний період.** Після операції в місці кісткового трансплантата було забезпечено адекватний дренаж. Зразки виділень із дренажу відправляли на бактеріологічне дослідження кожні три дні, починаючи з першого дня післяопераційного періоду. Дренажну трубку видаляли тільки після того, як два послідовні посіви виявилися негативними.

Пацієнтам продовжували введення або лінезоліду (0,6 г кожні 12 год), або ванкоміцину (1 г кожні 12 год). Контроль маркерів запалення й оцінку функції нирок проводили в перший день після операції та кожні три дні поспіль. Антибіотикотерапію припиняли за умови нормалізації кількості лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і С-реактивного білка (СРБ) упродовж двох послідовних досліджень. Крім того, проводили коригування дози антибіотиків при виявленні порушень функції нирок.

### Спостереження

Подальше спостереження пацієнтів із контрольним візитом кожних 2 міс проводилося протягом першого року після виписки зі стаціонару. За відсутності явних відхилень у стані здоров'я, починаючи з другого року спостереження продовжували з контролем кожні 6 міс. Остеомієліт оцінювали на основі опублікованих критеріїв (McKee M.D. et al., 2010).

### Порівняння результатів

Пацієнти були розподілені до групи дослідження (лінезолід) та контрольної групи (ванкоміцин), у яких у післяопераційному періоді порівнювали рівні маркерів запалення, функцію нирок, тривалість дренажу, тривалість курсу антибіотикотерапії, тривалість перебування в лікарні, побічні явища та рецидиви остеомієліту.

### Результати

У дослідження було включено 64 пацієнти, по 32 в кожній групі. Досліджувана

та контрольна групи були порівнянними, без статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ).

### Порівняння клінічних характеристик

Не було статистично значущої різниці у тривалості дренажу між двома групами ( $p > 0,05$ ). Проте тривалість антибактеріальної терапії та термін перебування в стаціонарі були вірогідно нижчими у групі лінезоліду, ніж у групі контролю ( $p < 0,05$ ).

### Порівняння маркерів запалення та показників функції нирок

На 1-й і 7-й післяопераційні дні не було статистично значущих відмінностей між досліджуваною та контрольною групами щодо кількості лейкоцитів, рівнів ШОЕ, СРБ, азоту сечовини або креатиніну сироватки ( $p > 0,05$ ). Проте на 16-й день після операції всі ці показники були статистично значущо вищими в контрольній групі, ніж у групі дослідження ( $p < 0,05$ ).

### Порівняння несприятливих подій

У досліджуваній групі у двох (6,3%) пацієнтів після внутрішньовенної інфузії антибіотика розвинулася нудота, яка полегшилася після сповільнення темпу інфузії. Вони змогли завершити призначений режим лікування. У п'яти (15,6%) пацієнтів контрольної групи спостерігалися побічні ефекти. У трьох пацієнтів результати аналізів вказували на порушення функції нирок, що вимагало зниження дози ванкоміцину. У двох пацієнтів з'явився висип на шкірі, вони отримали симптоматичне лікування. Інші схеми лікування не змінювалися. Частота побічних ефектів відрізнялася між двома групами ( $p < 0,05$ ) і була вищою у групі прийому ванкоміцину.

### Порівняння результатів подальшого спостереження

За пацієнтами досліджуваної групи спостерігали в середньому 3,6 року (3-4,5 року). Усі вони досягли задовільних результатів лікування та функціонального відновлення без рецидивів інфекції.

У пацієнтів контрольної групи середня тривалість спостереження склала 4,8 року (3,5-6 років). В одного пацієнта на 5-му році спостереження сталася нова травма з рецидивом остеомієліту, що потребувало повторного хірургічного втручання.

### Обговорення

Хірургічне втручання, як і раніше, залишається найбільш важливою складовою лікування травматичного остеомієліту (Barger J. et al., 2017). Однак досі немає однозначної думки щодо питання, яку операцію слід виконувати: одно- чи багатоетапну. Авторів дослідження проводили одноетапні хірургічні втручання при лікуванні травматичного остеомієліту протягом багатьох років, отримуючи задовільні результати. Їхній досвід показав, що ретельна санація рани є найважливішою умовою для успішного лікування. Використання штучної кістки, навантаженої сульфатом кальцію з ванкоміцином, при лікуванні інфекцій кісток і суглобів має ряд переваг і може скоротити тривалість та вартість лікування (Lima A.L. et al., 2014).

Важливе значення для успішного лікування хворих із травматичним остеомієлітом має призначення адекватної антибіотикотерапії. На даний час більшість експертів сходяться на думці, що курс антибіотикотерапії при остеомієліті має становити від 6 до 8 тижнів (Badi A.A., Arafa M.S., 2019). У даному дослідженні середня тривалість застосування ванкоміцину після операції склала  $36,8 \pm 7,3$  днів, що

трохи менше за клінічно зареєстровану тривалість. Середня тривалість лікування лінезолідом склала  $24,5 \pm 5,4$  днів, що значно коротше, ніж повідомлялося раніше.

Лінезолід є новим класом штучно синтезованих низькомолекулярних оксазолідинонових антибіотиків, що має наступні переваги перед ванкоміцином (Britt N.S. et al., 2015; Sotgiu G. et al., 2015):

- майже 100% біодоступність;
- проникність у кісткову тканину в 5 разів ефективніша, ніж у ванкоміцину;
- менша нефротоксичність, відсутність необхідності коригування дози або переривання лікування у хворих із нирковою недостатністю;
- механізм інгібування синтезу бактеріального білка відмінний від дії інших антибіотиків, що запобігає розвитку перехресної резистентності.

У поточному дослідженні маркери запалення та показники функції нирок на 16-й післяопераційний день були значно нижчими в досліджуваній групі, ніж у контрольній. Тривалість прийому антибіотиків та перебування у стаціонарі також була значно меншою у групі прийому лінезоліду, ніж у групі контролю. Крім того, частота побічних ефектів у досліджуваній групі була значно меншою, ніж у контрольній.

Протягом періоду спостереження рецидивів у досліджуваній групі виявлено не було. В одного пацієнта контрольної групи на 5-му році після операції виник рецидив. Пацієнт повідомив про нову травму в ділянці хірургічного втручання, яка могла спричинити відновлення захворювання.

Таким чином, обидві схеми лікування дозволяють досягати задовільних результатів у пацієнтів із травматичним остеомієлітом. Водночас, враховуючи вищезазначені переваги лінезоліду (ред.: на прикладі препарату Лінезолід виробництва АТ «Київмедпрепарат» і АТ «Галичфарм», Фармацевтична корпорація «Артеріум» – лідер\* на фармацевтичному ринку України серед виробників протимікробних засобів для системного застосування), автори дослідження рекомендують його як кращий вибір лікування. Майбутні дослідження з більшим розміром вибірки та тривалішим періодом спостереження мають бути проведені для подальшого порівняння цих двох схем лікування.

### Довідка від редакції

Відповідно до загальних принципів раціонального призначення антибактеріальних препаратів у закладах охорони здоров'я, представлених у Стандарті медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (Наказ МОЗ України від 18.05.2022 р. № 823), інфекція кістки відноситься до станів, які потребують подовженої антибіотикотерапії: якщо остеомієліт спричинений *S. aureus* – 6 тижнів, якщо іншими бактеріями – 3-4 тижні. Пацієнти, лікування яких було розпочато з призначення Лінезоліду в розчині для в/в інфузії, можуть бути переведені на Лінезолід у формі для перорального застосування. У цьому разі підбір дози не потрібний, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі всередину становить майже 100% (Інструкція до лікарського засобу Лінезолідин).

### Висновки

За даними дослідження, схема антибіотикотерапії з лінезолідом (в Україні представлений препаратом Лінезолідин виробництва АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм», фармацевтична корпорація «Артеріум») показала кращі результати, ніж схема з ванкоміцином, при лікуванні травматичного остеомієліту кінцівок, спричиненого MRSA.

### Реферативний огляд підготувала Марія Пригода

За матеріалами: Zhou R. et al. Comparative Study of Linezolid and Vancomycin Regimens in One-Stage Surgery for Treating Limb Traumatic Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Pol J Microbiol., 2023 Sep 20; 72(3):239-246.