



А.М. Аль-Бадрі¹, Х.Й. Закарія¹, М.М. Ель-Хефні² та співавт.

¹ Відділення невідкладної допомоги та інтенсивної терапії, Університет Хелвану, м. Хелван, Єгипет

² Відділення анестезіології та реанімації, Університет Айн-Шамс, м. Каїр, Єгипет

Ефективність і безпека безперервної та переривчастої інфузії лінезоліду в тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком

Синтетичний антибактеріальний засіб лінезолід характеризується доброю проникністю у цілий ряд тканин і діє проти грампозитивних бактерій, стійких до антибіотиків. Для досягнення ефективної дії рівень препарату в сироватці крові має залишатися вищим за мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) протягом усього інтервалу між уведеннями. Метою проведеного дослідження була оцінка безпеки та ефективності безперервної інфузії лінезоліду порівняно з традиційною схемою лікування у пацієнтів із септичним шоком. Результати показали вищий рівень клінічного одужання та коротший період перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) і стаціонарі пацієнтів у групі безперервних інфузій ($p < 0,001$), а також меншу частоту розвитку тромбоцитопенії у хворих із нирковою недостатністю. Безперервні інфузії виявилися ефективнішими в тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком, особливо за наявності ниркової недостатності.

Ключові слова: септичний шок, клінічна відповідь, безперервна інфузія, переривчаста інфузія, лінезолід.

Вазодилататорний, або дистрибутивний, шок включає септичний шок. Він характеризується розвитком циркуляторної дисфункції, порушеннями метаболізму та клітинного гомеостазу, що призводить до більш високого ризику смерті порівняно із сепсисом без ускладнень (Singer M. et al., 2016). Спочатку вважалося, що основними збудниками бактеріального сепсису є грамнегативні бактерії. Однак протягом останніх 25 років було доведено, що грампозитивні бактерії є найпоширенішим джерелом сепсису, що становить майже 50% усіх випадків (Martin G.S. et al., 2003). У класі оксазолідинонів, нової категорії синтетичних антимікробних засобів, що діють проти більшості мікобактерій і грампозитивних бактерій, єдиним ліцензованим представником є лінезолід. Оксазолідинони є бактерицидними щодо більшості штамів стрептококів,

тоді як стосовно стафілококів й ентерококів вони бактеріостатичні. В умовах стійкості до глікопептидів оксазолідинони стали важливим заміником терапії ванкоміцином, яка часто пов'язана з нефротоксичністю (Juneja D. et al., 2024; Singh V. et al., 2024).

Лінезолід відносять до антибактеріальних препаратів із часозалежною ефективністю дії. Найбільш відповідними фармакокінетичними/фармакодинамічними (ФК/ФД) показниками для ілюстрації його активності є час, протягом якого рівні препарату в крові перевищують МІК, і відношення площі під кривою «концентрація – час» до МІК [5]. У пацієнтів із тяжким сепсисом ФК/ФД деяких препаратів можуть бути значно зміненими: антибіотикотерапія супроводжується ризиком недостатнього впливу або потенційно шкідливих побічних ефектів (Rayner C.R. et al., 2003).

Так, дослідження, що порівнюють ФК/ФД лінезоліду при його переривчастому та безперервному введенні в тяжких випадках, вказують на перевагу останнього, особливо коли йдеться про досягнення високих концентрацій антибіотиків в інфікованих тканинах (Dryden M.S. et al., 2011).

Матеріали та методи

Пацієнти

У дослідженні взяли участь 140 дорослих пацієнтів віком >18 років із септичним шоком (діагностований відсутністю гіповолемії та необхідністю призначення вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт. ст. і рівнем сироваткового лактату >2 ммоль/л (>18 мг/дл). Крім того, учасники мали підтверджений культуральний посів на грампозитивні збудники, чутливі до лінезоліду.

Критерії виключення:

- ДВЗ-синдром;
- алергія до лінезоліду;
- гематологічні захворювання;
- одночасне застосування інших лікарських засобів (наприклад, модуляторів серотоніну, макролідів), що можуть взаємодіяти з лінезолідом або викликати тромбоцитопенію;
- вагітність і лактація;
- відмова пацієнта;
- тяжка печінкова недостатність;
- концентрація тромбоцитів у крові $< 80\,000/\text{мм}^3$.

Рандомізація пацієнтів і протокол дослідження

Залежно від клінічних критеріїв кожен пацієнт спочатку оцінювався на наявність септичного шоку. Мікробіологічне дослідження, включаючи посів крові, проводилось у всіх пацієнтів. Крім того, проводилося взяття посівів із ймовірного джерела інфекції (культура мокротиння у випадках підозри на пневмонію та аспірат або мазок при інфекціях м'яких тканин). До отримання результатів посівів емпірично призначали цефалоспорины третього покоління. У дослідження включали тільки випадки з підтвердженими культурами грампозитивних бактерій, чутливих до лінезоліду, і рандомізували пацієнтів на дві групи у співвідношенні 1:1.

Група А (безперервна інфузія): 70 пацієнтів, які отримували внутрішньовенно початкову навантажувальну дозу 300 мг лінезоліду протягом 60 хвилин, а потім безперервну інфузію 900 мг/добу в перший день, а в подальші дні — 1200 мг/добу (50 мг/год).

Група В (переривчаста інфузія): 70 пацієнтів, які отримували 600 мг лінезоліду внутрішньовенно впродовж 1 години кожні 12 годин.

Лінезолід застосовувався в обох групах протягом 8-10 днів, тривалість лікування залежала від клінічної відповіді пацієнта. Основним результатом вважалося

клінічне одужання на 7-й день після початку лікування лінезолідом. Показниками клінічного одужання були гемодинамічна стабільність, загальна кількість лейкоцитів $< 10\,000/\text{мл}$ і нормальна температура тіла.

Тривалість перебування в лікарні та ВІТ, використання лінезоліду й смертність протягом 30 днів вивчалися як вторинні результати. Крім того, кожні два дні терапії лінезолідом визначали кількість тромбоцитів і порівнювали між двома групами для визначення частоти їх зниження на фоні лікування. Зниження кількості тромбоцитів на 50% від початкового рівня або зменшення до $< 100 \times 10^3/\text{мм}^3$ вважалося тромбоцитопенією. Оцінювали також взаємозв'язок між нирковою недостатністю та ризиком тромбоцитопенії. Ниркову недостатність визначали як кліренс креатиніну < 60 мл/хв, обчислений за формулою Кокрофта — Голта.

Результати

Порівняння клінічних результатів досліджуваних пацієнтів виявило значно вищий рівень клінічного одужання у групі безперервної інфузії лінезоліду. Крім того, час до клінічного одужання, тривалість перебування у ВІТ і загальний термін госпіталізації були суттєво коротшими у групі пацієнтів, які отримували безперервну інфузію лінезоліду ($p < 0,001$). Водночас загальна частота тромбоцитопенії між групами не відрізнялася ($p = 0,232$). Також різниця у загальній 30-денній смертності не була статистично значущою.

Для додаткового аналізу пацієнтів розподілили на дві групи залежно від наявності порушення функції нирок. У групі переривчастої інфузії ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) була значно пов'язана з підвищеним ризиком тромбоцитопенії, індукованої лінезолідом. Водночас у групі безперервної інфузії така залежність не мала статистичної значущості.

Обговорення

Дослідження показало, що безперервне введення лінезоліду значно підвищує рівень клінічного одужання, скорочує тривалість лікування та перебування у стаціонарі порівняно з переривчастою інфузією в пацієнтів із септичним шоком, спричиненим інфекцією органів грудної клітки або м'яких тканин. Оскільки лінезолід є антибіотиком із часозалежною активністю, його безперервне введення дозволяє підтримувати стабільну концентрацію в плазмі крові вище МІК, що особливо важливо у септичних пацієнтів.

Ці результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які підтвердили ефективність такого режиму терапії. Зокрема, дослідження El-Gaml et al. (2022) продемонструвало, що безперервне введення лінезоліду зменшує коливання концентрації препарату в плазмі, що сприяє кращому клінічному результату. Дослідження De Pascale et al. (2015) показало переваги

безперервної інфузії у тяжкохворих пацієнтів з ожирінням та вентилятор-асоційованою пневмонією. Abou-Warda et al. (2022) також відзначили кращий клінічний ефект у пацієнтів із госпітальною та вентилятор-асоційованою пневмонією.

Хоча у групі безперервного введення спостерігалася тенденція до кращого клінічного одужання, рівень летальності між групами не мав статистично значущих відмінностей. Це може бути пов'язано з тяжкістю стану пацієнтів, наявністю імунної супресії, хронічного запалення та гіперкатаболічного синдрому (Mira J.C. et al., 2017).

У цьому дослідженні також порівнювали частоту тромбоцитопенії між групами, яка становила 18,6% у групі безперервної інфузії та 28,6% у групі переривчастого введення, проте різниця не була статистично значущою. Розвиток тромбоцитопенії, ймовірно, був зумовлений біологічними ефектами препарату, а не методом введення, оскільки лінезолід може впливати на метаболізм через інгібування синтезу білка в мітохондріях, що збільшує ймовірність незначних токсичних ефектів (Di Paolo A. et al., 2010). За нормальної функції нирок близько 30% лінезоліду виводиться незмінним через нирки, а близько 65% – через ниркові шляхи. Екскреція препарату значно знижується при порушенні функції нирок, і головний метаболіт лінезоліду накопичується. Це може підвищувати ймовірність побічних ефектів, таких як тромбоцитопенія (Slatter J.G. et al., 2001; Kurihara C. et al., 2023). У поточному дослідженні було показано, що ниркова

недостатність значно пов'язана з більшим ризиком розвитку тромбоцитопенії, спричиненої лінезолідом, у групі переривчастого введення.

Висновки

Лінезолід (ред.: на прикладі препарату Лінезолідин виробництва АТ «Київмедпрепарат» і АТ «Галичфарм», фармацевтична корпорація «Артеріум» – лідер* на фармацевтичному ринку України серед виробників протимікробних засобів для системного застосування) залишається важливим антибіотиком для лікування інфекцій, спричинених стійкими грампозитивними мікроорганізмами, але його використання потребує зваженого підходу. Переривчасте введення лінезоліду пов'язане з високим ризиком неефективного лікування та тривалого перебування у стаціонарі й, зокрема, у ВІТ. Крім того, пацієнти з нирковою недостатністю, які отримують переривчасте введення, мають більший ризик розвитку тромбоцитопенії. Тим не менше ці обмеження можуть бути подолані шляхом безперервного введення препарату, що показав перевагу щодо підвищення клінічної ефективності в тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком, спричиненим грампозитивною бактеріальною інфекцією.

Реферативний огляд підготувала **Дарія Чорна**

За матеріалами: Albadry A.M., Zakaria H.Y., Elhefny M.M., Elsherif I.M. Efficacy and Safety of Continuous vs Intermittent Linezolid Infusion in Critically Ill Patients with Septic Shock. Indian J Crit Care Med 2024;28(12):1118-1121.

Довідка від редакції

Відповідно до переліку «Заходи, що спрямовані на обмеження використання окремих класів антибактеріальних препаратів у ЗОЗ, що надають спеціалізовану (стаціонарну) медичну допомогу» Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (Наказ МОЗ України від 23.08.2023 р. № 1513), лінезолід (представлений на фармацевтичному ринку України препаратом Лінезолідин розчин для інфузій, 2 мг/мл по 300 мл у флаконі, виробництва АТ «Галичфарм», та Лінезолідин таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 600 мг, по 10 таблеток у блістері, виробництва АТ «Київмедпрепарат») показаний при цілому ряді нозологій, спричинених грампозитивними збудниками, у тому числі метицилін-резистентними ізолятами *Staphylococcus aureus* (MRSA), такими як нозокоміальні пневмонії (включно з вентилятор-асоційованою пневмонією), некротизуючі пневмонії, неускладнена бактеріємія, внутрішньочерепні або спінальні абсцеси. Призначення лінезоліду слід розглядати за неможливості призначення глікопептидів у пацієнтів із тяжкими ураженнями шкіри й/або м'яких тканин, що спричинені MRSA; з інфекційними хворобами кісток і/або суглобів (наприклад, остеомієліт, септичний артрит), що викликані MRSA.

Пацієнти, лікування яких було розпочато з призначення Лінезолідину як розчину для в/в інфузій, можуть бути переведені на Лінезолідин у формі для перорального застосування. У цьому разі підбір дози не потрібний, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі всередину становить майже 100% (Інструкція для застосування лікарського засобу Лінезолідин).

Як свідчать результати дослідження (Albadry A.M. et al., 2024), вищий рівень клінічного одужання та коротший період перебування у ВІТ і стаціонарі серед тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком були отримані на фоні введення лінезоліду в режимі безперервних інфузій.

* База даних Pharmxplore Plus Sale Out TOB «Проксіма Рісєрч Інтернешнл», 2024-2025, довідка № 75 від 25.02.2025 р., з а підсумками 2024 року.



Сучасна зброя проти резистентної грампозитивної флори

- Висока ефективність при інфекціях MRSA, VRSA і VRE¹
- Високий профіль тканинної penetрації²
- Високий профіль безпеки³



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 інфузії; 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 грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: нозокоміальна (госпітальна) пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та її структур; інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лінезолідін 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.

¹ Wunderink RG et al. Clin Ther. 2003; 25: 980–992 Рандомізоване, подвійне сліпе, мультицентрове, мультинаціональне дослідження (нозокоміальна пневмонія, 623 пацієнта, включно BAP). 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.

² 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.

³ Див. Інструкції для мед. застосування лікарських засобів Лінезолідін, розчин для інфузії та Лінезолідін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарських засобів Лінезолідін, розчин для інфузії та Лінезолідін, 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. Саксаганського 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: 31.03.2025 р.