

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛИНЕЗОЛИДА В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННО
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

Е.М. Скрягина¹, М.И. Дюсьмикеева¹, А.Е. Скрягин²,
О.М. Залуцкая¹, В.В. Солодовникова¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,
Минск, Беларусь

² УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Введение. В настоящее время туберкулез остается одной из самых распространенных инфекций в мире, представляя серьезную опасность для здоровья населения всего мира [1, 2]. Заболеваемость и смертность от туберкулеза неуклонно растут во многих странах мира [5, 10].

В схемы противотуберкулезной химиотерапии входят различные агенты, которые разделяются на 5 основных групп: 1) противотуберкулезные препараты (ПТП) первого ряда для приема внутрь; 2) инъекционные ПТП; 3) фторхинолоны; 4) ПТП второго ряда, обладающие бактериостатическим действием и предназначенные для приема внутрь; 5) ПТП с неясной активностью. Информация по безопасности, переносимости и эффективности ПТП, входящих в последнюю группу, является крайне необходимой для улучшения результатов лечения и контроля над распространением множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ-ТБ), особенно его наиболее опасных форм, характеризующихся устойчивостью, выходящей за пределы препаратов первого ряда. *In vitro u in vivo* исследования свидетельствуют о том, что линезолид, оксазолидиноновый антибиотик, может быть эффективным при инфекциях, вызванных микобактериями [4, 6, 7]. Однако опыт клинического использования линезолида ограничен использованием при заболеваниях, вызванных нетуберкулезными микобактериями [3,8, 9]. Опыт применения линезолида при МЛУ-ТБ отсутствует.

Цель исследования - изучить безопасность, переносимость и эффективность применения линезолида при МЛУ-ТБ.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели было проведено ретроспективное когортное исследование. В исследование вошли пациенты с МЛУ-ТБ, проходившие лечение в клиниках Беларуси, Германии, Италии и Швейцарии. В когорту были включены 195 пациентов с МЛУ-ТБ и туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). У всех пациентов модель лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) была подтверждена тестированием чувствительности МБТ к ПТП 1-го и 2-го ряда. Все пациенты получали индивидуализированные схемы химиотерапии, основанные на установленной модели множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). 85

пациентов в схеме индивидуализированной химиотерапии получали линезолид. У 110 пациентов линезолид не был включен в химиотерапевтические режимы. Группы пациентов, получавших и не получавших линезолид, не различались по основным социально-демографическим и клинико-рентгенологическим показателям. В группе пациентов, не получавших линезолид, все пациенты имели определенный результат лечения в соответствии с классификацией ВОЗ (излечение, смерть, неудача в лечении). 45 пациентов, получавших линезолид, также имели определенный результат лечения, у 40 пациентов этой группы определенный результат лечения на момент исследования установлен не был: один пациент прервал лечение, один был переведен и связь с ним прекратилась, 38 – все еще продолжали лечение.

Результаты исследования. Безопасность и переносимость линезолида была изучена на 85 пациентах, получавших этот препарат (табл. 1).

Таблица 1 – Побочные эффекты линезолида у пациентов с МЛУ-ТБ

	Всего абс.(%)	Линезолид в дозе		χ^2 , p
		600 мг/сут абс.(%)	1200 мг/сут абс.(%)	
Пациенты				
n	85	28	57	
Все побочные эффекты	35 (41,2)	4 (14,3)	31 (54,4)	10,865, 0,0004
Малые	8 (9,4)	0 (0)	8 (14)	-
Большие	27 (31,8)	4 (14,3)	23 (40,4)	7,702, 0,006
Эпизоды				
n	52	5 (17,9)	47 (82,5)	30,326, <0,001
Анемия	23 (44,2)	3 (10,7)	20 (35,1)	4,484, 0,034
Тромбоцитопения	7 (13,5)	0 (0)	7 (12,3)	-
Тошнота/рвота	4 (7,7)	1 (3,6)	3 (5,3)	0,039, 0,842
Полинейропатия	3 (5,8)	1 (3,6)	2 (3,6)	0,373, 0,541
Другие	15 (28,8)	0 (0)	15 (26,3)	-

28 пациентов получали линезолид в дозе 600 мг/сут., 57 – в дозе 1200 мг/сут. Пациенты получали линезолид в течение ($M \pm sd$) 222 ± 249 ($Me=93$) дней. Побочные реакции появлялись после (Me (max., min.)) 69 (1 – 59) дней лечения препаратом. 35 из 85 пациентов (41,2% (95% ДИ 30,7-51,6)) имели 52 эпизода побочных эффектов, связанных с линезолидом. Из 35 пациентов, испытывавших побочные эффекты, 27 (77,1% (95% ДИ 63,2-91,0))

имели «большие» побочные эффекты, требовавшие временной или постоянной отмены линезолида, у 8 (29,6% (95% ДИ 12,4-46,8)) из 27 пациентов, испытывавших большие побочные эффекты, прием линезолида был затем возобновлен. Основные побочные эффекты при приеме линезолида: анемия, тромбоцитопения, тошнота/рвота, полинейропатия. Из 52 эпизодов побочных эффектов наблюдалось 23 (44,2% (95% ДИ 30,7-57,7)) эпизода анемии. 5 (21,7% (95% ДИ 4,9-38,5)) эпизодов из 23 потребовали трансфузии эритроцитов, так как уровень гемоглобина снизился ниже 80 г/л, у двух пациентов развилась гемолитическая анемия. Из 52 эпизодов побочных эффектов наблюдалось 7 (13,5% (95% ДИ 4,2-22,7)) эпизодов тромбоцитопении, 4 (7,7% ДИ 0,4-14,9) – тошноты/рвоты, 3 (5,7% (95% ДИ -0,5-12,1)) – полинейропатии. Значительное различие в количестве побочных эффектов наблюдалось между пациентами, получавшими 600 мг/сут. и 1200 мг/сут. линезолида. Только 4 (14,3% (95% ДИ 1,3-27,2)) из 28 пациентов, получавших 600 мг/сут. линезолида, испытывали побочные эффекты; в группе пациентов, получавших 1200 мг/сут. линезолида, этот показатель достигал 31 (54,4% (95% ДИ 41,4-67,3)) из 57 ($\chi^2=10,865$, $p=0,0004$).

В нашем исследовании средняя продолжительность введения линезолида составила 32 недели. Только один (3,6% (95% ДИ 0,3-10,4)) из 28 пациентов, получавших 600 мг/сут. линезолида, имел побочные эффекты в течение первых 8 недель лечения.

Сравнение результатов лечения было проведено в группах пациентов, получавших ($n=45$) и не получавших ($n=110$) линезолид. Среднее количество ПТП первого ряда было 4,3 и 3,8, соответственно ($p=0,002$), и резервных ПТП 1,5 и 0,9, соответственно ($p=0,02$). Обе группы включали пациентов, леченных повторно, однако, в среднем, количество курсов химиотерапии, которые предварительно получали пациенты, было почти в два раза выше в группе получавших линезолид (4,5 и 2,3, соответственно; $p=0,07$). В обеих группах пациенты, в среднем, получали 5 ПТП.

Для сравнения эффективности лечения по результатам бактериовыделения, регистрировали пропорцию больных с микроскопической и культуральной конверсией мокроты, произошедшей на фоне применения линезолида, и общую продолжительность бактериовыделения у больных с конверсией мокроты. Период до конверсии мокроты (как в мазке, так и при культуральном исследовании) у пациентов, получающих линезолид, был более продолжительный, однако процент конверсии мокроты был, хотя и не достоверно, выше у пациентов этой же группы (табл. 2). Время конверсии ($M\pm sd$) в мазке $102,9 \pm 74$ и $64,5 \pm 80,1$ дней, соответственно ($p=0,007$); в культуре – 109 ± 71 и 69 ± 63 дней, соответственно ($p=0,0007$). Пропорция конверсии мокроты в мазке составила 87% (95% ДИ 76,7-96,5) и 78% (95% ДИ 70,4-85,9), соответственно (RR 1,1; 95% ДИ 0,95-1,28; $p=0,322$).

Пропорция конверсии мокроты в культуре была 69% ((95% ДИ 55,3-82,4) и 54% (95% ДИ 44,3-62,9), соответственно (RR 1,28; 95% ДИ 0,99-1,6; p=0,342).

Таблица 2 – Эффективность лечения пациентов МЛУ-ТБ, получавших линезолид

	Линезолид	Без линезолида	p
Пациенты (n)	45	110	
Конверсия в мазке мокроты			
Дни, ср±ст.откл.	102,9 ± 74	65,4 ± 80,1	0,007
Пропорция, абс(%)	39 (87)	86 (78)	0,322
Конверсия мокроты в культуре			
Дни, ср±ст.откл.	109 ± 71	69 ± 63	0,0007
Пропорция, абс(%)	31 (69)	59 (54)	0,342
Результат лечения			
Лечение успешно	30 (66,7)	58 (52,7)	0,158
излечение	23 (51,1)	50 (45,5)	0,642
завершено	7 (15,6)	8 (7,2)	0,199
Неудача в лечении	6 (13,3)	26 (23,65)	0,229
Смерть	9 (20)	26 (23,65)	0,780

Не было статистически значимых различий в окончательных результатах лечения: успех лечения был достигнут у 30(66,7% (95% ДИ 52,8-80,9)) из 45 пациентов группы с линезолидом и 58(52,7% (95% ДИ 43,3-62,0)) пациентов, не получавших линезолид ($\chi^2=1,992$; p=0,158). Группы также не различались по показателям смертности, 20% (95% ДИ 8,3-31,6) и 23,7% (95% ДИ 15,6-31,5), $\chi^2=0,078$; p = 0,780; и неудачи в лечении 13,5% (95% ДИ 3,4-23,2) и 23,7% (95% ДИ 15,6-31,5), $\chi^2=1,488$; p=0,229.

Статистически значимых различий в показателях конверсии мокроты и конечных показателях результатов лечения между пациентами, получавшими 600 (n=15) и 1200 мг/сут. (n=30) линезолида, не отмечалось (табл. 3).

Так как эффективность лечения в группе больных, получавших линезолид, статистически не отличалась от таковой в группе больных, не получавших этот препарат, но среднее количество ПТП в группе больных, получавших линезолид, было больше, дальнейший статистический анализ был проведен с учетом этого факта.

Таблица 3 – Эффективность лечения пациентов МЛУ-ТБ, получавших линезолид в различных дозировках

Показатель	Линезолид		χ^2 , p
	600 мг/сут	1200 мг/сут	
Пациенты (n)	15	30	
Конверсия мокроты (мазок)			
Дни, ср±ст.откл.	101 ± 69	103 ± 71	0,897
Пропорция, абс./(% 95% ДИ)	13/(86,7(69,4-103,8))	26/86,7(74,5-98,8)	0,216, 0,642
Конверсия мокроты (посев)			
Дни, ср±ст.откл.	111 ± 74	109 ± 71	0,987
Пропорция, абс(%)	10/66,7(42,8-90,5)	21/70,3(53,6-86,4)	0,013, 0,909
Результат лечения, абс, % (95% ДИ)			
Лечение успешно	10/66,7(42,8-90,5)	20/66,7(49,7-83,5)	0,112, 0,737
излечение	8/53,1(28,0-78,5)	15/50,0(32,1-67,8)	1,152, 0,283
завершено	2/13,3(-3,0-30,5)	5/16,7(3,3-30,0)	0,021, 0,884
Неудача в лечении	2/ 13,3(-3,0-30,5)	4/13,3(1,1-25,4)	0,216, 0,642
Смерть	3/20,0(-0,2-40,2)	6/(20(5,6-34,3))	0,150, 0,693

Преимущество линезолида достоверно было доказано только в группе больных с устойчивостью МБТ одновременно более чем к 7 ПТП: конверсия мокроты в мазке – 90% (95% ДИ 71,4-108,5) и 12,5% (95% ДИ -10,4-35,4), $\chi^2=7,900$; p=0,005; в культуре – 90% (95% ДИ 71,4-108,5) и 25% (95% ДИ -5,0-55,0), $\chi^2=5,403$; p=0,020; при сравнении пациентов получавших и не получавших линезолид, соответственно. В остальных исследуемых группах статистически достоверных различий между группами пациентов с МЛУ-ТБ, получавших и не получавших линезолид в схеме химиотерапии установлено не было (табл. 4).

Таблица 4 – Конверсия мокроты пациентов в зависимости от количества ПТП, к которым была выявлена устойчивость

ЛУ к ПТП	Конверсия в (мазок)			Конверсия (посев)		
	Lzd абс. (%)	Без Lzd	p	Lzd	Без Lzd	p
<5	6/9(66,7)	35/59(59,3)	0,68	8/9(88,9)	50/59(84,7)	0,75
5 – 7	16/26(61,5)	28/43(53,5)	0,51	22/26(84,6)	34/43(79,1)	0,8
>7	9/10(90)	1/8(12,5)	0,005	9,10(90)	2/8(25)	0,020
всего	31/45(68,9)	59/110(53,6)	0,34	39/45(66,7)	86/110(78,2)	0,32

Обсуждение и выводы. По показателям пропорции конверсии мокроты в мазке (87% (95% ДИ 76,7-96,5) и 78% (70,4-85,9); ОР 1,1 (95% ДИ 0,95-1,28), $p=0,322$) и культуре (69% (95% ДИ 55,3-82,4) и 54% (95% ДИ 44,3-62,9); ОР 1,28 (95% ДИ 0,99-1,6), $p=0,342$); окончательных результатов лечения: успех лечения (66,7% (95% ДИ 52,8-80,4) и 52,7% (95% ДИ 43,3-62,9); $\chi^2=1,9$, $p=0,158$), смертность (20,0% (95% ДИ 8,3-31,6) и 23,7% (95% ДИ 15,6-31,5); $\chi^2=0,08$, $p=0,780$); неудача в лечении (13,3% (95% ДИ 3,4-23,2) и 23,7% (95% ДИ 15,6-31,5); $\chi^2=1,5$, $p=0,229$) статистически значимых различий между пациентами, получавшими и не получавшими линезолид, зарегистрировано не было. Только в группе больных с устойчивостью МБТ одновременно более чем к 7-ми ПТП по показателю пропорции конверсии мокроты преимущество линезолида было доказано: в мазке – 90% (95% ДИ 71,4-108,5) и 12,5% (95% ДИ -10,4-35,4); $\chi^2=7,9$, $p=0,005$; в культуре – 90% (95% ДИ 71,4-108,5) и 25% (95% ДИ -5,0-55,0); $\chi^2=5,4$; $p=0,020$, при сравнении пациентов, получавших и не получавших линезолид, соответственно. При использовании линезолида побочные эффекты развивались у 41,2% (95% ДИ 30,7-51,6) пациентов. Применение линезолида сопровождается анемией (44,2% (95% ДИ 30,7-57,7)), тромбоцитопенией (13,5% (95% ДИ 4,2-22,7)), тошнотой и рвотой (7,7% (95% ДИ 0,4-14,9)), полинейропатией (5,7% (95% ДИ -0,5-12,1)). Линезолид в дозе 600 мг/сут. вызывает меньшее количество побочных эффектов, чем линезолид в дозе 1200 мг/сут (14,3% (95% ДИ 1,3-27,2) и 54,4% (95% ДИ 41,4-67,3), $\chi^2=10,9$, $p=0,0004$) при отсутствии различий в показателях эффективности лечения: пропорция конверсии мокроты в мазке – 86,7% (95% ДИ 69,4-103,8) и 86,7% (95% ДИ 74,5-98,8); $\chi^2=0,2$, $p=0,642$; в культуре – 66,7% (95% ДИ 42,8-90,5) и 70,3% (95% ДИ 53,6-86,4); $\chi^2=1,0$, $p=0,909$; успешное лечения – 66,7% (95% ДИ 42,8-90,5) и 66,7% (95% ДИ 49,7-83,5); $\chi^2=0,1$, $p=0,737$; смерть – 20,0% (95% ДИ -0,2-40,2) и 20% (95% ДИ 5,6-34,3); $\chi^2=0,2$, $p=0,642$; неудача в лечении – 13,3% (95% ДИ -3,0-30,5) и 13,3% (95% ДИ 1,1-25,4); $\chi^2=0,2$, $p=0,693$, соответственно.

Таким образом, исследование доказывает, что применение линезолида обеспечивает лучшие результаты конверсии мокроты в тяжелых случаях МЛУ-ТБ с устойчивостью МБТ более чем к 7 ПТП. Применение дозы линезолида 600 мг/сут. так же эффективно, как и дозы 1200 мг/сут., но вызывает достоверно меньшее количество побочных эффектов. Применение линезолида связано с частыми и выраженными побочными эффектами (анемия, тромбоцитопения, полинейропатия), поэтому требует их мониторинга, особенно при длительности применения препарата более 8 недель.

Литература

1. Сазыкин, В.Л. Характеристика эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России в динамике на основе интегральных оценок / В.Л. Сазыкин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2005. – № 5. – С. 36–39.
2. A case-control study for multidrug-resistant tuberculosis: risk factors in four European countries / M. Casal [et al.] // *Microbial Drug Resistance* – 2005. – Vol. 11. – P. 62–67.
3. Dissemination of a localized cutaneous infection with *Mycobacterium chelonae* under immunosuppressive treatment / W. Hoetzennecker [et al.] // *Arch. of Dermatology*. – 2007. – Vol. – 143. – P. 951–952.
4. Erturan Z. In vitro activity of linezolid against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates / Z. Erturan, M. Uzun // *International J. of Antimicrobial Agents*. – 2005. – Vol. – 26. – P. 78 – 80.
5. Frieden, T.R. The DOTS strategy for controlling the global tuberculosis epidemic / T.R. Frieden, S.S. Munsiff // *Clinical Chest Medicine*. – 2005. – Vol. 26. – P. 197–205.
6. In vitro activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates / M. Tato [et al.] // *Int. J. of Antimicrobial Agents*. – 2006. – Vol. 28. – P. 75–78.
7. In vitro efficacy of linezolid on clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria / P. Molicotti [et al.] // *New Microbiology*. – 2006. – Vol. 29. – P. 275–280.
8. Kyle S.D. *Mycobacterium chelonae* infection successfully treated with oral clarithromycin and linezolid / S.D. Kyle, W.M. Porter // *Brit. J. of Dermatology*. – 2004. – Vol. – 151. – P. 1101.
9. Ntziora F. Linezolid for the treatment of patients with atypical mycobacterial infection: a systematic review / F. Ntziora, M.E. Falagas // *International J. of Tuberculosis a. Lung Disease*. – 2007. – Vol. 11. – P. 606–611.
10. Raviglione, M.C. The TB epidemic from 1992 to 2002 / M.C. Raviglione // *Tuberculosis*. – 2003. – Vol. 83. – P. 4–14.

Е.М. Скрягина¹, М.И. Дюсьмикеева¹, А.Е. Скрягин², О.М. Залуцкая¹, В.В. Солодовникова¹

**Использование линезолида в лечении
множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза**

*¹ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,
г. Минск, Беларусь*

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования явилось изучение безопасности, переносимости и эффективности применения линезолида при МЛУ-ТБ. В результате проведенного исследования было доказано, что применение линезолида обеспечивает лучшие результаты конверсии мокроты в тяжелых случаях МЛУ-ТБ с устойчивостью МБТ более чем к 7 ПТП. Применение дозы линезолида 600 мг/сут. так же эффективно, как и дозы 1200 мг/сут., но вызывает достоверно меньшее количество побочных эффектов. Применение линезолида связано с частыми и выраженными побочными эффектами (анемия, тромбоцитопения, полинейропатия), поэтому требует их мониторингования, особенно при длительности применения препарата более 8 недель.

A.M. Skrahina¹, M.I. Dziusmikeyeva¹, A.E. Skrahin², A.M. Zalutskaya¹, V.V. Solodovnikova

Use of linezolid in the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis

¹Republic Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthiology, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Summary

The purpose of research was studying safety, tolerability and efficiency of linezolid use in MDR-TB treatment. We found that linezolid use provides the better results of sputum conversion in severe MDR-TB cases with Mtb resistance to more than 7 antituberculous drugs. Use of linezolid in a daily doze of 600 mg is effective as well as use of 1200 mg, but causes significantly smaller quantity of side-effects. Linezolid use causes the frequent and expressed side-effects (anemia, thrombocytopenia, polyneuropathy), therefore demands their monitoring, especially at duration linezolid use more than 8 weeks.