

Глава 11. Оксазолидиноны

Оксазолидиноны — один из новых классов синтетических антибактериальных препаратов. В настоящее время в клинической практике применяют два препарата группы оксазолидинонов — линезолид и тедизолид (табл. 40). Механизм их антибактериального действия обусловлен ингибированием синтеза белка в микробной клетке за счет связывания с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы. Основное клиническое значение оксазолидиноны имеют как препараты для терапии инфекций, вызванных грамположительными кокками, которые устойчивы ко многим другим антибиотикам, в том числе MRSA, пенициллино-резистентными пневмококками и ванкомицинорезистентными энтерококками. Тедизолид, с учетом результатов законченных клинических исследований применяется только при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей.

ЛИНЕЗОЛИД

Обладает узким спектром активности и преимущественно бактериостатическим эффектом. На пневмококк, *B. fragilis* и *C. perfringens* может действовать бактерицидно. Наличие в/в и пероральной лекарственных форм позволяет использовать препарат методом ступенчатой терапии.

Спектр активности

Грам(+) кокки: стафилококки — *S. aureus* (включая MRSA), коагулазонегативные стафилококки (включая MRSE); стрептококки, в том числе БГСА и *S. pneumoniae* (включая пенициллинерезистентные штаммы); энтерококки — *E. faecalis*, *E. faecium* (включая ванкомицинерезистентные штаммы).

Грам(+) палочки: коринебактерии, листерии и др.

Грам(−) кокки: *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* (умеренная активность).

Грам(−) палочки: *H. influenzae*, *Legionella* spp., *B. pertussis*, *F. meningosepticum*, *P. multocida* (умеренная активность).

M. tuberculosis включая штаммы, устойчивые ко многим противотуберкулезным ЛС.

Анаэrobы: спорообразующие — клостридии (кроме *C. difficile*); неспорообразующие — пептострептококки, превотеллы, фузобактерии, некоторые штаммы *B. fragilis*.

Фармакокинетика

Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность (около 100%) не зависит от пищи. Создает высокие концентрации во многих органах, тканях и средах. Метаболизируется в печени (без участия цитохрома P450). Выводится с мочой, преимущественно в форме неактивных метаболитов (в неизмененном виде 30–35%). $t_{1/2} = 4,5\text{--}5,5$ ч, существенно не изменяется при нарушении функции печени или почек.

Нежелательные реакции

В целом препарат хорошо переносится. У отдельных пациентов могут отмечаться:

- ◆ симптомы со стороны ЖКТ (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, изменение вкуса);
- ◆ головные боли;
- ◆ умеренная гематоксичность (обратимая анемия, тромбоцитопения);
- ◆ транзиторное повышение активности трансамина, щелочной фосфатазы.

Лекарственные взаимодействия

Линезолид является слабым ингибитором моноаминооксидазы (МАО), поэтому может усиливать прессорный эффект некоторых симпатомиметиков (допамина, псевдоэфедрина и др.).

При сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина возникает риск развития серотонинового синдрома (не следует применять препараты этой группы в течение как минимум 14 дней до назначения линезолида).

Показания

- ◆ Стафилококковые и пневмококковые инфекции при устойчивости к другим антибиотикам:
 - инфекции НДП — внебольничная и нозокомиальная пневмония;
 - инфекции кожи и мягких тканей.
- ◆ Энтерококковые инфекции, вызванные ванкомицинерезистентными штаммами *E. faecalis* или *E. faecium*.
- ◆ Туберкулез, вызванный штаммами с поли- и экстремальной резистентностью.

При доказанной или предполагаемой сопутствующей грамотрицательной инфекции необходимо дополнительное назначение антибиотиков с соответствующей активностью.

Противопоказания

- ◆ Беременность.
- ◆ Кормление грудью.

Дозировка

Взрослые и дети старше 12 лет

Внутрь или в/в (медленно, не менее чем за 30 мин) — по 0,6 г каждые 12 ч.

Дети до 12 лет

Внутрь — 20 мг/кг массы тела/сут в 2 приема; в/в — 10 мг/кг массы тела (не более 0,4 г) каждые 8 ч.

ТЕДИЗОЛИД

Оксазолидинон нового поколения. В США зарегистрирован в 2014 г., в России — в 2016 г. Выпускается в виде тедизолида фосфата, из которого в организме высвобождается активный тедизолид.

Отличия от линезолида:

- ◆ более активен *in vitro* в отношении стафилококков (включая MRSA), стрептококков и энтерококков, в том числе некоторых штаммов, устойчивых к линезолиду и даптомицину;
- ◆ обладает меньшим потенциалом развития антибиотикорезистентности;
- ◆ применяется один раз в день;

- более короткий курс лечения — 6 дней;
- выводится преимущественно через ЖКТ (после однократного перорального приема тедизолида фосфата натощак элиминация в основном осуществляется через печень, при этом 82% дозы выводится через ЖКТ, а 18% почками, преимущественно в виде нециркулирующего метаболически неактивного конъюгата с сульфатом);
- лучше переносится (в частности, реже вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ и тромбоцитопению);
- не применяется у детей до 18 лет.

Показания

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными к препаратуре грамположительными кокками.

Дозировка*Взрослые*

Внутрь или в/в (медленно, не менее чем за 60 мин) — 0,2 г каждые 24 ч в течение 6 дней.

Таблица 40

Препараты оксазолидинонов

МНН	Торговые наименования	Формы выпуска
Линезолид	Амизолид, Линезолид, Линезолид-Акри, Линезолид-Тева, Зеникс, Зивокс, Роулун-Роутек	Таблетки по 0,6 г; раствор для инфузий (2 мг/мл) в полиэтиленовых пакетах по 100 и 300 мл
Тедизолид	Сивекстро	Таблетки по 0,2 г; флаконы по 0,2 г порошка для приготовления раствора для инфузий