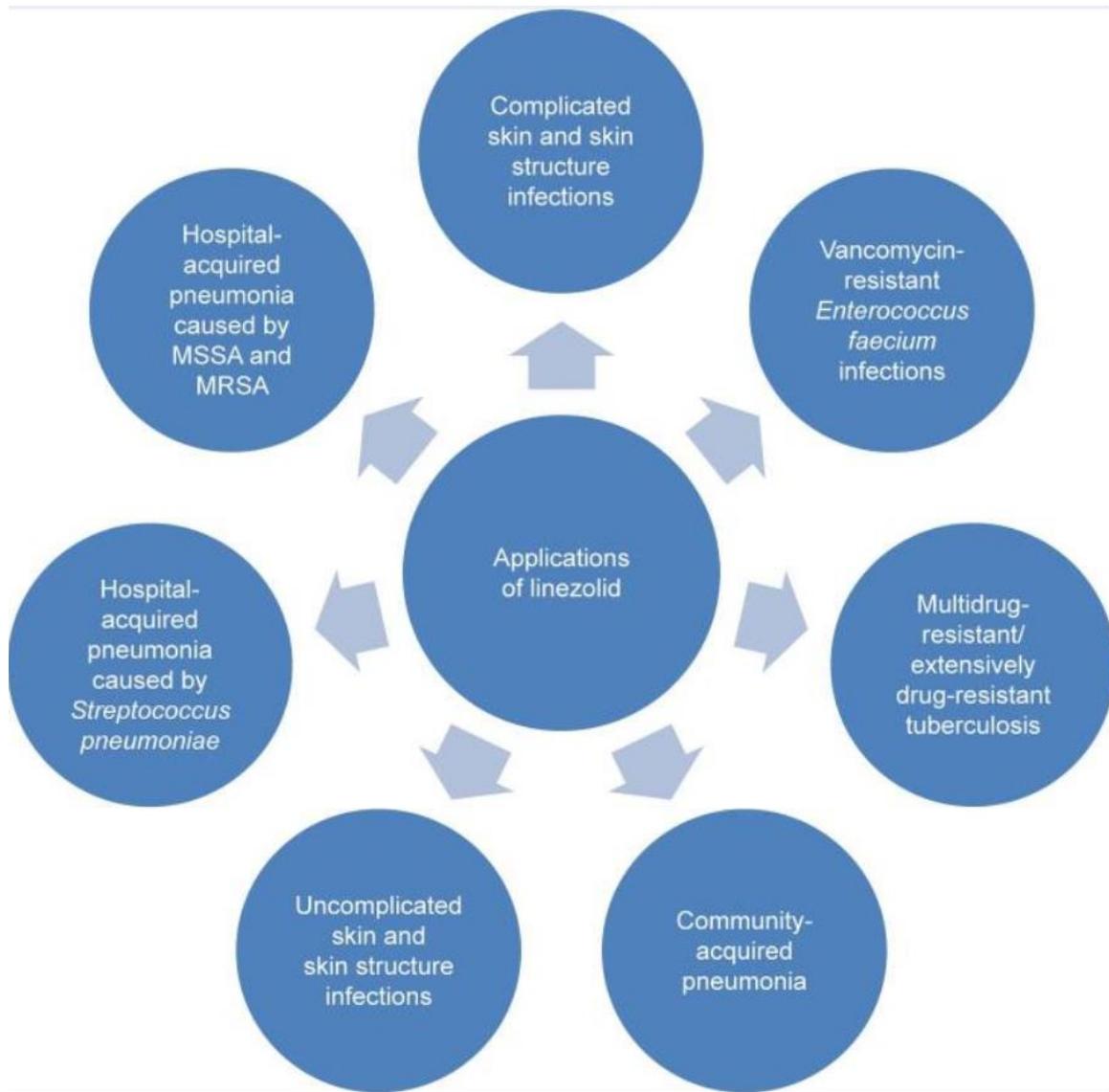


# Линезолид: общая информация



Эльмира Гурбанова, MD, PhD, координатор ВМК мКРЛ

6 ноября 2020 г.



# ЛИНЕЗОЛИД

- Бактерицидная активность в отношении МБТ
- Ингибирует синтез белков бактерий путем связывания с рРНК.
- Он также связывается с митохондриями человека и ингибирует синтез белка, что является механизмом развития токсичности при клиническом применении.
- Внедрен в 1996 году.
- Одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в 2000 г.
- Рекомендован ВОЗ для лечения туберкулеза в 2006 г.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЛЕЧЕНИИ М/ШЛУ-ТБ

- У пациентов, получавших линезолидсодержащие схемы лечения, была выше вероятность успешного исхода лечения (aOR, 3.4; 95% CI, 2.6–4.5) и более низкий показатель смертности (aOR, 0.3; 95% CI, 0.2–0.3), чем у тех, кто не получал линезолид.
- Прием комбинации бедаквилина и линезолида ассоциировался с aOR 2,7 (95% CI 1,5–4,9) для успешного исхода лечения по сравнению с неудачей/рецидивом и 0,3 (95% CI 0,2–0,4) для летального исхода по сравнению с успешным исходом/неудачей/рецидивом.

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ ПО ПОКАЗАНИЯМ, ОТЛИЧНЫМ ОТ М/ШЛУ-ТБ (FDA ОДОБРЕН ПРИЕМ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ $\leq 28$ ДНЕЙ)

- $>10\%$ :
  - Диарея (до 11%)
  - Снижение числа белых клеток крови, снижение числа тромбоцитов (до 11%)
- 1% до 10%:
  - Головная боль (6% to 9%), головокружение (2% to 3%), вертиго (1%)
  - Сыпь(1%-2%), зуд ( $\leq 1\%$ )
  - Повышение уровня амилазы ( $\leq 2\%$ ), повышение уровня лактатдегидрогеназы ( $\leq 2\%$ )
  - Рвота (3% - 9%), тошнота (2% - 7%), повышение уровня липазы ( $<1\%$ ), боль в животе ( $\leq 2\%$ ), кандидоз полости рта ( $\leq 2\%$ )
  - Вульвовагинальный кандидоз (взрослые: 1% до 2%)
  - Анемия ( $\leq 2\%$ ), снижение количества нейтрофилов ( $\leq 1\%$ ), эозинофилия ( $\leq 2\%$ )
  - Повышение уровня АЛТ в сыворотке крови (2% -10%), повышение уровня билирубина в сыворотке крови ( $<1\%$ ), повышение уровня АСТ в сыворотке крови (2% -5%), повышение щелочной фосфатазы в сыворотке крови ( $\leq 4\%$ )
  - Грибковая инфекция ( $\leq 2\%$ )
  - Повышение уровня азота мочевины крови ( $\leq 2\%$ ), повышение уровня креатинина в сыворотке крови ( $\leq 2\%$ )

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ М/ШЛУ-ТБ

- Частота развития НЯ значительно выше чем у пациентов, получающих линезолид по другим показаниям! 58,9% пациентов испытывали побочные явления, связанные с приемом линезолида.
- Из них 68,4% нуждались в прерывании лечения линезолидом или снижении его дозы.
- Основными нежелательными явлениями были:
  - Анемия (38,1%)
  - Периферическая нейропатия (47,1%)
  - Желудочно-кишечные расстройства (16,7%)
  - Неврит зрительного нерва (13,2%)
  - Тромбоцитопения (11,8%).
- Гематологическая токсичность может возникнуть вскоре после начала лечения и может затронуть любую клеточную линию.
- Нейротоксичность, включая неврит зрительного нерва и периферическую нейропатию, возникает позже, обычно через 12-20 недель лечения.

*Sotgiu G. et al, 2012*

ATS/CDC/ERS/IDSA [Nahid 2019]

# ОПЫТ ГРУЗИИ

- Критерии исключения: исходный уровень Hb 9,0 г/дл, тромбоциты  $100 \times 10^9$ /л, WBC  $4,0 \times 10^9$ /л, абсолютное число нейтрофилов  $1,5 \times 10^9$ /л, исходная периферическая/оптическая нейропатия средней и тяжелой степени, прием сопутствующих препаратов с миелосупрессивным эффектом, ингибиторы MAO (моноаминоксидазы) и серотонинергические антидепрессанты.
- Внедрен рекомендованный ВОЗ активный мониторинг безопасности (aDSM).
- Пиридоксин 50 мг/сут, более высокая дозировка определяется по дозе CS (50 мг пиридоксина на каждые 250 мг CS).
- Всего -100 пациентов, медиана продолжительности применения LZD - 503 дня.
- 95% достигли негативации культуры, и 79% пациентов имели успешные исходы лечения.
- Связанные с приемом LZD нежелательные явления возникли у 12 (12%) пациентов (цитопения – 4%, периферическая нейропатия- 8%), повлекшие за собой:
  - отмену в 4 случаях (по 2 случая из-за периферической нейропатии и цитопении), и
  - в 6 случаях снижение дозы до 300 мг/день (4 из-за периферической нейропатии и 2 из-за цитопении).

# СЕРОТОНИНОВЫЙ СИНДРОМ

- Потенциально угрожающее жизни состояние, связанное с повышенной серотонинергической активностью в ЦНС.
- Частота возникновения: 1,1% при приеме комбинированной терапии (линезолид + серотонинергические антидепрессанты), 0,4% при монотерапии.  
*(Karkow D, et al.2017)*
- Симптомы: возбуждение, спутанность сознания, галлюцинации, гиперрефлексия, миоклонус, дрожь и тахикардия.
- Серотониновый синдром может возникать при терапевтическом применении лекарств, передозировке или в результате аддитивных или синергических эффектов, вызванных лекарственным взаимодействием или карциноидным синдромом.
- Диета с высоким содержанием тираминсодержащих продуктов (таких как сыр, красное вино, вяленое мясо, соевый соус и ферментированные продукты).

## Examples of agents that can precipitate serotonin syndrome

Mechanism	Agent involved
Increases serotonin formation	Tryptophan, oxitriptan*
Increases release of serotonin	Amphetamines (including dextroamphetamine, methamphetamine)
	MDMA (ecstasy)
	Amphetamine derivatives (including fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine)
	Cocaine
	Mirtazapine
Impairs serotonin reuptake from the synaptic cleft into the presynaptic neuron	Cocaine
	MDMA (ecstasy)
	Meperidine
	Tramadol
	Pentazocine
	Dextromethorphan
	Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline)
	Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs; desvenlafaxine, duloxetine, levomilnacipran, milnacipran, and venlafaxine)
	Sibutramine
	Bupropion <sup>¶</sup>
	Serotonin modulators (nefazodone, trazodone, vilazodone, and vortioxetine)
	Cyclic antidepressants (amitriptyline, amoxapine, clomipramine, desipramine, doxepin, imipramine, maprotiline, nortriptyline, protriptyline, trimipramine)
	St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )
	5-HT <sub>3</sub> receptor antagonists (dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron)
	Cyclobenzaprine
	Methylphenidate, dexamethylphenidate

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты должны быть отменены по крайней мере за две

Inhibits serotonin metabolism by inhibition of monoamine oxidase (MAO)	MAO inhibitors, nonselective (isocarboxazid, linezolid, phenelzine, Syrian rue [ <i>Peganum harmala</i> , harmine], and tranylcypromine)
	MAO-A inhibitors <sup>Δ</sup> (methylene blue, moclobemide)
	MAO-B inhibitors <sup>Δ</sup> (rasagiline, safinamide, and selegiline)
Direct serotonin receptor agonist	Buspirone
	Triptans (almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan)
	Ergot derivatives (including dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine)
	Fentanyl
	Lysergic acid diethylamide (LSD)
	Lasmiditan
	Lorcaserin <sup>◇</sup>
Metaxalone	
Increases sensitivity of postsynaptic serotonin receptor	Lithium

Data courtesy of authors with additional data from: Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *NEJM* 2005; 352:1112; Finberg JPM and Rabey JM. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. *Front. Pharmacol.* 2016; 7:340; and Lexicomp Online. Copyright © 1978-2020 Lexicomp, Inc.

# Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:

 Print

1 Interaction Found

Patient Regimen

Clear All 



## Contraindicated

---

### linezolid + fluoxetine

linezolid and fluoxetine both increase serotonin levels. Contraindicated. Linezolid may increase serotonin as a result of MAO-A inhibition. If linezolid must be administered, discontinue serotonergic drug immediately and monitor for CNS toxicity. Serotonergic therapy may be resumed 24 hours after last linezolid dose or after 5 weeks of monitoring, whichever comes first.

<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

- При пероральном приеме линезолид очень хорошо всасывается с биодоступностью 100%.
- Наличие пищи не влияет на его абсорбцию.
- Совместное применение с антацидами, такими как гидроксид магния и гидроксид алюминия, не оказывает влияния на пероральную абсорбцию.
- Концентрация линезолида в плазме крови у пожилых пациентов и пациентов с легким или умеренным поражением печени или легкой или хронической почечной недостаточностью была аналогична таковой у здоровых или молодых добровольцев.
- Период полувыведения в плазме составляет от 3,4 до 7,4 ч.

# ПРИЕМ ПРЕПАРАТА И СНИЖЕНИЕ ДОЗЫ

- Перорально 600 мг один раз в день в составе соответствующей комбинированной схемы, включающей пиридоксин. (*WHO 2019; ATS/CDC/ERS/IDSA [Nahid 2019]; Ahmad 2018*)
- Пока мы располагаем недостаточными данными об эффективности начала лечения с доз <600 мг в сутки для того, чтобы рекомендовать более низкие дозы.
- Снижение дозы с ежедневных 600 мг до 300 мг после негативации посева снижало токсичность препарата. (*Lee M, et al. 2012*)
- Витамин B6, назначаемый в дозе 50 мг/сут., может повлиять на анемию, но не предотвращает индуцированную линезолидом тромбоцитопению или лейкопению. (*Youssef S, et al. 2008*)
- Есть сообщения о том, что витамин B6 сокращает периферическую невропатию.

# ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ПРИ ПОЧЕЧНОЙ И ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- При нарушениях от слабой до тяжелой степени: корректировка дозы не требуется. Два основных метаболита накапливаются у пациентов с нарушением функции почек, но клиническое значение неизвестно; применять с осторожностью (Cattaneo 2016; Gervasoni 2015; Pea 2017).
- На диализе (~ 30% выводится во время 3-часового сеанса диализа): корректировка дозы не требуется; назначают после гемодиализа в дни диализа.
- Легкая и умеренная печеночная недостаточность (класс А или В по классификации Чайлд-Пью): корректировка дозы не требуется

# Благодарю за внимание!

WHO Regional Office for Europe

UN City  
Marmorvej 51  
Copenhagen Ø  
Denmark



WHO\_Europe



facebook.com/WHOEuro



instagram.com/whoeuro



youtube.com/user/whoeuro



World Health  
Organization

REGIONAL OFFICE FOR  
Europe



Organisation  
mondiale de la Santé

BUREAU REGIONAL DE L'  
Europe



Weltgesundheitsorganisation

REGIONALBÜRO FÜR  
Europa



Всемирная организация  
здравоохранения

Европейское региональное бюро