

ЛИНЕЗОЛИД В ЛЕЧЕНИИ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА

УДК 616-002.5:615.289
doi: 10.17816/RCF16336-46

© П.Д. Шабанов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Шабанов П.Д. Линезолид в лечении мультирезистентных форм туберкулеза // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 36–46. doi: 10.17816/RCF16336-46

Поступила в редакцию 03.08.2018

Принята к печати 17.09.2018

Федеральные клинические рекомендации по лечению туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью к возбудителю туберкулеза содержат алгоритм действий по коррекции неблагоприятных побочных реакций, возникающих в процессе химиотерапии, при приеме линезолида. Согласно данному алгоритму при возникновении неблагоприятной побочной реакции в виде миелосупрессии (угнетение кроветворения) или невропатии рекомендуется прекратить прием линезолида, а при нормализации показателей крови возобновить его прием с дозы 300 мг под контролем показателей общего анализа крови и в дальнейшем

предусмотреть двукратный прием препарата в сутки (300 мг каждые 12 ч) с целью предупреждения повторного возникновения неблагоприятной побочной реакции. Допускается использование 300 мг/сут при амбулаторном лечении туберкулеза. В статье дан сравнительный анализ применения разных доз линезолида для лечения туберкулеза с аргументацией в пользу средних (300 мг) доз линезолида.

◆ **Ключевые слова:** линезолид; амизолид; туберкулез; множественная лекарственная устойчивость; лечение; эффективность; нежелательные явления.

LINEZOLID IN TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT FORMS OF TUBERCULOSIS

© P.D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shabanov PD. Linezolid in treatment of multidrug-resistant forms of tuberculosis. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(3):36-46. doi: 10.17816/RCF16336-46

Received: 03.08.2018

Accepted: 17.09.2018

The Federal clinical recommendations on treatment of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistance to *Mycobacterium tuberculosis* contain of algorithm of actions to correct negative side effects appearing in the process of chemotherapy after linezolid prescription. According to this algorithm, if the negative side effects in form of myelosuppression (inhibition of blood development) or neuropathies are developing, administration of linezolid can be abolished, and the drug prescription can be recovered beginning the dose of 300 mg per day after normalization of blood analysis, under blood analysis con-

trol, and then with 2-fold increase of oral dose (300 mg twice a day) to prevent repetitive development of negative side effect. In this case, dispensary prescription of linezolid 300 mg is permitted for tuberculosis treatment. In the paper, a comparative analysis of usage of different doses of linezolid for tuberculosis treatment with argumentation to use median (300 mg) doses of linezolid has been done.

◆ **Keywords:** linezolid; amizolid; tuberculosis; multidrug-resistance; treatment; efficacy; side effects.

Множественная лекарственная устойчивость к микобактериям туберкулеза. Под множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ; multidrug-resistant) к микобактериям туберкулеза (МЛУ-ТБ) подразумевают устойчивость возбудителя к сочетанному применению изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости препаратов

к другим противотуберкулезным средствам [1]. Упомянутые Федеральные методические рекомендации по лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой множественной устойчивостью возбудителя, принятые на X съезде Российского съезда фтизиатров в 2015 г., используют также понятие предширокой МЛУ-ТБ (устойчивость микро-

бактерий к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или аминогликозиду/полипептиду) и широкой МЛУ-ТБ (устойчивость микобактерий к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и аминогликозиду/полипептиду одновременно). В основе МЛУ-ТБ, как полагают, лежат хромосомные мутации, развивающиеся на одной или нескольких хромосомах в генах, ассоциированных с чувствительностью к туберкулезу [2]. Как правило, это независимые друг от друга гены, что, собственно, и определяет МЛУ-ТБ к разным фармакологическим средствам.

Фармакологическое лечение туберкулеза.

Для лечения туберкулеза органов дыхания применяют препараты I ряда (основные), II ряда (резерва) и III ряда (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза с широкой МЛУ и предширокой МЛУ с дополнительной лекарственной устойчивостью (ЛУ) к микобактериям туберкулеза к фторхинолонам и в других случаях при невозможности формирования режима химиотерапии МЛУ-ТБ из пяти эффективных препаратов).

К противотуберкулезным препаратам I ряда (основным) относят *пиразинамид* и *этамбутол*. Препараты I ряда рекомендуется применять всегда, когда это возможно, поскольку они более эффективны и лучше переносятся пациентами, чем препараты II ряда. В настоящее время не существует достоверных методов определения лекарственной устойчивости возбудителя к пиразинамиду, а данные о его уникальных свойствах позволяют рекомендовать его применение в течение всего курса лечения. Этамбутол не является постоянным компонентом режима лечения пациентов с МЛУ-ТБ и используется при сохранении к нему чувствительности микобактерий. Препараты основного ряда следует назначать в максимально допустимых дозах. Рифабутин не используется при ЛУ к микобактериям туберкулеза к рифампицину в связи с высокой перекрестной резистентностью (82–94 %).

К противотуберкулезным препаратам II ряда (резервным) относятся *канамицин*, *амикацин*, *капреомицин*, *левофлоксацин*, *моксифлоксацин*, *протионамид*, *этионамид*, *цикloserин*, *теризидон*, *аминосалициловая кислота*, *бедаквилин*. Инъекционные препараты представляют собой ключевой компонент режима лечения МЛУ-ТБ и назначаются с учетом резистентности к ним возбудителя. Если выделенные у больного микобактерии туберкулеза устойчивы к канамицину или амикацину, следует применять капреомицин. При устойчивости к аминогликозидам и полипептиду в режим лечения включают один из этих препаратов, которых больной ранее не получал, или режим химиотерапии составляют без их включения. При назначении стандартного режима лечения больного с МЛУ-ТБ используют только капреомицин. Для пациентов с почечной недостаточностью и потерей слуха следует выбрать капреомицин.

Хотя побочные действия капреомицина аналогичны побочным действиям аминогликозидов, развиваются они, согласно имеющимся данным, гораздо реже. При значительном снижении клиренса креатинина дозы инъекционных препаратов должны быть подобраны в соответствии с рекомендациями.

Фторхинолоны включают в режим химиотерапии больных с МЛУ-ТБ всегда в связи с их бактерицидным действием на микобактерии туберкулеза. Левофлоксацин более активен, чем офлоксацин, в отношении чувствительных к офлоксацину штаммов микобактерий туберкулеза, он эффективен в отношении 50 % штаммов, устойчивых к офлоксацину. Спарфлоксацин может назначаться при устойчивости микобактерий туберкулеза к офлоксацину и сохранении лекарственной чувствительности к левофлоксацину. Моксифлоксацин имеет наибольшую бактерицидную активность и наименьшую минимальную ингибирующую концентрацию в отношении микобактерий. В связи с этим в режимах МЛУ-ТБ рекомендуется применение левофлоксацина, а при устойчивости к офлоксацину и/или левофлоксацину необходимо назначить моксифлоксацин. Левофлоксацин в дозе 1 г применяют при ЛУ микобактерий туберкулеза к офлоксацину или моксифлоксацину и рекомендуют при включении бедаквилина в режим химиотерапии.

Моксифлоксацин и спарфлоксацин наиболее часто приводят к удлинению интервала QT, чем левофлоксацин, спарфлоксацин обладает наибольшей фототоксичностью из группы фторхинолонов. Устойчивость микобактерий туберкулеза к фторхинолонам возникает в результате одной или нескольких мутаций в гене, кодирующем ДНК-гиразу. Многие исследователи считают, что перекрестная устойчивость между препаратами этого класса высока. Наличие устойчивости микобактерий туберкулеза к фторхинолонам значительно повышает риск неэффективного лечения и смерти больных с МЛУ-ТБ. К сожалению, устойчивость микобактерий туберкулеза к фторхинолонам уже широко распространена. Одной из самых частых причин ее развития становится необоснованное применение фторхинолонов в эмпирических режимах химиотерапии туберкулеза при неизвестной лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза к другим противотуберкулезным препаратам, а также использование субоптимальных доз фторхинолонов в плохо организованном лечении туберкулеза при множественной лекарственной устойчивости. Кроме того, фторхинолоны имеют широкий спектр антимикробной активности и часто применяются в лечении различных заболеваний инфекционной природы, в том числе при лечении пневмонии. В этом кроется серьезная опасность, так как курс монотерапии фторхинолонами ошибочно диагностированной пневмонии приводит к развитию ЛУ микобактерий туберкулеза за 10–14 дней и, следовательно, к значительному снижению эффективности лечения больных туберкуле-

зом. Монотерапия фторхинолонами затрудняет и замедляет диагностику туберкулеза, поскольку в этом случае наступает временное улучшение состояния больного, однако распространение туберкулезной инфекции продолжается. В связи с этим необходимо разумное ограниченное использование фторхинолонов в общей практике.

Тиоамиды, циклосерин, теризидон и пара-аминосалициловую кислоту уже давно используют при лечении больных с МЛУ-ТБ, однако по механизму действия они являются бактериостатическими. Включение этих препаратов в режимы лечения туберкулеза в случае множественной лекарственной устойчивости должно основываться на данных о спектре имеющейся ЛУ (в том числе на данных об устойчивости к изониазиду по мутации в гене *inhA*) и их переносимости.

Циклосерин — противотуберкулезный препарат, эффективность которого доказана; он вызывает нейropsychические неблагоприятные побочные реакции, которые хотя и поддаются лечению, тем не менее требуют тщательного наблюдения. Теризидон содержит в своем составе две молекулы циклосерина, обладает такой же эффективностью, но лучшей переносимостью и может использоваться вместо него. Тиоамиды в ряде исследований показывают повышение эффективности лечения больных с МЛУ-ТБ при их применении, но при наличии устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к изониазиду в гене *inhA* тиоамиды нельзя считать эффективными препаратами по причине их перекрестной резистентности с изониазидом при наличии мутаций в этом гене. Пара-аминосалициловая кислота (ПАСК) представляет собой действенное бактериостатическое противотуберкулезное средство, но переносится плохо. Сочетанное назначение этионамида (протионамида) и ПАСК сопровождается частыми побочными реакциями со стороны желудочно-кишечного тракта, а также развитием гипотиреоза, что затрудняет их совместное применение. Циклосерин и ПАСК не имеют перекрестной резистентности с другими препаратами.

Бедаквилин — представитель класса диарилхинолинов, является новым препаратом, применяемым в лечении туберкулеза. Препарат оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулеза. Не имеет перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными препаратами в связи с уникальным механизмом действия (воздействует на АТФ-синтазу микобактерий).

Препараты III ряда (другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза с широкой МЛУ и предширокой МЛУ с дополнительной ЛУ микобактерий туберкулеза к фторхинолонам и в других случаях при невозможности формирования режима химиотерапии МЛУ-ТБ из пяти эффективных препаратов) включают *линезолид*, *амоксциллин* + *клаву-*

лановая кислота, *имипенем* + *циластатин*, *меропенем*, *тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат*.

Антибиотик класса оксазолидинонов (линезолид) — наиболее изученный в лечении туберкулеза из всех препаратов III ряда. Доказано, что при назначении линезолида, макролидов, клоfazимина, амоксициллина с клавулановой кислотой, карбапенема и изониазида в высокой дозе статистически достоверно влияет на эффективность лечения больных с МЛУ-ТБ с ЛУ к офлоксацину только линезолид. При назначении линезолида доля больных с МЛУ-ТБ и дополнительной ЛУ к офлоксацину с эффективным курсом химиотерапии значительно повышается [2, 3].

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат обладает ингибирующим действием на жизнеспособность МБТ, в том числе устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам. Возможна перекрестная устойчивость с тиоамидами. Не рекомендуется к использованию у больных ВИЧ-инфекцией в связи с отсутствием информации о безопасности препарата для больных данной категории.

Имипенем + циластатин и меропенем могут быть назначены пациентам с широкой МЛУ-ТБ в самых крайних случаях при невозможности сформировать режим химиотерапии из пяти препаратов (включая линезолид). В связи с наибольшей активностью карбапенемов в присутствии клавулановой кислоты по отношению к *M. tuberculosis* препараты имипенем + циластатин и меропенем назначают с обязательным включением в режим химиотерапии амоксициллина с клавулановой кислотой из расчета 125 мг кислоты каждые 8–12 ч.

Препараты III ряда могут применяться в исключительных случаях по жизненным показаниям в лечении больных с широкой МЛУ-ТБ. В режим лечения больных с предширокой МЛУ-ТБ с устойчивостью возбудителя к одному из препаратов группы фторхинолонов рекомендуется включение двух препаратов III ряда одновременно.

В комплексной терапии туберкулеза органов дыхания широко используют так называемые адьюванты химиотерапии, такие как *глутамил-цистеинил-глицин динатрия*. Этот препарат рекомендован для лечения туберкулеза с МЛУ возбудителя в качестве средства адьювантной химиотерапии. Основными эффектами препарата являются повышение доступности микобактерий туберкулеза к воздействию antimикобактериальных препаратов. Глутамил-цистеинил-глицин динатрия увеличивает активность секретируемых макрофагами эндогенных antimикробных пептидов (дефенсинов и каталепцидинов), повышает функционально-метаболическую активность легочных макрофагов, способствует освобождению клеток от внутриклеточно паразитирующих микобактерий, делая их доступными действию эффекторов иммунной системы и antimикобактериальных препаратов, включая изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин.

При негативной трансформации генов *katG* и *inhA* глутамил-цистеинил-глицин динатрия инициирует реакцию трансформации изониазида-пролекарства в фармакологически активную форму — изоникотиновую кислоту. Кроме того, экспериментальные исследования доказали, что глутамил-цистеинил-глицин динатрия обладает выраженным гепатопротекторным действием, способствует коррекции структурно-метаболических нарушений, возникающих в печени. При его применении улучшается регенерация легочной ткани и поглотительная и переваривающая функции макрофагов.

Кратность применения и суточные дозы противотуберкулезных препаратов. Пиразинамид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин назначают в один прием в сутки, что создает высокий пик концентрации препаратов в сыворотке крови (табл. 1). Суточная доза пиразинамида может делиться на три приема при плохой переносимости препарата, однако однократный прием предпочтителен. Суточные дозы препаратов протионамида, этионамида, циклосерина, теризидона, ПАСК и препаратов III ряда могут делиться на 2–3 приема в за-

висимости от индивидуальной переносимости. Принято считать, что в условиях амбулаторного лечения предпочтителен однократный прием всей суточной дозы. Поэтому пациенты, получающие препараты дробно в стационаре, по меньшей мере за 2 недели до выписки переводятся на однократный прием.

Противотуберкулезные и антибактериальные препараты назначают с учетом массы тела и корректируют дозировки по мере ее увеличения. Клинический и лабораторный мониторинг побочных действий препаратов проводится в течение всего курса лечения.

Фармакология линезолида. Среди новых противотуберкулезных препаратов, используемых для лечения туберкулеза органов дыхания (A15 — туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически, и A16 — туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически и гистологически, согласно МКБ-10), особо выделяется линезолид, поскольку изначально его не использовали для лечения туберкулеза, а позиционировали исключительно как антимикробный препарат широкого спектра действия. Линезолид, химически представляющий со-

■ Таблица 1. Средние суточные дозы основных препаратов лечения туберкулеза органов дыхания [1]

Препарат	Суточные дозы препаратов для взрослых (при ежедневном приеме)		
	33–50 кг	51–70 кг	более 70 кг (также максимальная доза)
Пиразинамид	800–1200 мг	1200–1600 мг	1600–2000 мг
Этамбутол	600–1000 мг	1000–1200 мг	1200 мг
Стрептомицин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Канамицин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Левофлоксацин	500–750 мг	750 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Спарфлоксацин	200 мг	200 мг	200 мг
Протионамид, этионамид	500 мг	750 мг	750–1000 мг
Капреомицин	500–750 мг	1000 мг	1000 мг
Циклосерин	500 мг	500–750 мг	750–1000 мг
Теризидон	600 мг	600–900 мг	900 мг
Пара-аминосалициловая кислота	8 г	8 г	8–12 г
Бедаквилин	400 мг ежедневно в первые 2 недели, затем 200 мг 3 раза в неделю		
Линезолид	600 мг	600 мг	600–1200 мг
Амоксициллин + клавуланат	3000 мг	3000 мг	3000 мг
Имипенем + циластатин	1000 мг каждые 12 ч	1000 мг каждые 12 ч	1000 мг каждые 12 ч
Меропенем	1000 мг каждые 8 ч	1000 мг каждые 8 ч	1000 мг каждые 8 ч
Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат	400–600 мг	600–800 мг	800–1200 мг
	60 мг ежедневно в первые 10 дней, далее 60 мг на протяжении всей фазы интенсивной терапии (не менее 80 инъекций)		

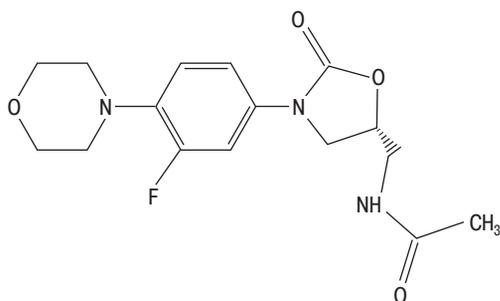


Рис. 1. Химическая формула линезолида

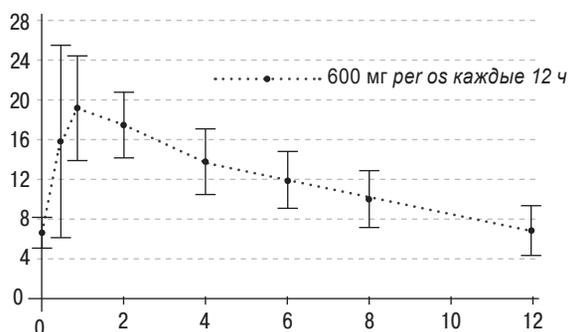


Рис. 2. Концентрации линезолида в плазме крови у взрослых мужчин после однократного приема внутрь таблетки 600 мг препарата. По оси ординат — концентрация линезолида (мкг/мл, $n = 16$, $M \pm SD$), по оси абсцисс — время (ч) после приема препарата [6]

бой N-(((5S)-3-(3-фтор-4-(4-морфолинил)фенил)-2-оксо-5-оксазолидинил)метил)-ацетамид (рис. 1), относится к синтетическим антибактериальным средствам класса оксазолидинонов. *In vitro* активен против аэробных грамположительных, некоторых грамотрицательных бактерий и анаэробных микроорганизмов. Линезолид селективно ингибирует синтез белков в бактериальных клетках путем связывания с участком на бактериальной рибосоме (23S-субъединица с 50S) и препятствует образованию функционального 70S-инициирующего комплекса, который является важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка [3].

К линезолиду чувствительны следующие микроорганизмы: грамположительные аэробы *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*; коагулазоотрицательные стафилококки *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококки группы С, стрептококки группы G; грамположительные анаэробы *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus sp.*; резистентные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria species*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas sp.*

Линезолид быстро и в значительном объеме абсорбируется после перорального приема. C_{max} в плазме крови достигается в течение 2 ч после приема препарата. Абсолютная биодоступность линезолида при пероральном приеме является полной (почти 100%). Одновременный прием пищи

не влияет в значительной степени на абсорбцию препарата. В другом исследовании после перорального приема в дозе 600 мг 2 раза в сутки C_{max} и C_{min} в равновесном состоянии составляли 21,2 и 6,15 мг/л соответственно. Равновесное состояние достигалось на 2-й день приема препарата. C_{max} и C_{min} линезолида в плазме крови в равновесном состоянии после введения препарата 2 раза в сутки в дозе 600 мг составляли 15,1 и 3,68 мг/л соответственно. Объем распределения в равновесном состоянии у здоровых добровольцев составлял в среднем 40–50 л, что примерно соответствует общему количеству жидкости в теле. Степень связывания с белками плазмы крови составляет приблизительно 31% и не зависит от концентрации препарата в плазме крови (рис. 2).

Концентрацию линезолида определяли в различных жидкостях организма у ограниченного количества лиц в рамках исследований у добровольцев при курсовом применении препарата. Отношение концентрации линезолида в слюне и поту к концентрации в плазме крови составляло 1,2 : 1 и 0,55 : 1 соответственно. Отношение концентрации в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и альвеолярных клетках легких к C_{max} в плазме крови в равновесном состоянии составляет 4,5 : 1 и 0,15 : 1 соответственно. Линезолид преимущественно метаболизируется путем окисления морфолинового кольца с образованием двух неактивных метаболитов: аминоэтоксиксусной кислоты (PNU-142300) и гидроксиэтил глицина (PNU-142586). Метаболит гидроксиэтил глицин (PNU-142586) является преобладающим метаболитом у человека, который, как полагают, образуется путем неферментативного процесса. Метаболит аминоэтоксиксусная кислота (PNU-142300) определяется в меньшем количестве. Также идентифицированы другие «малые» неактивные метаболиты [6].

У пациентов с нормальной функцией почек или незначительной или умеренно выраженной почечной недостаточностью линезолид в равновесном состоянии преимущественно выводится с мочой в виде PNU-142586 метаболита (40%), в неизменном виде (30%) и в виде PNU-142300 метаболита (10%). Препарат в неизменном виде в кале практически не определяется, тогда как доля каждого из основных метаболитов, PNU-142586 и PNU-142300, составляет 6 и 3% соответственно. $T_{1/2}$ линезолида в среднем составляет 5–7 ч.

Непочечный клиренс составляет около 65% общего клиренса линезолида. Незначительная степень нелинейности клиренса отмечается при повышении дозы препарата. Очевидно, это служит следствием более низкого почечного и непочечного клиренса при высоких концентрациях линезолида. Однако эта разница в клиренсе незначительна и не отображается на $T_{1/2}$. У детей клиренс больше и уменьшается с увеличением возраста. У пациентов в возрасте старше 65 лет фармакокинетика значительно не изменяется.

Фармакокинетика линезолида не изменяется при нарушении функции почек легкой, средней и тяжелой степени, однако при почечной недостаточности два основных метаболита линезолида могут кумулировать, и степень кумуляции увеличивается с выраженностью почечной дисфункции. Около 30 % дозы выводится в течение 3 ч при диализе. Не установлено изменений фармакокинетических параметров при нарушении функции печени легкой и средней степени. Фармакокинетика линезолида у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучали.

Согласно инструкции по применению, линезолид показан для лечения инфекций, вызванных чувствительными к препарату анаэробными и аэробными грамположительными микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией): внегоспитальной пневмонии; госпитальной пневмонии; инфекций кожи и мягких тканей; инфекций, вызванных *Enterococcus spp.* (в том числе штаммами *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*, резистентными к ванкомицину); инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, подтвержденными или подозреваемыми (в составе комбинированной терапии).

Препарат назначают, как правило, 2 раза в сутки внутрь, исходя из его фармакокинетики [6]. Пациентов, которые начали лечение с парентеральной формы препарата, можно перевести на любую лекарственную форму препарата для приема внутрь. В таком случае подбора дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %.

Дозы, рекомендуемые для взрослых и детей в возрасте от 12 лет: нозокомиальная пневмония (включая формы, сопровождающиеся бактериемией); негоспитальная пневмония (включая формы, сопровождающиеся бактериемией); инфекции кожи и мягких тканей (включая формы, сопровождающиеся бактериемией) — 600 мг каждые 12 ч. Продолжительность терапии — 10–14 дней. Энтерококковые инфекции (включая ванкомицинрезистентные штаммы и формы, сопровождающиеся бактериемией) — по 600 мг каждые 12 ч. Продолжительность терапии — 14–28 дней.

Для детей от 5 до 11 лет включительно рекомендованы следующие дозы: нозокомиальная пневмония (включая формы, сопровождающиеся бактериемией); внегоспитальная пневмония (включая формы, сопровождающиеся бактериемией); инфекции кожи и мягких тканей (включая формы, сопровождающиеся бактериемией) — 10 мг/кг каждые 8 ч. Продолжительность терапии — 10–14 дней. Энтерококковые инфекции (включая ванкомицинрезистентные штаммы и формы, сопровождающиеся бактериемией) — 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч, продолжительность терапии — 14–28 дней. При применении парентерально следует провести кожную пробу на чувствительность к линезолиду. Раствор для инфу-

зий назначают 2 раза в сутки. Пациенты, лечение которых начинали с назначения линезолида в форме внутривенных инфузий, могут быть переведены на лечение линезолидом в пероральной форме. В таком случае подбора дозы не требуется, поскольку биодоступность линезолида при приеме внутрь составляет почти 100 %.

Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к линезолиду или любому другому компоненту препарата, а также при одновременном применении с ингибиторами моноаминоксидазы (MAO) А и В (например, фенелзином, изокарбосазидом, селегилином, моклобемидом, поскольку линезолид является слабым неселективным ингибитором MAO) или в течение 2 недель после приема таких препаратов. За исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга артериального давления, линезолид не следует назначать пациентам со следующими сопутствующими клиническими состояниями: неконтролируемой артериальной гипертензией, феохромоцитомой, карциноидом, тиреотоксикозом, биполярной депрессией, шизоаффективным расстройством, острыми эпизодами головокружения; а также в случае сопутствующего приема следующих препаратов: при назначении ингибиторов обратного захвата серотонина, трициклических антидепрессантов, агонистов 5-НТ₁-рецепторов серотонина (триптаны), симпатомиметиков (включая адренергические бронходилататоры, псевдоэфедрин, фенилпропаноламин), вазопрессоров (эпинефрин, норэпинефрин), дофаминергических соединений (допамин, добутамин), петидина или буспирона. Период кормления грудью также ограничивает применение линезолида.

Из значимых нежелательных эффектов линезолида (согласно инструкции по применению) рассматривают *инфекции и инвазии*: часто — кандидоз (оральный и вагинальный) или грибковые инфекции; нечасто — вагинит; со стороны *крови и лимфатической системы*: нечасто (частота в соответствии с клиническими сообщениями) — эозинофилию, лейкопению, нейтропению, тромбоцитопению; снижение уровня общего белка, альбумина, натрия и кальция, повышение или снижение уровня калия или бикарбоната; повышение общего билирубина, креатинина, натрия или кальция; снижение уровня глюкозы в крови; повышение или снижение уровня хлоридов; *психические расстройства*: нечасто — бессонницу; со стороны *нервной системы*: часто — головную боль, перверсии вкуса (металлический привкус); нечасто — головокружение, гипестезию, парестезию, периферическую нейропатию, судороги, даже серотониновый синдром; со стороны *органа зрения*: нечасто — ухудшение зрения; со стороны *органа слуха и равновесия*: нечасто — звон в ушах; *сосудистые нарушения*: нечасто — артериальную гипертензию, флебит/тромбофлебит; со стороны *пищеварительной системы*: часто — диарею, тош-

ноту, рвоту; нечасто — локальную или общую боль в животе, запор, сухость во рту, диспепсию, гастрит, глоссит, ослабление стула, панкреатит, стоматит, расстройства или изменение цвета языка; со стороны *гепатобилиарной системы*: часто — аномальные функциональные печеночные пробы (повышение уровней АсАТ, АлАТ, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, азота мочевины в крови, креатинфосфокиназы, липазы, амилазы); со стороны *кожи и подкожной клетчатки*: нечасто — дерматит, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, крапивницу; со стороны *почек и мочевыделительной системы*: нечасто — полиурию; со стороны *репродуктивной системы и молочных желез*: нечасто — вульвовагинальные нарушения; *общие нарушения и реакции в месте введения*: нечасто — лихорадку, усталость, боль в месте инъекции, жажду, локальную боль.

Из *особых указаний* отмечают необходимость воздерживаться от приема пищи, богатой тирамином (напомним, что линезолид является слабым неселективным ингибитором MAO). Важный момент, который необходимо учитывать, — обратимая миелосупрессия у некоторых пациентов, получавших линезолид (анемия, тромбоцитопения, лейкопения и панцитопения), выраженность которой может зависеть от дозы и продолжительности лечения. Тромбоцитопения может возникать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, независимо от того, находится ли пациент на диализе. Поэтому следует осуществлять контроль развернутого клинического анализа крови пациентам с уже существующей анемией, гранулоцитопенией, тромбоцитопенией; принимающим препараты, способные снижать уровень гемоглобина или количество тромбоцитов в периферической крови или подавлять их функцию; с тяжелой почечной недостаточностью; повышенным риском возникновения кровотечений; с ранее выявленной миелосупрессией или получающих линезолид дольше 2 недель. Линезолид может быть назначен таким больным только тогда, когда есть возможность тщательного мониторинга уровня гемоглобина, показателей развернутого анализа крови и тромбоцитов. При значительной миелосупрессии терапию линезолидом необходимо прекратить, за исключением случаев, когда продолжение лечения признано крайне необходимым. В таких ситуациях следует осуществлять интенсивный мониторинг показателей развернутого анализа крови и прибегать к соответствующим стратегиям ведения пациента. Дополнительно рекомендуется проводить мониторинг показателей развернутого анализа крови (включая уровень гемоглобина, тромбоцитов, общее и дифференцированное количество лейкоцитов) у пациентов, принимающих линезолид 1 раз в неделю, независимо от исходных показателей развернутого анализа крови. Сообщалось о развитии лактатного ацидоза при применении линезолида. Пациенты, которые принимают линезолид и у которых повторно отмечают тошноту или рвоту, аци-

доз с неопределенными причинами или снижение уровня бикарбонатов в крови, требуют безотлагательного медицинского обследования. Повышенный уровень смертности зафиксирован у пациентов, принимавших линезолид, по сравнению с комбинацией ванкомицин/диклоксациллин/оксациллин у серьезно больных пациентов с катетерной септической инфекцией, вызванной грамположительными возбудителями. Хотя причинная связь не установлена, отмеченный дисбаланс возник преимущественно у пациентов, получавших линезолид, у которых до начала лечения идентифицированы грамотрицательные возбудители или не идентифицированы смешанная грамотрицательная и грамположительная инфекция или возбудитель.

Линезолид не проявляет клинической активности в отношении грамотрицательных возбудителей, поэтому его применение при инфекциях, вызванных этими микроорганизмами, не показано. В случае если установлено или подозревается наличие сопутствующей грамотрицательной инфекции, показано применение специфической в отношении грамотрицательных микроорганизмов противомикробной терапии.

Линезолид следует применять с осторожностью у пациентов с высоким риском системных инфекций, угрожающих жизни, в частности при инфекциях, вызванных установленным центральным венозным катетером, у пациентов отделений интенсивной терапии. Применение линезолида для лечения пациентов с септической инфекцией, вызванной установленными венозными катетерами, не рекомендуется. Линезолид следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и лишь в тех случаях, когда ожидаемая польза от препарата превышает потенциальный риск.

У пациентов с тяжелым поражением печени рекомендуется применять линезолид только тогда, когда ожидаемая польза от препарата превышает потенциальный риск.

О случаях псевдомембранозного колита сообщалось при применении почти всех антибактериальных препаратов, включая линезолид, степень его тяжести может варьировать от легкой до представляющей угрозу для жизни.

Диарея, связанная с *Clostridium difficile*, отмечается при применении почти всех противомикробных средств, включая линезолид, степень ее тяжести может варьировать от незначительной до колита с летальным исходом. Диарея, связанная с *C. difficile*, должна быть заподозрена у всех пациентов с диареей, возникшей после применения антибиотиков.

Сообщалось о случаях периферической и оптической нейропатии у пациентов, принимавших линезолид, чаще при применении препарата дольше максимально рекомендованного срока — 28 дней. В случаях оптической нейропатии, которая прогрессировала до потери зрения, пациенты получали препарат в течение периода, который превы-

шал максимальный рекомендуемый срок лечения. В случае возникновения таких симптомов, как снижение остроты зрения, изменение цветовосприятия, нечеткость зрения или дефекты полей зрения, рекомендуется срочное офтальмологическое обследование. Функцию зрения следует контролировать у всех пациентов, принимающих линезолид в течение длительного периода (3 месяца или больше), и у всех пациентов, у которых возникают жалобы на симптомы со стороны органа зрения, независимо от продолжительности терапии линезолидом. В случае развития периферической нейропатии или нейропатии зрительного нерва следует оценить целесообразность дальнейшего применения линезолида и связанный с этим потенциальный риск.

Редко сообщалось о случаях возникновения судорог у пациентов, использовавших линезолид, в основном при наличии в анамнезе судорожных припадков или факторов риска возникновения судорог.

Поступали спонтанные сообщения о случаях серотонинового синдрома, связанного с одновременным применением линезолида и серотонинергических средств, включая антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Когда одновременное применение линезолида и серотонинергических средств клинически необходимо, пациент должен находиться под тщательным контролем для своевременного выявления признаков и симптомов серотонинового синдрома, таких как когнитивная дисфункция, гиперпирексия, гиперрефлексия и нарушение координации. В случае возникновения указанных признаков и симптомов врач должен рассмотреть вопрос о необходимости отмены одного из двух или обоих препаратов. После отмены серотонинергического препарата указанная симптоматика может исчезать.

Исследования по применению линезолида у беременных не проводили, поэтому назначать препарат в этот период можно только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, экскретируется ли линезолид с грудным молоком, поэтому следует с осторожностью назначать линезолид кормящим грудью. Препарат перорально назначают детям в возрасте старше 5 лет, парентерально применяют с первых дней жизни. Влияние линезолида на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами не изучали.

При оценке взаимодействия линезолида с другими фармакологическими агентами нужно прежде всего помнить, что препарат является слабым неселективным ингибитором MAO. Данные о взаимодействии и безопасности линезолида при одновременном применении с препаратами, ингибирующими MAO, ограничены. Поэтому в данных обстоятельствах применение линезолида не рекомендуется, за исключением случаев, когда есть возможность тщательного наблюдения и мониторинга пациента.

У нормотензивных здоровых добровольцев, получающих линезолид, возможно незначительное и преходящее увеличение выраженности прессорного эффекта псевдоэфедрина или фенилпропаноламина. Одновременное применение линезолида и псевдоэфедрина или фенилпропаноламина приводит к повышению среднего систолического АД на 30–40 мм рт. ст. по сравнению с повышением на 11–15 мм рт. ст. при использовании только линезолида, на 14–18 мм рт. ст. при использовании только псевдоэфедрина или фенилпропаноламина. Подобных исследований у субъектов с артериальной гипертензией не проводили. Рекомендуется снижать начальную дозу адренергических средств, таких как допамин или агонисты допамина, и постепенно титровать до достижения желаемого клинического ответа. Очень редко поступали спонтанные сообщения о случаях серотонинового синдрома при одновременном применении линезолида и серотонинергических средств.

Антибиотики: фармакокинетика линезолида не изменялась при одновременном применении с азтреонамом или гентамицином. Не выявлено эффектов серотонинового синдрома (угнетение сознания, делирий, раздражительность, тремор, румянец, повышенное потоотделение, гиперпирексия) при одновременном приеме линезолида и декстрометорфана в дозе 40 мг/сут однократно. Не отмечено значительных прессорных эффектов у лиц, принимавших линезолид и тирамин <100 мг. Это означает, что необходимо воздерживаться от употребления чрезмерного количества пищи и напитков с высоким содержанием тирамина (сыр, экстракт дрожжей, алкогольные напитки, продукты, содержащие ферментированные соевые бобы, такие как соевый соус).

Линезолид не метаболизируется системой цитохрома P450 и не подавляет ни одну из клинически важных человеческих изоформ CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4). Аналогично линезолид не индуцирует изоферменты цитохрома P450 у крыс. Поэтому при применении линезолида не ожидается CYP-индуцированных взаимодействий. При добавлении варфарина к терапии линезолидом в равновесном состоянии отмечали 10 % снижение среднего максимального международного нормализованного отношения в сочетании с 5 % снижением AUC [2].

В случаях передозировки линезолида показана симптоматическая терапия и поддержание адекватного уровня клубочковой фильтрации. При проведении гемодиализа из организма выводится около 30 % принятой дозы линезолида.

Применение линезолида при лечении туберкулеза органов дыхания. Линезолиду в настоящее время отводят значимое место в терапии туберкулеза в случае множественной лекарственной устойчивости. Лечение туберкулеза проводят в соответствии с современными представлениями о «режимах химиотерапии», которые включают

в себя комбинацию противотуберкулезных средств, их дозы и сроки лечения [1].

Режим химиотерапии выбирают на основании результатов определения лекарственной чувствительности как минимум к рифампицину, или рифампицину и изониазиду, или рифампицину, изониазиду и офлоксацину. I режим химиотерапии предусмотрен для пациентов с лекарственной чувствительностью к противотуберкулезным средствам I ряда (основным), II режим химиотерапии — при полирезистентной форме устойчивости микобактерий туберкулеза. Пациентам с МЛУ-ТБ и чувствительностью к фторхинолонам (МЛУ с лекарственной устойчивостью к аминогликозидам, полипептиду и фторхинолонам, а также предширокой МЛУ с дополнительной ЛУ микобактерий туберкулеза к аминогликозидам и/или полипептиду) назначают IV режим химиотерапии (стандартный либо индивидуализированный), с МЛУ-ТБ и устойчивостью к фторхинолонам (широкая МЛУ-ТБ и предширокая МЛУ с дополнительной ЛУ микобактерий туберкулеза к фторхинолонам) — V режим (индивидуализированный). Режимы проводятся в две фазы: интенсивную фазу лечения и фазу продолжения.

Стандартный режим химиотерапии назначают: 1) больным при известной ЛУ к рифампицину и изониазиду или только к рифампицину по молекулярно-генетическим методам и при неизвестной ЛУ возбудителя к остальным противотуберкулезным препаратам основного и резервного рядов; 2) больным с высоким риском МЛУ-ТБ при отсутствии бактериовыделения или до получения результатов идентификации выделенной культуры возбудителя и исследования его ЛЧ.

Индивидуализированные IV и V режимы химиотерапии подразумевают подбор лекарственных препаратов на основании результатов качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов микобактерии туберкулеза, выделенных от больных, и анамнеза заболевания.

Согласно современным нормативным документам [1] линезолид рекомендован для использования в рамках V режима химиотерапии (индивидуализированная терапия). В соответствии с рекомендациями данный режим предусматривает непрерывный ежедневный прием линезолида в суточной дозе 600 мг в течение всего курса лечения (интенсивная фаза — 240 доз и фаза продолжения лечения — 360 доз). Следовательно, пациент, получающий лечение по V режиму химиотерапии, будет принимать данный препарат не в течение 10–14 дней, предусмотренных в инструкции по применению линезолида, а в течение восемнадцати месяцев (600 дней).

При применении в течение короткого периода (10–14 дней) согласно инструкции линезолид является относительно безопасным препаратом и может использоваться у больных любого возраста и у лиц с заболеваниями печени или почечной недостаточностью. Однако длительное лечение линезолидом может привести к угнетению функций костного

мозга (миелосупрессия), проявляющемуся чаще всего тромбоцитопенией. У больных, получавших линезолид более 14 дней, тромбоцитопения отмечается значительно чаще. Длительное применение линезолида часто обуславливает периферическую и оптическую невропатию, которые возникают после нескольких месяцев лечения и могут быть необратимыми. В этом отношении весьма показательным исследованием G. Sotgiu, R. Centis, L. D'Ambrosio, et al. [5]. Метаанализ 12 исследований из 11 стран, охватывающий 121 пациента с МЛУ-ТБ, леченных линезолидом (600 мг и выше/сутки), продемонстрировал высокую эффективность препарата (81,8 %, или 99 пациентов). Эффективность лечения определялась пятикратным подтверждением отсутствия выделения возбудителя в мокроте больных. Продолжительность лечения до достижения абацеллярности составила от 21 до 119 дней. При этом у 63 (58,9 %) больных были зарегистрированы нежелательные явления в виде анемии (38,1 %), периферической невропатии (47,1 %), желудочно-кишечных расстройств (16,7 %), неврита глазного нерва (13,2 %) и тромбоцитопении (11,8 %). При превышении дозы линезолида выше 600 мг/сут (72 пациента, или 59,5 %) процент нежелательных явлений существенно возрастал [5]. Для наглядности следует представить таблицу нежелательных эффектов, составленную на основании применения линезолида в исследовательских центрах Европы, Азии, Африки и Северной Америки (табл. 2).

Из таблицы видно, что наиболее значимые различия выявляются по показателям «анемия» (22,5 % при приеме линезолида \leq 600 мг против 60,0 %, когда доза линезолида превышала 600 мг, $p = 0,0005$), «лейкопения» (2,0 % против 17,1 %, $p = 0,012$) и «нарушения пищеварительной системы» (8,0 % против 29,4 %). В то же время следует отметить, что продолжительность лечения с положительным результатом сокращалась на фоне приема линезолида \leq 600 мг в среднем с 585 (155–750) дней до 252 (120–540) дней при суточной дозе линезолида $>$ 600 мг ($p = 0,031$), то есть увеличение дозы препарата способствовало более чем двукратному сокращению сроков лечения препаратом.

Федеральные клинические рекомендации по лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ-ТБ и широкой ЛУ возбудителя содержат алгоритм действий по коррекции неблагоприятных побочных реакций, возникающих в процессе химиотерапии при приеме линезолида. Согласно данному алгоритму при возникновении неблагоприятной побочной реакции в виде миелосупрессии (угнетение кроветворения) рекомендуется прекратить прием линезолида, а при нормализации показателей крови возобновить его прием с дозы 300 мг под контролем показателей общего анализа крови и в дальнейшем предусмотреть двукратный прием препарата в сутки (300 мг каждые 12 ч) с целью предупреждения повторного возникновения побочной реакции.

■ Таблица 2. Ретроспективная оценка безопасности и толерантности к линезолиду у 121 пациента с МЛУ-ТБ [5, с изменениями]

Показатель	Всего, абс. число (%)	Линезолид ≤ 600 мг	Линезолид > 600 мг	Значение <i>p</i>
Количество пациентов		72 (59,5)	49 (40,5)	
Нежелательные эффекты, связанные с приемом препарата	63/107 (58,9)	46,7	74,5	0,004
Выраженные токсические эффекты	54/79 (68,4)	61,4	77,1	0,14
Анемия	32/84 (38,1)	22,5	60,0	0,0005
Лейкопения	7/85 (8,2)	2,0	17,1	0,012
Тромбоцитопения	10/85 (11,8)	10,0	14,3	0,55
Периферическая нейропатия	40/85 (47,1)	40,0	57,1	0,12
Неврит глазного нерва	10/76 (13,2)	9,8	17,1	0,35
Нарушения пищеварительной системы	14/84 (16,7)	8,0	29,4	0,01
Продолжительность лечения линезолидом (дни)	300 (140–690)	585 (155–750)	252 (120–540)	0,031

Лекарственная форма линезолида представлена таблетками, содержащими 600 мг активного препарата (таблетки покрыты оболочкой и не должны быть механически разделяемы на две части). Это представляет определенную сложность при назначении линезолида в дозах менее 600 мг (200–300–400 мг в зависимости от массы тела больного и необходимости деления таблетки 600 мг). Однако в настоящее время АО «Фармасинтез» (Иркутск — Санкт-Петербург), лидер среди отечественных производителей противотуберкулезных препаратов, начало выпуск таблеток линезолида (под торговым названием «амизолид»), содержащих 300 мг препарата. С одной стороны, это облегчает назначение препарата в меньших, чем 600 мг, дозах, с другой — делает возможным применение линезолида в дозах, не проявляющих (или проявляющих в небольшом количестве случаев) нежелательных явлений.

Специальное исследование, выполненное в Южной Корее [4], было посвящено использованию линезолида в ежедневной дозе 300 мг/сут для лечения МЛУ-ТБ. Ученые проанализировали результаты лечения 24 больных с МЛУ-ТБ, принимавших препарат в среднем 359 (268–443) дней, с точки зрения переносимости и безопасности лечения. У всех принимавших линезолид пациентов отмечен положительный противотуберкулезный эффект. 17 из них (71 %) получали однократно 300 мг линезолида, из них у 4 пациентов развилась периферическая нейропатия, у 1 лечение данным препаратом было прекращено. Семь пациентов (29 %) изначально получали 600 мг/сут линезолида (в один прием) в течение 104 (26–145) дней с последующим назначением 300 мг/сут линезолида в течение 348 (298–427) дней. У 5 из 7 пациентов регистрировали нежелательные эффекты, типичные для лечения 600 мг линезолида (периферическая нейропатия у 4 и тромбоцитопения у 1). После снижения дозы препарата с 600 до 300 мг/сут состояние больных улучшалось. Тем не менее при приеме линезолида нежелательные явления в той или иной степени обнаружены у 22 (92 %)

всех больных в среднем через 89 (48–160) дней после назначения препарата. Авторы ставят закономерный вопрос: насколько целесообразно использовать дозу линезолида 600 мг/сут для лечения туберкулеза при множественной лекарственной устойчивости или же доза препарата завышается в угоду фармацевтическим компаниям-производителям?

Действительно, согласно этим исследованиям клиническая эффективность лечения линезолидом 300 и 600 мг/сут практически не отличается. С другой стороны, число нежелательных эффектов при длительном назначении линезолида 600 мг/сут охватывает от 60 до 90 % пациентов и зависит от продолжительности лечения [4, 5]. Наиболее распространенные из нежелательных явлений — нейротоксичность (периферическая нейропатия, неврит глазного нерва) и миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения), каждое из которых регистрируется приблизительно у половины всех пациентов. При этом снижение дозы линезолида до 300 мг/сут не снижает эффективность лечения (она остается на уровне 80 %), но существенно сокращает число тяжелых нежелательных последствий [4]. С точки зрения фармакокинетики после однократного приема 600 или 300 мг линезолида C_{max} составляет около 15–20 мкг/мл в первом случае [6] и 11–12 мкг/мл — во втором [4], с прогрессирующим падением в течение первых 12 ч до уровня 6–8 мкг/мл. В этих условиях целесообразно двукратное применение препарата для поддержания эффективной концентрации. Но Федеральные методические рекомендации по лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой множественной устойчивостью возбудителя [1], напротив, предписывают однократный прием линезолида, особенно в амбулаторных условиях. Тогда не совсем понятно, зачем завышать дозу линезолида на прием до 600 мг, если можно обойтись дозой в 300 мг, достичь положительного результата лечения и избежать выраженных нежелательных эффектов. Более того, в этом

случае для врача открываются более широкие возможности — назначать препарат по 300 мг на прием 2 раза в сутки (в случае необходимости) или же, как предписывают методические рекомендации [1], один раз в сутки в амбулаторных условиях. В данном случае единственным мерилом правильности назначения препарата может выступить только клиническая практика, обобщенная в виде доказательного клинического исследования. К настоящему времени таких исследований, к сожалению, не проводилось. Поэтому сделать однозначный вывод о достаточности дозы 300 мг/сут линезолида или же, напротив, об избыточности дозы 600 мг/сут для лечения форм туберкулеза при множественной лекарственной устойчивости в настоящее время не представляется возможным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные методические рекомендации по лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой множественной устойчивостью возбудителя / Утв. на X съезде Российского общества фтизиатров 28.05.2015 г. и профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» МЗ РФ 13.11.2015 г. – 3-е изд. – М., 2015. – 68 с. [Federal'niye metodicheskiye rekomendatsii po lecheniyu tuberkulyoza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy mnozhestvennoy ustoichivostyu vozбудителя / Утв. на X съезде Российского общества фтизиатров 28.05.2015 г. и профильной комиссии по специальности «Фтизиатрия» МЗ РФ 13.11.2015 г. – 3-е изд. – М., 2015. – 68 с. (In Russ.)]
2. Anger HA, Dworkin F, Sharma S, et al. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000–06. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:775-783. doi: 10.1093/jac/dkq017.
3. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2009;34:387-393. doi: 10.1183/09031936.00009509.
4. Koh W-J, Kwon OJ, Gwak H, et al. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrobial Chemother.* 2009;64:388-391. doi:10.1093/jac/dkp171.
5. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40:1430-1442. doi: 10.1183/09031936.00022912.
6. https://www.theodora.com/drugs/zyvox_injection_zyvox_tablets_zyvox_for_oral_suspension_pharmacia.html.

♦ Информация об авторе

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the author

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci., Professor and Head, Department of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia; Professor, Head, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.