

УДК 616.98.06:616.089-084(07)

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИНЕЗОЛИДА У ПАЦИЕНТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Т.К. КУАНДЫКОВ, В.В. МУТАГИРОВ, А. КОЖИН

АО "Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова", г. Алматы, Республика Казахстан



Куандыков Т.К.

Одной из наиболее насущных проблем современной антибактериальной терапии стала ежегодно растущая устойчивость болезнетворных бактерий к применяемым для их эрадикации антибактериальным препаратам. Это привело к постепенному уменьшению эффективных антибактериальных препаратов и глобальному распространению антибиотикорезистентности.

Последствием распространения болезнетворных бактерий, резистентных к антибиотикам, стал неуклонный рост заболеваний бактериальной природы, которые еще недавно успешно лечились. Так, резко возросла летальность при сепсисе (до 70%), при туберкулезе и пневмониях, поскольку их возбудители приобрели резистентность к применяемым для их эрадикации антибиотикам.

В статье описан опыт использования нового для Казахстана антибактериального препарата – линезолида при лечении инфекций, вызванных мультирезистентными грамположительными бактериями.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, грамположительная инфекция, антибактериальная резистентность.

Для цитирования: Куандыков Т.К., Мутагиров В.В., Кожин А. Клинический опыт применения линезолида у пациентов хирургического профиля // Медицина (Алматы). – 2018. - №4 (190). – С. 152-154

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ХИРУРГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДА ЛИНЕЗОЛИДТІ КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ҚОЛДАНУ

Т.К. ҚУАНДЫҚОВ, В.В. МУТАГИРОВ, А. КОЖИН

А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы, Алматы қ.,
Қазақстан Республикасы

Қоздырғыш бактериялардың эрадикациясына бағытталған антибиотиктерге нықтығының артуы қазіргі заманғы антибактериалдық емдеудің көкейтесті мәселелерінің бірі болып тұр. Бұл біртіндеп эффективті антибактериалдық препараттардың азаюына және антибиотиктерге қарсы нықтылықтың өте кең таралуына әкеліп отыр.

Антибактериалдық препараттарға резистентті қоздырғыштардың кең таралуы салдарынан біраз уақыт қана бұрын оңтайлы емделетін бактериалдық аурулардың қазір көбейіп келе жатқаны дәлел. Осыған байланысты сепсиске байланысты (70%-ға дейін), туберкулез бен пневмонияларға байланысты өлімнің күрт өсуі байқалып отыр, себебі бұл дерттердің қоздырғыштары қарсы қолданатын антибиотиктерге нық.

Мақалада Қазақстанда жаңа антибактериалдық препарат – линезолидті мультирезистентті грамм-оң бактериялар салдарынан болған инфекциялық асқынуларға қарсы қолдану тәжірибесі баяндалған.

Негізгі сөздер: антибактериалды терапия, грам-оң инфекция, антибактериалды тұрақтылығы.

S U M M A R Y

EXPERIENCE OF LINEZOLID USED IN SURGICAL PATIENTS

T KUANDYKOV, V MUTAGIROV, A KOZHIN

JSC National scientific centre of surgery n.a. A.N. Syzganov, Almaty c., Republic of Kazakhstan

One of the most urgent problems of modern antibiotic therapy is the growing resistance. This led to gradual decrease in effective antibacterial drugs and a global spread of antibiotic resistance.

The consequence of resistant pathogens is increasing of bacterial diseases, which were recently treated successfully. Thus, lethality rate in sepsis increased up to 70%, with tuberculosis and pneumonia, as their pathogens acquired resistance to the antibiotics used for their eradication.

The article describes the experience of using a new antibacterial drug for Kazakhstan - linezolid in the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-positive bacteria.

Keywords: antibiotics resistance, gramm-positive bacteria, antimicrobial therapy.

For reference: Kuandykov T, Mutagirov V, Kozhin A. Experience of linezolid used in surgical patients. *Meditina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190):152-154 (In Russ.)

Контакты: Куандыков
Тлеуберди Кенесбаевич,
канд. мед. наук, заведующий
отделением анестезиологии и
реаниматологии Национального
научного центра хирургии
им. А.Н. Сызганова, главный
внештатный специалист
департамента Управления
здравоохранения г. Алматы,
ул. Желтоқсан, 62, индекс
050016. E-mail: tleuberdy@mail.ru

Contacts: Tleuberdi K.
Kuandykov, Candidate of Medical
Sciences, the Head of the
Department of Anaesthesiology
and Reanimatology of National
Scientific Center for Surgery
n.a. A.N. Syzganov, Main Nonstaff
Specialist of the Department of
Public Health of Almaty c.,
str. Zheltoksan, 62, index 050016.
E-mail: tleuberdy@mail.ru

Поступила: 03.04.2018

Начиная с момента первого использования анти-микробных препаратов, резистентность бактерий постоянно прогрессирует [1]. Согласно данным французских исследователей за 2007 г., почти 70% инфекций в отделении интенсивной терапии вызывают микроорганизмы, резистентные к одному или более антибиотикам. Центры по контролю и профилактике заболеваний сообщили, что свыше 70% бактерий, которые вызывают нозокомиальные инфекции, резистентны по крайней мере к одному из антибиотиков, обычно активных против этого вида бактерий [2].

Стафилококки являются возбудителями значительной части внебольничных и нозокомиальных бактериемий, пневмоний, инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов [3]. Особую важность представляет собой распространение стафилококков, резистентных к метициллину (или оксациллину), и стафилококков со сниженной чувствительностью к ванкомицину [4]. Эти особенности стафилококков являются причиной существенного ограничения выбора антибактериальных препаратов для лечения инфекций, вызванных этими штаммами микроорганизмов.

Грамположительная полирезистентная микрофлора является основным причинным патогеном у больных госпитальной пневмонией, перитонитом, катетер-ассоциированной инфекцией, бактериемией и менингитом (M.H. Kollef, S. Ward, 1998; P. Montravers et al., 1996). Кроме того, значительно возросла полилекарственная резистентность среди грамположительных инфекционных агентов, они становятся более распространенными во многих медицинских центрах. Развитие такой резистентности – важная клиническая проблема вследствие потенциального риска неадекватной эмпирической терапии и необходимости лечения в более сложных антиинфекционных режимах (J.S. Solomkin et al., 2006).

Линезолид – новый оксазолидиновый антибиотик, который применяется перорально и внутривенно, активен против грамположительных кокков, включая MRSA, альтернативное гликопептидам средство. Линезолид хорошо проникает в ткани, особенно в легкие, поэтому более эффективен, чем ванкомицин, особенно при вызванных MRSA пневмониях. Линезолид оказался столь же, а часто более эффективен и безопасен, чем ванкомицин, при лечении взрослых и детей с инфекциями MRSA (D.L. Stevens et al., 2002; S.L. Kaplan et al., 2003). В недавно опубликованном рандомизированном исследовании пациентов с хирургическими инфекциями MRSA клиническая и микробиологическая эффективность линезолида при вызванной MRSA пневмонии была более высокой, чем ванкомицина, хотя разница не была достоверной для всех случаев пневмонии, вызванной *S. aureus*.

Линезолид успешно использовали у ограниченного количества пациентов с вызванными MRSA инфекциями и уменьшенной чувствительностью к ванкомицину (B.P. Howden et al., 2004; P.G. Charles et al., 2004).

Цель - изучить клиническую эффективность линезолида у пациентов хирургического профиля с инфекцией, вызванной грамположительной флорой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2016 по 2017 годы проспективно исследовано

11 пациентов хирургического профиля, находящихся в отделении интенсивной терапии, с доказанной бактериологически грамположительной инфекцией. Из них у 7 инфекция развивалась в послеоперационном периоде. Средний возраст пациентов составил $54,32 \pm 24,8$ года, мужчин – 7, женщин – 4. До начала антибактериальной терапии линезолидом всем пациентам было выполнено бактериологическое исследование очагов инфекции, при котором выявлена грамположительная флора.

Линезолид (Линозид, Worldmedicine, Турция) применяли в виде внутривенной инфузии 600 мг в течение 120 минут, дважды в сутки.

Изучали микробиологический пейзаж в очаге инфекции, проявления воспалительной реакции пациента, длительность применения линезолида, нежелательные и побочные эффекты линезолида, исход терапии.

Критериями эффективности были срок эрадикации грамположительных инфекционных агентов из очага инфекции и клинические данные, указывающие на снижение воспалительного ответа у пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных данных выявлено, что грамположительная флора в основном являлась источником респираторной и раневой инфекций (табл. 1).

Таблица 1 - Локализация инфекционного процесса у исследуемых пациентов

Очаг инфекции	Частота
Внегоспитальная пневмония	4 (36,36%)
Госпитальная пневмония	3 (27,27%)
Инфекционный эндокардит	1 (9,09%)
Раневая инфекция	3 (27,27%)

Возбудителем в исследуемых случаях являлись: *Staphylococcus aureus* – 4 случая (36,36%); *Staphylococcus epidermidis* – 4 случая (36,36%); *Streptococcus pneumoniae* – 2 случая (18,18%); *Streptococcus pyogenes* – 1 случай (9,09%).

Выделенные штаммы микроорганизмов в случаях госпитальной инфекции имели высокую полирезистентность к бета-лактамам антибиотикам. Так *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* были устойчивы к ампициллину, амоксициллину с клавулановой кислотой, цефазолину, цефотаксиму, цефтриаксону, цефепиму, дорипенему и малочувствительными к меропенему. У штаммов *Staphylococcus epidermidis* наблюдалась устойчивость к ампициллину, амоксициллину с клавулановой кислотой, цефазолину, цефотаксиму. *Streptococcus pyogenes* был устойчив ко всем бета-лактамам антибиотикам и карбапенемам.

Пациенты с внегоспитальной пневмонией поступали в клинику в экстренном порядке и оперировались по жизненным показаниям (механическая желтуха – 1 пациент, аневризма грудного отдела аорты с расслоением – 2 пациента, разрыв аневризмы брюшного отдела аорты – 1 пациент).

У большинства пациентов инфекционный процесс проявлялся клиническими признаками интоксикации и соответствующими лабораторными изменениями в анализах крови (табл. 2).

Таблица 2 - Клинические и лабораторные изменения, характеризующие инфекционный процесс

Показатель	Частота
Лихорадка ($\geq 38^{\circ}$ и выше)	7 (63,63%)
Лейкоцитоз (≥ 12 тыс/мкл)	11 (100%)
Сдвиг лейкоформулы влево ($\geq 5\%$ палочкоядерных нейтрофилов)	9 (81,81%)
Наличие очага инфекции (инструментально)	6 (54,54%)
Повышение СОЭ (≥ 20 мм/час)	10 (90,90%)
Повышение С-РБ (≥ 100 мг/л)	8 (72,72%)
Повышение прокальцитонина (≥ 2 нг/мл)	5 (45,45%)

Курс терапии линезолидом составил $8,62 \pm 4,88$ (5-14) суток до эрадикации инфекционного агента или нормализации клинических показателей воспалительного ответа.

Побочных явлений и аллергических реакций при использовании линезолида не наблюдалось ни у одного пациента.

Таблица 3 - Клинические симптомы

Показатель	Частота (%)		
	исходно	через 7 дней	после лечения
Лейкоцитоз (тыс/мкл)	100 ($15,62 \pm 8,58$)	81,8 ($11,37 \pm 2,51$)	50 ($8,65 \pm 2,47$)*
Юные нейтрофилы (%)	63,6 ($40,52 \pm 15,11$)	36,3 ($20,34 \pm 10,25$)*	33,3 ($10,44 \pm 7,74$)*
СОЭ (мм/час)	90,9 ($25,18 \pm 7,85$)	63,6 ($18,46 \pm 5,27$)*	16,6 ($10,24 \pm 5,89$)*
СРБ (мг/л)	72,7 ($150,85 \pm 30,34$)	45,4 ($80,54 \pm 15,36$)	50 ($20,87 \pm 5,62$)*
ПКТ (нг/мл)	45,4 ($6,86 \pm 3,33$)	27,2 ($3,75 \pm 2,88$)*	16,6 ($1,38 \pm 0,51$)*
Температура тела ($^{\circ}\text{C}$)	100 ($38,24 \pm 1,89$)	45,4 ($37,51 \pm 0,95$)	33,3 ($37,20 \pm 0,55$)*

* - $p < 0,05$ в сравнении с исходными показателями

Летальность у исследуемых пациентов составила 45,45% (5 пациентов). Причинами летального исхода послужили: сепсис и полиорганная недостаточность – 3 случая, кровотечение – 1 случай, острый инфаркт миокарда – 1 случай.

На фоне проводимой терапии у всех выживших пациентов (54,55%) был получен положительный эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Howard D.H., Scott R.D., Packard R., Jones D. The global impact of drug resistance // *Clin.Infect.Dis.* – 2003. – Vol. 36, Suppl. 1. – P. 4-10
- Peterson L.R. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance // *Clin.Microbiol. Infect.* – 2005. – Vol. 11, Suppl. 5. – P. 4-16
- Shopsin B., Mathema B., Martines J. et al. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community // *J Infect Dis.* – 2000. – Vol. 182 (1). – P. 12–18
- Marshall S.A., Werner W.W., Pfaller M.A., Jones R.N. *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococci* from blood stream infections: frequency of occurrence, antimicrobial susceptibility and molecular (*mecA*) characterisation of oxacillin resistance in the SCOPE Program // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 1998. – Vol. 30. – P. 205–214

Клинические симптомы имели положительную динамику, в среднем, к 7-му дню назначения препарата: снижалась (либо нормализовалась) температура тела, исчезали клинические проявления воспалительной реакции (табл. 3).

Повторные бактериологические исследования очагов инфекции у 4 пациентов выявили полную эрадикацию грамположительного агента, а у 2 пациентов значительное снижение колониеобразующих единиц.

ВЫВОДЫ

При анализе результатов можно отметить, что грамположительная инфекция у хирургических больных в большинстве случаев является мультирезистентной к бета-лактамам антибиотикам и может значительно усугублять прогноз течения основного заболевания. При применении линезолида была отмечена высокая эффективность в отношении грамположительных микроорганизмов, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам и карбапенемам, в том числе возбудителей нозокомиальных инфекций. Это диктует необходимость иметь в наличии линезолид в качестве резервного препарата и широко применять его при подтвержденной мультирезистентной грамположительной инфекции.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- Howard DH, Scott RD, Packard R, Jones D. The global impact of drug resistance. *Clin.Infect.Dis.* 2003;36(1):4-10
- Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin.Microbiol.Infect.* 2005;11(5):4-16
- Shopsin B, Mathema B, Martines J et al. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in the community. *J Infect Dis.* 2000;182(1):12–8
- Marshall SA, Werner WW, Pfaller MA, Jones RN. *Staphylococcus aureus* and coagulase negative *Staphylococci* from blood stream infections: frequency of occurrence, antimicrobial susceptibility and molecular (*mecA*) characterisation of oxacillin resistance in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998;30:205–14