



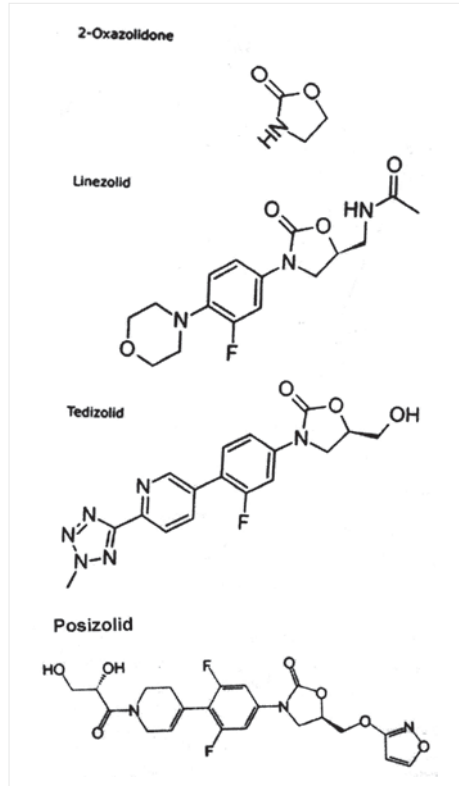
# دانستنی‌هایی درباره لینه‌زولید و داروهای هم‌ردیف آن

دکتر مرتضی شمینی

استاد فارماکولوژی

خوراکی تقریباً ۱۰۰ درصد وارد جریان عمومی خون شده و سطح زیرمنحنی غلظت پلاسمایی برای این دارو پس از مصرف خوراکی و تزریق وریدی برابر است و بدین جهت درمان اولیه از راه خوراکی امکان‌پذیر بوده و نیز تغییر درمان از وریدی به خوراکی به آسانی قابل انجام می‌باشد. مطالعه‌های بالینی متعدد کارایی و سلامتی لینه‌زولید در درمان نومونیای کسب شده از بیمارستان (HA) و کسب شده از جامعه (CA)، عفونت‌های پوستی و بافت نرم و عفونت‌های ایجاد شده توسط استافیلوکوک‌ها و آنتروکوک‌های مقاوم به ونکومايسين را تأیید کرده‌اند. لینه‌زولید داروی بسیار سالم و قابل تحمل است. اثر مهارکنندگی ضعیفی روی منوآمینواکسیداز (MAO) دارد و بنابراین، توصیه می‌شود که در بیماران تحت درمان با سایر مهارکننده‌های MAO

۱ - معرفی خلاصه لینه‌زولید: لینه‌زولید اولین آنتی‌بیوتیک از گروه Oxazolidinone است که وارد بازار مصرف شده است. لینه‌زولید آنتی‌بیوتیکی است که علیه بعضی از باکتری‌ها اثر باکتریواستاتیکی (مثل آنتروکوک‌های) و علیه بعضی دیگر اثر باکتریسیدی (مثل پنوموکوک‌های) دارد. طیف ضدباکتری آن شامل پاتوژن‌های گرم مثبت و بعضی انواع گرم منفی بیهوازی است ولی علیه گرم منفی‌های هوازی اثری ندارد. نکته مهم درباره لینه‌زولید این است که اورگانسیم‌های مقاوم به چند دارو (MDR) مثل استافیلوکوک‌های طلائی مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، استافیلوکوک‌های مقاوم به ونکومايسين (VRS)، پنوموکوک‌های مقاوم به پنی‌سیلین و ماکرولیدها و آنتروکوک‌های مقاوم به ونکومايسين همگی به لینه‌زولید حساس هستند. این دارو از راه



شکل ۱ - ساختار شیمیایی ۲ - اگزازولیدون، لینه‌زولید، تدی‌زولید و پوزی‌زولید

استافیلوکوک‌های بیمارستانی از نوع MRSA هستند. گزارش‌ها از کشورهای مختلف مثل آمریکا، انگلستان، ایرلند، تایوان و کانادا نیز نشان می‌دهد که نومونیای ایجاد شده توسط MRSA رو به افزایش است. عفونت‌های MRSA همراه با عارضه‌زایی و مرگ‌ومیر قابل توجه بوده و در ضمن باعث تحمیل هزینه زیاد برای بیمار و جامعه (مراکز مسؤؤل بهداشت و درمان) می‌باشند. در کانادا در سال ۲۰۱۰ این هزینه بالغ بر ۱۲۹ میلیون دلار

با احتیاط مصرف شود.

۲ - در مطالعه‌های مختلف مصرف لینه‌زولید در بچه‌های Preterm نیز مطالعه شده و نشان داده شده که این دارو در نوزادان کوچک‌تر از یک هفته با مقدار مصرف ۱۰ mg/kg هر ۱۲ ساعت و در نوزادان یک هفته یا بیشتر با همان مقدار مصرف هر ۸ ساعت (از راه خوراکی یا وریدی) برای درمان عفونت‌های گرم مثبت MDR کسب شده از بیمارستان مؤثر و سالم می‌باشد. دوره درمان بسته به مورد ۱۰ تا ۲۸ روز بوده است.

۳ - 2-oxazolidone یک ترکیب آلی هتروسیکلیک حاوی نیتروژن و اکسیژن در حلقه ۵ ضلعی است. گروهی از آنتی‌بیوتیک‌ها موسوم به آنتی‌بیوتیک‌های اگزازولیدینون در ساختار شیمیایی خود دارای هسته 2-oxazolidone هستند. این آنتی‌بیوتیک‌های با پسوند زولید شامل لینه‌زولید، اپره‌زولید، پوزی‌زولید، راده‌زولید، ساسته‌زولید و تدی‌زولید می‌باشند. ساختار شیمیایی بعضی از این آنتی‌بیوتیک‌ها در شکل (۱) نشان داده شده است.

۴ - کوکسی‌های گرم مثبت مسؤؤل بیشتر عفونت‌های شدید در اجتماع و بیمارستان‌ها هستند که برای عفونت ریوی یا نومونیا به ترتیب Community-acquired pneumonia و Hospital-acquired pneumonia یا Nosocomial pneumonia یا NP نامیده می‌شوند. نوع مقاوم به چند دارو (MDR) این عفونت‌ها در دهه گذشته شدیداً رو به افزایش بوده و این موضوع به‌ویژه برای استافیلوکوک‌های طلایی مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) بسیار جدی است.

۵ - در کشور چین بیش از ۶۰ درصد

آمریکا، می‌توان به عفونت‌های ایجاد شده توسط آنتروکوکوس فکالیس مقاوم به ونکومایسین و uncomplicated SSSIs اشاره نمود.

در یک متاآنالیز که روی نتایج مطالعه‌های مختلف لینه‌زولید و ونکومایسین برای درمان عفونت‌های ناشی از کوکسی‌های گرم مثبت از جمله نومونیا و باکتری انجام شده نتیجه‌گیری شده که لینه‌زولید در درمان CSSSIs ناشی از استافیلوکوک طلایی مؤثرتر می‌باشد. مقدار مصرف لینه‌زولید برای درمان CSSSIs، ۶۰۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت از راه خوراکی یا وریدی و طول دوره درمان ۱۴ روز می‌باشد. انفوزیون وریدی باید در زمان ۳۰ تا ۱۲۰ دقیقه انجام شود.

**۸- داروهای هم‌ردیف لینه‌زولید:** به طوری که اشاره شد ونکومایسین سال‌ها داروی انتخابی و استاندارد برای درمان عفونت‌های ناشی از MRSA بود. ظهور سویه‌های استافیلوکوک طلایی مقاوم به ونکومایسین و انتشار آن‌ها در جوامع مختلف زنگ خطر و انگیزه برای تهیه آنتی‌بیوتیک‌های جایگزین بود که مهم‌ترین آن‌ها آنتی‌بیوتیک‌های اگرازولیدینون مثل لینه‌زولید، داپتومایسین، سفتوبی‌پرول، دالبوانسین و تیکوپلانین، کوئینوپریستین - دالفومایسین (synercid)، تلاوانسین می‌باشند. از بین این آنتی‌بیوتیک‌ها تنها داروی قابل مصرف از راه خوراکی لینه‌زولید می‌باشد. اوریتاوانسین (Orbactive) یک آنتی‌بیوتیک طولانی‌اثر جدید برای عفونت‌های MRSA است که ۱۲۰۰ - ۴۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت از راه انفوزیون وریدی مصرف می‌شود. هزینه درمان با این آنتی‌بیوتیک

بوده است. البته، فقط ۴ درصد این مبلغ مربوط به داروهای ضدباکتری و بقیه مربوط به هزینه بستری شدن در بیمارستان و هزینه تست‌های آزمایشگاهی می‌باشد.

**۶- انتخاب نوع رژیم درمانی** می‌تواند کمک به تقلیل هزینه درمان و سلامت بیمار کند. ونکومایسین درمان استاندارد برای عفونت‌های ناشی از MRSA بوده ولی امروزه استافیلوکوک‌های طلایی مقاوم به ونکومایسین به وجود آمده‌اند. افزایش درصد باکتری‌های مقاوم به ونکومایسین و نیز بروز بعضی اثرهای جانبی مثل سمیت کلیوی و لزوم مصرف آن از راه داخل وریدی، امروزه باعث محدود شدن مصرف ونکومایسین شده است. لینه‌زولید علیه MRSA و حتی استافیلوکوک‌های طلایی مقاوم به گلیکوپپتیدها (ونکومایسین، تیکوپلانین) مؤثر است. از مزیت‌های قابل توجه این دارو قابلیت نفوذ عالی به بافت‌ها و بهره‌دهی بدنی ۱۰۰ درصد آن از راه خوراکی می‌باشد. هزینه درمان با لینه‌زولید و امکان درمان سرپایی بیمار پس از بستری بودن چند روزه در بیمارستان، باعث می‌شود که نهایتاً درمان با لینه‌زولید Cost-effective باشد. تیکوپلانین آنتی‌بیوتیک گلیکوپپتیدی نیمه سنتتیک است که اثر شبیه به ونکومایسین دارد ولی امروزه لینه‌زولید به‌عنوان درمان انتخابی برای عفونت‌های ناشی از MRSA توصیه می‌شود.

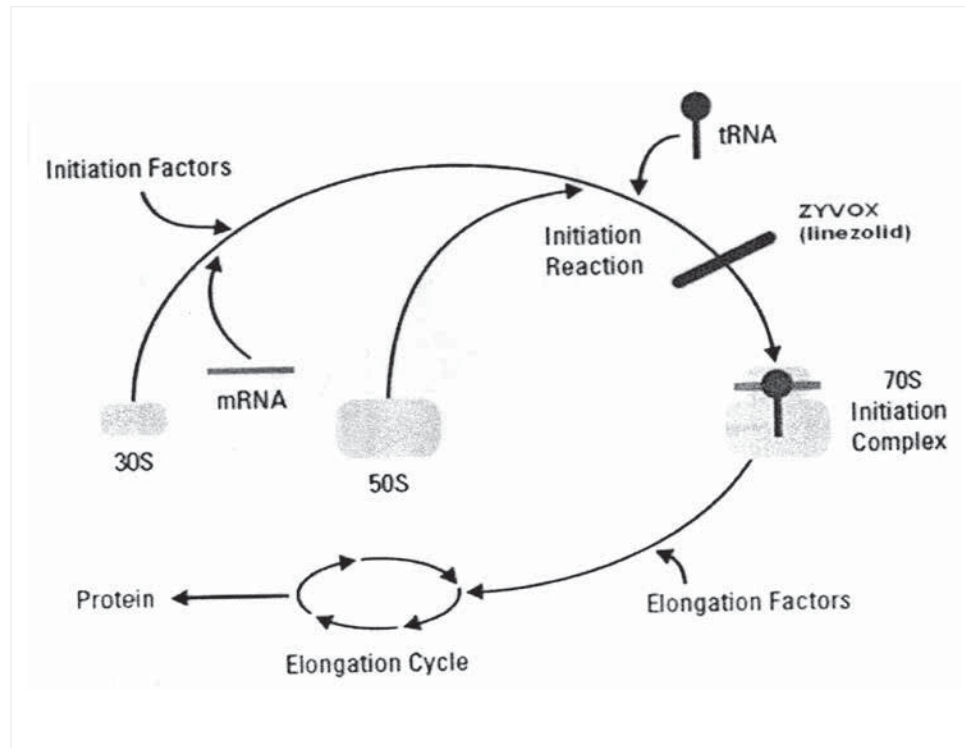
**۷- امروزه در اروپا و آمریکا، لینه‌زولید برای درمان نومونیای CA و HA و نیز برای درمان عفونت‌های شدید پوست و بافت‌های زیرپوست (CSSSI یا triple "S" infection) مورد تأیید قرار گرفته است.** از موارد مصرف تأیید شده دیگر برای لینه‌زولید در

می‌شود. در یک مطالعه در ژاپن نشان داده شده که لینه‌زولید در درمان بیماران مبتلا به سل مقاوم به چند دارو مؤثر می‌باشد.

۱۰ - مکانیسم اثر لینه‌زولید: محل اثر لینه‌زولید در سلول باکتری‌ها ساب‌یونیت 50S ریبوزوم است. لینه‌زولید با اتصال به ریبوزوم، سنتز پروتئین در باکتری را مهار می‌کند. این دارو باعث جلوگیری از ساخته شدن Protein synthesis initiation complexes می‌شود (شکل ۲).

به مراتب بیشتر از لینه‌زولید است. به طوری که اشاره شد لینه‌زولید برخلاف سایر داروهای ضد MRSA، پس از مصرف خوراکی تقریباً ۱۰۰ درصد از دستگاه گوارش جذب می‌شود و بنابراین، پس از دوره کوتاهی درمان در بیمارستان، بقیه درمان می‌تواند از راه خوراکی به صورت سرپایی ادامه یافته و هزینه درمان را کاهش دهد.

۹ - لینه‌زولید توسط WHO جز داروهای ضد سل نیز منظور شده و امروزه در درمان توبرکلوز مقاوم به چند دارو (MDR-TB) از آن استفاده



شکل ۲ - اتصال لینه‌زولید به 50S و مهار ساخته شدن functional initiation complex

حاوی ۱۰۰ میلی‌گرم لینه‌زولید است و شکل تزریقی به صورت کیسه‌های پلاستیک قابل انعطاف (Flexible plastic infusion bag) ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میلی‌لیتری که به ترتیب حاوی ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم لینه‌زولید به صورت ready-te-use می‌باشند.

#### ۱۴ - بهره‌دهی بیولوژیک (bioavailability):

لینه‌زولید از راه خوراکی نزدیک به ۱۰۰ درصد است که باعث می‌شود پس از چند روز اولیه درمان تزریقی، درمان به راحتی به راه خوراکی قابل تغییر باشد. در حالی که، درمان با آنتی‌بیوتیک‌های هم‌ردیف آن باید فقط از راه تزریقی شروع و خاتمه یابد. لینه‌زولید در خون ۳۱ درصد به پروتئین‌ها متصل می‌شود. نیمه عمر بیولوژیک دارو در بزرگسالان ۴/۲ تا ۵/۴ ساعت بوده ولی در بچه‌ها کوتاه‌تر است. لینه‌زولید در کبد بدون دخالت سیستم سیتوکرم P450 اکسیده شده و تبدیل به چند متابولیت می‌شود که از طریق کلیه‌ها و روده دفع می‌شوند. کلیرنس لینه‌زولید در خانم‌ها ۲۰ درصد کمتر از آقایان است.

#### ۱۵ - تداخل اثر لینه‌زولید با داروهای دیگر و

مواد غذایی: اگر لینه‌زولید همراه مهارکننده‌های انتخابی برداشت سروتونین (مثل سرتالین) مصرف شود می‌تواند باعث confusion (حالت گیجی و بی‌ثباتی)، ناهماهنگی در حرکات و افزایش فشارخون شود. علت این تداخل، خاصیت مهارکنندگی لینه‌زولید روی منوآمین‌اکسیداز (MAO) و در نتیجه تشدید اثر سروتونین می‌باشد. لینه‌زولید نباید با داروهای مهارکننده MAO مثل ایزوکربوکسازید و ترانیل‌سیپرومین نیز مصرف

جایگاه اتصال آن در ساب‌یونیت 50S ریبوزوم، اتصال کلرامفنیکول و کلیندامایسین است ولی نحوه عمل کردنش با این آنتی‌بیوتیک‌ها متفاوت است به طوری که کلرامفنیکول ایجاد پیوند پپتیدی را مانع شده و elongation را مهار می‌کند در حالی که لینه‌زولید مرحله اول سنتز پروتئین یعنی initiation را مهار می‌کند. نتیجه این تفاوت در نحوه عمل کرد این است که بین لینه‌زولید و کلرامفنیکول و کلیندامایسین cross-resistance نادر اتفاق می‌افتد.

با توجه به مکانیسم اثر متفاوت لینه‌زولید، این دارو علیه استافیلوکوک‌های مقاوم به متی‌سیلین و ونکومایسین مؤثر است.

#### ۱۱ - مکانیسم بروز مقاومت به لینه‌زولید:

متأسفانه مواردی از مقاومت باکتری‌های گرم مثبت در برابر لینه‌زولید گزارش شده که از طریق ایجاد جهش در ژن مولد 23S rRNA ایجاد می‌شود. وجود مقاومت ذاتی در اکثر باکتری‌های گرم منفی به لینه‌زولید مربوط به فعالیت efflux pumps است که باعث بیرون کردن سریع لینه‌زولید به خارج سلول باکتری و جلوگیری از تجمع و تغلیظ آن در داخل سلول باکتری می‌شود.

#### ۱۲ - لینه‌زولید در بازار دارویی کشورهای

مختلف با نام ژنریک و نام‌های برند مختلف مثل Zyvoxid، Zyxox و Zyvoxam وجود دارد.

#### ۱۳ - شکل‌های دارویی لینه‌زولید: سه نوع

شکل دارویی لینه‌زولید شامل قرص‌های فیلم‌کوتد ۶۰۰ میلی‌گرمی، گرانول برای تهیه سوسپانسیون خوراکی ۱۵۰ میلی‌لیتری که هر ۵ میلی‌لیتر آن

## منابع

1. Beibei L. Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agent* 2010; 3-12.
  2. Brier ME. Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction. *Antimicrob Agent Chemother* 2003, 47(9): 2775-2780.
  3. Dennis S. Linezolid versus vancomycin for treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34(11): 1481-1490.
  4. Hancock REW. Mechanisms of action of newer antibiotics for gram-positive pathogens. *Lancet infect Dis* 2005; 5: 209-218.
  5. Kocher S. Linezolid treatment of nosocomial bacterial infection with multipersistent gram-positive pathogens in preterm infants: a systematic review. *Int J Antimicrob Agent* 2010;36(2): 106-110.
  6. Lavery S. Linezolid and serotonin syndrome. *Psychosomatics* 2001; 42(5): 432-435.
  7. Norrby R. Linezolid - a review of the first oxazolidinone. *Expert Review of Anti-infective Therap* 2005; 2(1): 296-302.
  8. Pettigrew M. Cost comparison of linezolid versus vancomycin for treatment of complicated skin and skin-structure infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Quebec. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2012; 23(4): 184-195.
  9. Pfizer company informations; 2016; 1-7.
  10. Slatter JG. Pharmacokinetics, metabolism and excretion of linezolid following an oral dose of [<sup>14</sup>C] linezolid to healthy human subjects. *Drug Metabol Dispos* 2001; 29(8): 1136-1145.
  11. Stevens DL. A review of linezolid: The first oxazolidinone antibiotic. *Expert Rev Anti-infective Therap* 2004; 2(1): 1-6.
  12. Yi L. Linezolid as a potentially effective drug for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Japan. *JJID* 2016.
- شود. در ضمن مصرف مواد غذایی حاوی مقادیر زیاد تایرامین (مثل پنیر کهنه) همراه لینه‌زولید می‌تواند باعث بالا رفتن فشارخون و سایر اثرهای سمپاتومیمتیکی شود. لینه‌زولید تداخل‌های دارویی در ارتباط با سیتوکرم P450 ایجاد نمی‌کند.
- ۱۶ - لینه‌زولید در دوران حاملگی و شیردهی:**  
لینه‌زولید در دوران حاملگی نباید مصرف شود مگر آن که پزشک معالج آن را توصیه کند. با توجه به این که لینه‌زولید وارد شیر مادر شده و ممکن است بچه شیرخوار را تحت تأثیر قرار دهد نباید در دوران شیردهی مصرف شود. لینه‌زولید در گروه C طبقه‌بندی داروها در دوره حاملگی قرار دارد.
- ۱۷ - اثرهای جانبی لینه‌زولید:** در صورتی که لینه‌زولید به صورت کوتاه مدت مصرف شود ضدباکتری نسبتاً سالمی است. در همه سنین و در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی و کلیوی می‌تواند مصرف شود. اثرهای جانبی معمول لینه‌زولید در صورت مصرف کوتاه‌مدت شامل سردرد، تهوع، استفراغ، اسهال و بثورات پوستی هستند. اثرهای جانبی جدی آن می‌تواند سندروم سروتونین، تضعیف مغز استخوان و افزایش دادن لاکتات خون به‌ویژه در صورت مصرف بیش از ۱۴ روز باشد. اگر مدت مصرف دارو باز هم طولانی‌تر باشد می‌تواند آسیب عصبی غیرقابل برگشت مثل آسیب به عصب بینایی (Optic nerve damage) ایجاد کند.