

Новые и старые оксазолидиноны. Тедизолид и линезолид – в чем отличия?

Дехнич А.В.¹, Хачатрян Н.Н.²

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич

Эл. почта: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Ключевые слова: оксазолидиноны, тедизолид, линезолид, инфекции кожи и мягких тканей, *Staphylococcus*, MRSA.

Тедизолид – новый представитель класса оксазолидинонов, был недавно одобрен для терапии осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грам(+) микроорганизмами, включая MRSA. Механизм действия тедизолида, как и всех оксазолидинонов, – ингибирование синтеза бактериальных белков. Как и для оксазолидинонов в целом, частота спонтанных мутаций, приводящих к снижению чувствительности к тедизолиду, крайне низка, причем ниже, чем для линезолида в 16 раз. Тедизолид в 4-32 раза *in vitro* активнее, чем линезолид в отношении стафилококков, энтерококков и стрептококков. Потенциально важно сохранение *in vitro* чувствительности к тедизолиду против многих штаммов, устойчивых к линезолиду за счет наличия гена *cfr* – наиболее значимого механизма устойчивости с горизонтальным типом передачи. Тедизолид имеет период полувыведения около 12 часов, что позволяет использовать его 1 раз в сутки и при внутривенном, и при пероральном пути введения. У пациентов с нарушением функции почек и печени изменение режима дозирования не требуется. Два исследования 3 фазы у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей показали, что относительно короткий курс терапии тедизолидом в дозе 200 мг 1 раз/сут не уступает по эффективности и безопасности стандартному по длительности режиму терапии линезолидом в дозе 600 мг 2 раза/сут. В настоящий момент продолжаются клинические исследования тедизолида по ряду других показаний. Профиль безопасности выглядит для тедизолида более предпочтительно в сравнении с линезолидом: значимо ниже потенциал развития гематотоксичности, нейротоксичности, нежелательных побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, ниже вероятность взаимодействия с ингибиторами моноаминоксидаз. Таким образом, ввиду более высокой *in vitro* активности, удобного режима дозирования, наличия пероральной и парентеральной форм, доказанной эффективности короткого 6-дневного курса терапии, более благоприятного в сравнении с линезолидом профиля безопасности, тедизолид является привлекательной опцией для терапии грам(+) осложненных инфекций кожи и мягких тканей.

New and old oxazolidinones: tedizolid vs. linezolid

Dekhnich A.V.¹, Hachatryan N.N.²

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Contacts:

Andrey V. Dekhnich

E-mail: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Key words: oxazolidinone, tedizolid, linezolid, skin and skin structure infections, *Staphylococcus*, MRSA.

Tedizolid is a novel oxazolidinone that has been recently approved for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs) caused by Gram-positive pathogens, including MRSA. The mechanism of action of tedizolid is similar to other oxazolidinones – inhibition of bacterial protein synthesis. As with other oxazolidinones, the spontaneous frequency of resistance development to tedizolid is very infrequent and lower than for linezolid. Tedizolid is 4-32 fold more *in vitro* potent than linezolid against staphylococci, enterococci, and streptococci. Importantly, tedizolid demonstrates activity against linezolid-resistant strains harboring the horizontally transmissible *cfr* gene, that is one of the main mechanisms of decreased linezolid susceptibility. With its half-life of approximately 12 h, tedizolid is dosed once daily and does not require dosage adjustment in patients with renal or hepatic dysfunction. Two phase III clinical trials have demonstrated non-inferiority of a once-daily tedizolid 200 mg dose for 6 days versus twice-daily 600 mg 10 days linezolid for the treatment of ABSSSIs. Clinical trials for the treatment of some other infections are currently undergoing. Tedizolid has demonstrated that it is well tolerated and animal studies have shown a lower propensity for neuropathies with long-term use than linezolid. Data from the clinical trials demonstrated that the tedizolid had significantly less impact on hematologic parameters as well as significantly less gastrointestinal adverse effects than linezolid. With its enhanced *in vitro* activity against multiresistant Gram(+) aerobic bacteria, once-daily dosing, a short 6-day course of therapy, availability of both oral and intravenous routes of administration, and an adverse effect profile that appears to be more favorable than linezolid, tedizolid is a very attractive agent for use in both the hospital and community settings.

Первые оксазолидиноны были получены E.I. du Pont de Nemours & Company, информация о чем была опубликована в 1978 г. [1]. Однако по результатам проведенных во 2-й половине 1980-х годов клинических исследований дальнейшая разработка ранних оксазолидинонов была приостановлена ввиду проблем с безопасностью [2]. Тем не менее, с учетом роста проблемы устойчивости грам(+) возбудителей, работы по изучению препаратов данной группы продолжились. Результатом этого стало появление первого клинически используемого препарата группы оксазолидинонов – линезолида, фактически совершившего революцию в терапии инфекций, вызванных полирезистентными грам(+) возбудителями. Администрация США по продуктам питания и лекарственным препаратам (FDA) одобрила клиническое применение линезолида в 2000 г.

После начала клинического использования линезолида исследовалось еще несколько представителей класса оксазолидинонов, однако большинство молекул так и не дошли до клинической практики. Основной причиной этого было отсутствие микробиологических преимуществ перед линезолидом, проблемы с безопасностью (в особенности с миелосупрессией), неоптимальные фармакокинетические параметры и низкая растворимость, приводившая к сложностям производства формы для парентерального применения [1]. Таким образом, в отличие от других быстро пополнявшихся новыми препаратами групп антибиотиков, как бета-лактамы и фторхинолоны, до выхода в клиническую практику второго представителя группы оксазолидинонов прошло целых 15 лет, – тедизолид (ранее – торезолид, TR-701, DA-7158) был одобрен для клинического использования в США и Европе в 2014 г. и в 2015 г., соответственно [3].

Взаимосвязь химической структуры и эффектов

Как и линезолид, тедизолид содержит класс-специфическую химическую группу, – 3-(3-фторфенил)-оксазолидиноновое кольцо (кольцо А), наличие которого определяет принадлежность препарата к классу оксазолидинонов. Также оба препарата имеют боковую цепь у С-5 кольца А, что обеспечивает активность в отношении грам(+) бактерий.

Появление тедизолида явилось не просто появлением первого нового оксазолидинона за последние 15 лет, но и полным изменением ранее существовавших представлений о связи между химической структурой и микробиологической активностью этого класса антибиотиков. Так, ранее считалось, что наличие гидроксиметильной боковой цепи вместо метилацетамида в позиции С-5 (рис. 1) ведет к снижению антимикробной активности. Но позднее оказалось, что данная зависимость не только нивелируется при добавлении метилтетразольного кольца в положение D, но более того, антимикробная активность становится значительно выше таковой линезолида [4]. Это объясняется тем, что наличие метилтетразольного кольца увеличивает число водородных связей с мишенью действия препарата. Наличие стерически компактной гидроксиметильной группы обеспечивает сохранение *in vitro* активности тедизолида в отношении штаммов стафилококков, устойчивых к линезолиду за счет наличия гена *cfr* (рис. 1) [1].

После оценки нескольких пролекарственных форм, разрабатываемых для повышения биодоступности тедизолида, было обнаружено, что фосфатная группа в позиции С-5 (*in vivo* под-

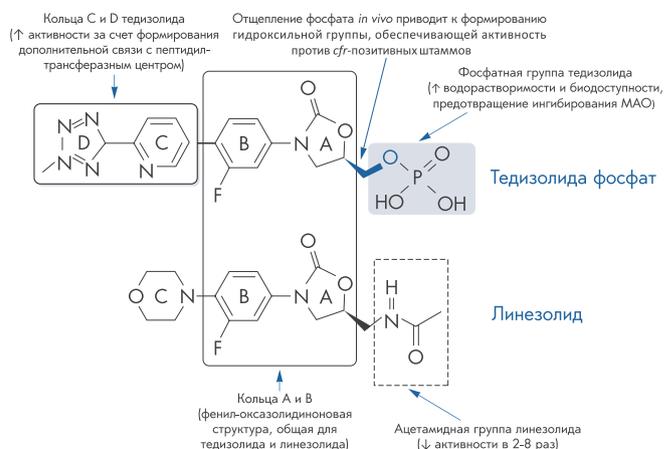


Рисунок 1. Химическая структура тедизолида и линезолида

вергается быстрому гидролизу неспецифическими эндогенными фосфатазами и не влияет на антимикробную активность) не только повышает водорастворимость и стабильность при значениях pH от 3 до 7, но и значительно снижает вероятность влияния на активность моноаминоксидазы (MAO) [1, 5].

Спектр активности и эпидемиологические данные по чувствительности

Тедизолид активен в отношении широкого спектра грам(+) аэробных бактерий, включая штаммы, устойчивые к другим антибиотикам. Также обладает *in vitro* активностью против многих анаэробов, включая пептострептококки, клостридии, бактероиды. В отношении грам(-) аэробов препарат малоактивен. В таблице 1 представлены объединенные сравнительные данные по активности тедизолида и линезолида в отношении грам(+) аэробных микроорганизмов, включая антибиотикорезистентные фенотипы.

В наиболее крупном из последних международных *in vitro* исследований оценивалась чувствительность к антимикробным препаратам более 3 тыс клинических грам(+) изолятов, выделенных в 2014 г. из 34 центров в 19 странах: 2382 – *Staphylococcus aureus* (1681 – MSSA, 701 – MRSA), 258 – *Streptococcus pyogenes*, 145 – *Streptococcus agalactiae*, 54 – группа *Streptococcus anginosus*, 193 – *Enterococcus faecalis* [7]. При этом рост всех штаммов *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. anginosus* и *E. faecalis* ингибировался при концентрациях тедизолида 0,25, 0,25, 0,25, 0,12 и 0,5 мг/л, соответственно. По значениям МПК₅₀ и МПК₉₀ тедизолид в 4-8 превосходил линезолид в отношении всех видов протестированных микроорганизмов. Более 99,9% протестированных в этом исследовании изолятов были чувствительны к тедизолиду и линезолиду в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) и Института клинических лабораторных стандартов США (CLSI) [7].

До регистрации препарата в РФ было проведено *in vitro* исследование по оценке активности тедизолида в отношении штаммов *S. aureus*, циркулирующих в различных регионах нашей страны [8]. Всего в исследование было включено 806 изолятов (392 – MRSA, 414 – MSSA) выделенных в 2012-2013 гг. в 28 стационарах из 14 городов различных

Таблица 1. Активность тедизолида и линезолида в отношении грам(+) аэробных микроорганизмов [6]

Микроорганизм	Тедизолид			Линезолид		
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон МПК
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	0,25	0,5	≤0,015-8	2	2	≤0,25->8
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0,25	0,5	≤0,015-16	2	2	≤0,25->8
Коагулаза(-) стафилококки (MS)	0,25	0,5	0,06-1	1	2	≤0,25-4
Коагулаза(-) стафилококки (MR)	0,25	0,5	≤0,03-4	1	2	≤0,25-8
<i>Enterococcus faecalis</i> (VS)	0,5	0,5	0,12-1	2	2	0,5-4
<i>Enterococcus faecalis</i> (VR)	0,5	0,5	0,25-1	2	2	0,5-4
<i>Enterococcus faecium</i> (VS)	0,5	0,5	0,06-2	2	4	0,5-4
<i>Enterococcus faecium</i> (VR)	0,5	0,5	0,06-2	2	4	0,5->8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,25	0,25	0,06-0,5	1	1	0,06-2
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,25	0,25	0,06-1	2	2	1-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PS)	0,25	0,25	0,03-0,5	1	2	0,12-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PR)	0,25	0,25	0,06-0,5	1	2	0,25-2
<i>Listeria monocytogenes</i>	0,25	0,25	0,25-0,5	2	2	2

MS – метициллин-чувствительный; MR – метициллинорезистентный; VS – ванкомицин-чувствительный; VR – ванкомицинорезистентный; PS – пенициллин-чувствительный; PR – пенициллинорезистентный.

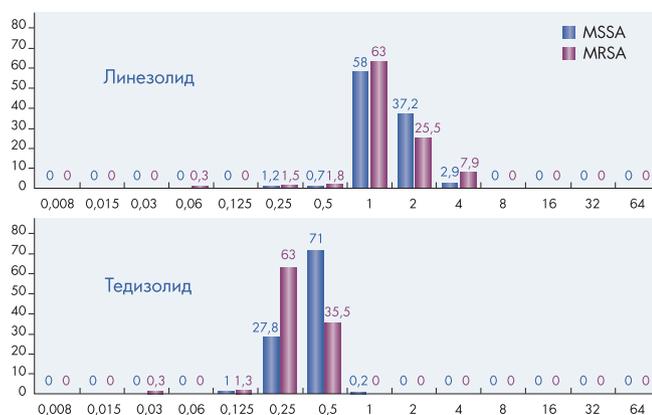


Рисунок 2. Распределение штаммов MRSA и MSSA, выделенных в различных регионах РФ в 2012-2013 гг. по значениям МПК тедизолида и линезолида [8]

регионов РФ от госпитализированных пациентов всех возрастных групп с инфекциями кожи и мягких тканей, инфекциями нижних дыхательных путей, инфекциями костей и суставов, интра-абдоминальными инфекциями, бактериемией и эндокардитом. В отношении >95% изолятов MRSA кроме оксазолидинонов были активны даптомицин, ванкомицин, ко-тримоксазол и фузидовая кислота. Тедизолид по значениям МПК₅₀, МПК₉₀ и распределению МПК был наиболее активным из препаратов, протестированных в данном исследовании и в среднем в 4 раза превосходил линезолид по активности в отношении MRSA и MSSA (рис. 2).

Механизм действия

Все оксазолидиноны обладают бактериостатической активностью за счет ингибирования синтеза бактериальных белков. Препараты связываются с 23S рРНК 50S субъединицы рибосомы, что предотвращает формирование комплекса инициации, состоящего из субъединиц рибосом и N-формилметионин-тРНК. Это, в свою очередь, прерывает процесс трансляции за счет нарушения правильного позиционирования аминоконтактной тРНК в пептидил-трансферазном центре рибосомы с дальней-

шим прерыванием процесса элонгации и, следовательно, старта процесса синтеза белковой цепи [9].

Фармакодинамическая характеристика

Фармакодинамика оксазолидинонов наилучшим образом характеризуется соотношением $f\text{ПФК}_{0-24}:\text{МПК}$. В ранних работах в качестве целевых фармакодинамических предикторов эффективности тедизолида предлагались значения этого параметра 47 мг×ч/л и 20 мг×ч/л для достижения бактериостатического эффекта при инфекции мягких тканей бедра и пневмонии, соответственно, в классической модели на мышах с нейтропенией. Однако позднее, при проведении клинических исследований 3 фазы, доза тедизолида была существенно ниже, чем необходимо для достижения вышеуказанных параметров [10, 11]. Это, во-первых, связано с клинической эффективностью режима дозирования 200 мг 1 р/сут по результатам клинических исследований 2 фазы. А, во-вторых, были получены данные о влиянии нейтрофилов на активность тедизолида: в модели на мышах без нейтропении требовалась в 16 раз меньшая суточная доза тедизолида чем у мышей с нейтропенией. При этом $f\text{ПФК}_{0-24}:\text{МПК}$ составляет всего около 3 мг×ч/л [12]. Также наблюдалось, что в присутствии нейтрофилов тедизолид снижал число клеток MRSA на 3,5 log10КОЕ и 4,7 log10КОЕ через 48 ч и 72 ч, соответственно, по сравнению со значениями при экспозиции микробных клеток с нейтрофилами без тедизолида [13]. То есть в данном случае мы видим скорее бактерицидную, а не классически описываемую для оксазолидинонов бактериостатическую активность.

Для линезолида целевое значение $f\text{ПФК}_{0-24}:\text{МПК}$ составляло 58-47 мг×ч/л [14].

Механизмы устойчивости к тедизолиду

Известно несколько механизмов развития устойчивости к оксазолидинонам: 1) мутации в генах 23S рРНК [15, 16], 2) мутации в генах, кодирующих рибосомальные белки L3 (*rpmC*) и L4 (*rpmD*) [17, 18] и горизонтальная передача гена *cfr* [19].

В целом, штаммы, устойчивые к линезолиду за счет мутаций в хромосомных генах, кодирующих 23S рРНК или L3 и L4 ри-

босомальные протеины, обычно устойчивы и к тедизолиду. Частота таких спонтанных мутаций, приводящих к снижению чувствительности к тедизолиду составляет $1,1 \times 10^{-10}$ для MSSA и $1,9 \times 10^{-10}$ для MRSA. Частота мутаций, приводящих к снижению чувствительности к линезолиду в 16 раз выше и составляет $2,0 \times 10^{-9}$ для MSSA и $3,0 \times 10^{-9}$ для MRSA. То есть вероятность их появления крайне мала, при этом для тедизолида данный механизм устойчивости потенциально менее актуален. Это подтверждается данными исследования, в котором проводилась попытка селекции резистентности к линезолиду и тидезолиду *in vitro* при множественном пассаже MSSA и MRSA на средах, содержащих градиент концентрации данных антибиотиков. После 30 пассажей МПК тедизолида в отношении штамма MSSA осталось такой же (0,5 мг/л), как и до эксперимента, а МПК линезолида выросло с 2 до 128 мг/л. В отношении штамма MRSA МПК тедизолида возросла с 0,25 мг/л до 2 мг/л, в то время как МПК линезолида – с 1 до 32 мг/л [17, 19].

Ген *cfr* известен уже достаточно давно и получил свое название ввиду того, что его наличие приводит к развитию устойчивости к хлорамфениколу и флорфениколу (*cfr* – chloramphenicol-florfenicol resistance). Кроме устойчивости к хлорамфениколу и флорфениколу штаммы-носители этого гена также устойчивы к линкозамидам (клиндамицину и линкомицину) и линезолиду. При отсутствии рассмотренных выше хромосомных мутаций наличие гена *cfr* приводит к развитию устойчивости только к линезолиду, но не к тедизолиду.

Недавно у *E. faecalis* и *E. faecium* был описан еще один механизм устойчивости к оксазолидинонам [20]. Суть его состоит в наличии плазмидного гена *optA* gene, кодирующего транспортную систему ABC, способную выводить из микробной клетки фениколы и оксазолидиноны. С целью оценки распространенности данного гена были исследованы 595 изолятов *Enterococcus* spp., выделенных от человека и 290 – от животных. Ген *optA* был детектирован у 12 (2%) человеческих изолятов и у 46 (15,9%) животных штаммов. Исследователи предположили, что такая высокая частота встречаемости этого механизма устойчивости среди энтерококков, выделенных от животных, связана с применением флорфеникола в животноводстве. Поэтому, а также в связи с тем, что и ген *cfr* также впервые был описан у штаммов стафилококков, выделенных от животных, безусловно необходим мониторинг чувствительности грам(+) микроорганизмов к оксазолидинонам в животноводстве и сельском хозяйстве.

Активность тедизолида в отношении штаммов, устойчивых к другим антибиотикам

В одном исследовании, включавшем 302 штамма MRSA и 220 ванкомицинорезистентных штамма *Enterococcus* spp., *in vitro* активность тедизолида была в 4-8 раз выше таковой линезолида. МПК₉₀ тедизолида для штаммов MRSA с гетерогенной промежуточной устойчивостью к ванкомицину (n=120), штаммов с гомогенной промежуточной устойчивостью к ванкомицину (n=100) и штаммов MRSA, нечувствительных к даптомицину (n=75) составила во всех случаях 0,5 мг/л, в то время как для линезолида – 4 мг/л, 4 мг/л и 2 мг/л [21]. МПК тедизолида в отношении линезолид-резистентных штаммов (n=7) в этом же исследовании была в диапазоне $\leq 0,063$ -1 мг/л (*cfr* ген не был обнаружен ни у одного из изолятов с МПК тедизолида 1 мг/л). В отношении ванкомицинорезистентных штаммов *E. faecium* (n=120) и *E. faecalis* (n=100) МПК₉₀ тедизолида составила 1 мг/л и 0,25 мг/л, что на 4 разведения ниже, чем для линезолида. Для штаммов энтерококков, устойчивых к линезолиду (10 штаммов *E. faecium*, все *cfr*-негативны), значения МПК тедизолида составили от 1 мг/л до 4 мг/л (при этом МПК линезолида варьировали от 8 мг/л до 32 мг/л). Для 25 нечувствительных к даптомицину изолятов *E. faecium* значения МПК тедизолида составили от 0,25 до 4 мг/л (МПК для 56% изолятов ≤ 1 мг/л), при этом МПК линезолида были от 1 до 32 мг/л.

В другой работе тедизолид сохранял активность (МПК 0,5 мг/л) в отношении 3 из 4 штаммов *S. aureus*, устойчивых к линезолиду (за счет наличия гена *cfr*); МПК для 1 штамма составила 1 мг/л. Линезолид в отношении этих штаммов был в 16-32 менее активным [22]. Однако 3 штамма, устойчивые к линезолиду (МПК 16 мг/л) за счет мутаций в 23S рРНК, были также устойчивы и к тедизолиду (МПК 2 мг/л). В отношении линезолид-устойчивых штаммов *S. epidermidis* (МПК 32-128 мг/л) значения МПК тедизолида были 4-8 мг/л [22].

Еще в одном исследовании тедизолид был активен против устойчивых к линезолиду *cfr*-позитивных изолятов коагулазонегативных стафилококков [23]. Но если причиной устойчивости к линезолиду являлась мутация в 23S рРНК (обычно G2576T), чувствительность к тедизолиду так же значительно снижалась.

В целом, значения МПК тедизолида на 2-5 двойных разведений (в 4-10 раз) ниже значений МПК линезолида в отношении нечувствительных изолятов стафилококков и энтерококков

Таблица 2. Сравнительная активность тедизолида и линезолида в отношении штаммов *S. aureus* с различными механизмами устойчивости [24].

Механизм резистентности	Число изолятов с МПК (% штаммов ингибированных при концентрации антибиотика)								Чувствительно, %*
	0,5	1	2	4	8	16	32	64	
23S рРНК мутации (n=17)									
Тедизолид	–	1 (6)	9 (59)	4 (82)	2 (94)	1 (100)	–	–	0
Линезолид	–	–	–	1 (6)	1 (12)	7 (53)	4 (77)	4 (100)	0
Модификации L3 или L4 (n=6)									
Тедизолид	1 (17)	2 (50)	3 (100)	–	–	–	–	–	17
Линезолид	–	–	1 (17)	1 (33)	4 (100)	–	–	–	0
Ген <i>cfr</i> (n=13)									
Тедизолид	11 (85)	2 (100)	–	–	–	–	–	–	85
Линезолид	–	–	–	–	3 (23)	9 (92)	1 (100)	–	0
Несколько механизмов (n=5)									
Тедизолид	–	2 (40)	3 (100)	–	–	–	–	–	0
Линезолид	–	–	–	–	–	–	2 (40)	3 (100)	0

* как чувствительные расценивались штаммы с МПК $\leq 0,5$ мг/л для тедизолида и ≤ 2 мг/л для линезолида.

[19]. Можно резюмировать, что тедизолид является перспективной опцией для терапии инфекций, вызванных штаммами, у которых резистентность к линезолиду обусловлена наличием гена *cfg*. Однако активность тедизолида лимитирована в отношении линезолидорезистентных изолятов с мутациями в генах, кодирующих 23S рРНК, *rpmC* гене и/или *rpmD* гене [19, 23]. Устойчивость к другим классам антибиотиков не влияет на чувствительность к тедизолиду.

Объединенные данные по сравнению активности тедизолида и линезолида в отношении штаммов *S. aureus* с различными механизмами устойчивости к оксазолидинонам представлены в таблице 2 [24].

Определение чувствительности к тедизолиду

На территории РФ правила определения чувствительности и интерпретация результатов определения чувствительности регламентируются клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». В настоящий момент действует версия 2015-02 данного документа, вышедшая до регистрации тедизолида в РФ. Соответственно, в этой версии не представлены критерии для тедизолида. При ближайшем пересмотре (планируется в 4 квартале 2017 г.) критерии для тедизолида будут включены и будут соответствовать критериям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (табл. 3) [25].

Фармакокинетика

Линезолид выводится из организма как почками, так и через желудочно-кишечный тракт в виде активного неметаболизированного препарата и двух неактивных метаболитов [26]. При этом ферменты цитохрома P450 не участвует в метаболизме линезолида. Тедизолид же выводится практически исключительно через желудочно-кишечный тракт в виде сульфат-конъюгата [27]. Печеночные ферменты так же не играют значимой роли в метаболизме тедизолида. Сравнение параметров тедизолида и линезолида представлено в таблице 4. Важным фармакокинетическим параметром является проникновение препаратов в жидкость, выстилающую альвеолы (ЖВА). Через 12 ч после перорального приема 200 мг тедизолида, соотношение концентрации в ЖВА и плазме у здоровых волонтеров составило 5,9 [28] в сравнении с 2,4 для линезолида (доза 600 мг внутрь) [29]. Правда следует отметить, что это данные

Таблица 4. Сравнение фармакокинетических параметров линезолида и тедизолида фосфата после приема внутрь [30]

Параметр	Тедизолид 200 мг 1 р/сут	Линезолид 600 мг 2 р/сут
Биодоступность (%)	91	~100
Сmax (мг/л)	1,8	12,2
Период полувыведения (ч)	11	3,8
ПФК _{0-∞} (мг/л×ч)*	21,6	78,1
Связывание с белками (%)	70-90	30
Объем распределения (л)	117	42,9
Выведение	В виде метаболита: 20% с мочой / 80% – со стулом	В виде метаболитов: 50% с мочой / 9% – со стулом. В виде активного вещества: 30% с мочой

* площадь под фармакокинетической кривой.

двух различных исследований и прямого сравнения к-ции линезолида и тедизолида в ЖВА не проводилось.

Фармакокинетика тедизолида также оценивалась у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. При внутривенном введении 200 мг препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью значения Сmax и ПФК₀₋₂₄ минимально отличались в сравнении таковыми у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов на гемодиализе Сmax и ПФК₀₋₂₄ были ниже на 15% и 25%, соответственно. При 4-часовом сеансе гемодиализа (фильтр с высоким потоком) удаляется менее 10% тедизолида при введении препарата непосредственно перед сеансом гемодиализа. У пациентов с тяжелой и среднетяжелой печеночной недостаточностью значения Сmax не отличались от контрольной группы, но значения ПФК₀₋₂₄ были на 22% и 34% выше при среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточности, соответственно [31]. На настоящий момент у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью модификация режима дозирования тедизолида не рекомендуется.

Фармакодинамические лекарственные взаимодействия

Серотониновый синдром

Серотониновый синдром был впервые описан более 50 лет назад как комплекс симптомов, в основном со стороны центральной нервной системы, включающий нарушение сознания,

Таблица 3. Критерии интерпретации определения чувствительности грам(+) кокков к тедизолиду Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам [25].

Микроорганизм	МПК, мг/л*		Примечания
	Чувствительность	Резистентность	
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤0,5	>0,5	Чувствительные к линезолиду изоляты могут быть репортированы как чувствительные и к тедизолиду. Для устойчивых к линезолиду изолятов необходимо определение МПК.
<i>Enterococcus</i> spp.	–	–	Критерии интерпретации на настоящий момент не разработаны.
β-Гемолитические стрептококки групп А, В, С и G	≤0,5	>0,5	Нечувствительных к оксазолидинонам штаммов до настоящего времени обнаружено не было.
Зеленящие стрептококки	≤0,25	>0,25	Чувствительные к линезолиду изоляты могут быть репортированы как чувствительные и к тедизолиду.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	–	–	Критерии интерпретации на настоящий момент не разработаны.

* критерии интерпретации для диско-диффузионного метода на настоящий момент не разработаны.

атаксию, беспокойство, гиперрефлексию нижних конечностей, потливость и, часто, в итоге приводящий к развитию неотложных состояний – делирию, генерализованным тонико-клоническим судорогам, шоку и даже коме. Развитие серотонинового синдрома связано с повышением уровня 5-гидрокситриптамина (серотонина) при применении двух и более серотонинэргических препаратов.

Этот синдром в последние десятилетия превратился в важную медицинскую проблему, что связано со значительным ростом числа препаратов, способных влиять на уровень серотонина в ЦНС. Повышение уровня серотонина может происходить за счет снижения скорости его разрушения (ингибиторы моноаминоксидазы), снижения обратного захвата (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; трициклические антидепрессанты; опиоиды, такие как фентанил, метадон и трамадол; кокаин; амфетамин и его производные, включая метилфенидат; зверобой), повышения концентрации прекурсоров и агонистов серотонина (например L-триптофан, триптаны, диэтиламид лизергиновой к-ты, буспирон), повышения высвобождения серотонина (резерпин; буспирон; литий; амфетамин и его производные, включая метилфенидат; кокаин) [32].

Линезолид является «мягким» обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы (МАО), в результате чего его прием приводит к снижению разрушения серотонина и, соответственно, повышению к-ции серотонина в ЦНС [1]. Поэтому если мы посмотрим в инструкцию по применению линезолида, то увидим там предостережение о том, что пациент должен прекратить прием серотонинэргических антидепрессантов. Их применение допускается только в том случае, если нет никаких других альтернатив. При этом обязательно должен проводиться мониторинг наличия симптомов серотонинового синдрома [33].

В целом, при суммарной оценке опубликованных данных, частота линезолид-ассоциированного серотонинового синдрома в случае сопутствующего приема других серотонинэргических препаратов составляет менее 5%. Большинство специалистов подчеркивают крайнюю важность мониторинга состояния пациентов, получающих линезолид одновременно с другими серотонинэргическими препаратами, однако их прием нельзя считать жестким противопоказанием для приема линезолида [34].

Тидезолид в *in vivo* исследованиях на мышинных моделях не показал клинически значимого серотонинэргического эффекта [35]. В клинических исследованиях тидезолида также не было зарегистрировано ни одного случая развития серотонинового синдрома. Правда при проведении клинических исследований применение серотонинэргических препаратов исключалось, количество пациентов было относительно небольшим, и использовались короткие курсы терапии. Тем не менее, есть все основания предполагать, что потенциал развития серотонинового синдрома для тидезолида будет являться существенно меньшей проблемой, чем для линезолида.

Лекарственные взаимодействия с адренергическими препаратами

Поскольку линезолид является неселективным ингибитором МАО, он также ингибирует изофермент МАО-А и снижает скорость разрушения норэпинефрина, что приводит к усилению адренергических эффектов. Поэтому, если не проводится постоянный мониторинг артериального давления, линезолид не следует применять у пациентов, получающих следующие препараты: симпатомиметики прямого и непрямого действия, вазопрессоры и допаминэргические препараты [33]. Несмотря на

то, что в двух проведенных клинических исследованиях у здоровых добровольцев при одновременном применении линезолида с фенилпропаноламином или псевдоэфедрином потенцирование симпатомиметической активности не было расценено как клинически значимое, целый ряд опубликованных клинических случаев из реальной практики свидетельствует о важности мониторинга данного лекарственного взаимодействия [36].

Касательно тидезолида, – проведено 2 плацебо-контролируемых клинических исследования с перекрестным дизайном, в которых оценивалась возможность потенцирования тидезолидом вазопрессорного эффекта тирамина и псевдоэфедрина. В результате влияния тидезолида на вазопрессорный эффект выявлено не было [35].

Токсичность и нежелательные побочные реакции

Гематотоксичность (миелосупрессия)

Миелосупрессия являлась основным «камнем преткновения» при разработке оксазолидинонов, так как является класс-специфической нежелательной побочной реакцией практически для всех молекул данной группы антибиотиков [1]. Зависимость гематотоксичности от дозы и времени экспозиции продемонстрирована в различных животных моделях. При применении терапевтических доз линезолид-ассоциированная миелосупрессия слабо выражена, обратима, и обычно отмечается у пациентов, длительно получающих препарат (≥ 2 недели) [37]. Анемия, тромбоцитопения и лейкопения были зарегистрированы во всех крупных клинических исследованиях линезолида с частотой, не превышающей 1%. В связи с этим пациентам, получающим линезолид, рекомендовано еженедельное проведение общего анализа крови, особенно в случае, если терапия по длительности превышает 2 недели, при наличии миелосупрессии до начала антибиотикотерапии и при сопутствующем применении других миелосупрессоров [33]. Более высокая частота развития тромбоцитопении и анемии отмечена у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [38].

По сравнению с линезолидом тидезолид характеризовался статистически значимо более низкой частотой развития тромбоцитопении по результатам клинических исследований. Интересно потенциальное объяснение более низкой частоты развития тромбоцитопении для тидезолида. Вероятнее всего, тромбоцитопения ассоциирована с оксазолидинон-ассоциированной митохондриальной токсичностью, степень которой может зависеть от времени, в течение которого к-ция свободной фракции препарата превышает 50% к-ции, приводящей к ингибированию синтеза митохондриальных белков (IC_{50}) [39, 40]. Для линезолида этот показатель в течение интервала дозирования выше IC_{50} синтеза митохондриальных белков, в то время как в случае тидезолида уровень свободной фракции препарата в сыворотке крови во много раз ниже IC_{50} [40, 41].

Периферическая и оптическая невралгия

В клинических исследованиях, до начала широкого клинического применения линезолида, не было отмечено случаев проявления нейротоксичности. Но из-за удобства его применения сейчас не является редкостью длительный прием линезолида в амбулаторных условиях при хронических инфекциях. При этом было описано несколько случаев развития периферической и оптической невралгий [42]. Несмотря на редкость этой НПР, рекомендован направленный мониторинг неврологических симптомов у пациентов, получающих длительные курсы терапии линезолидом [33].

Для тедизолида, судя по всему, нейротоксичность является еще меньшей проблемой, чем для линезолида. Так, в животной модели тедизолид длительно (до 9 месяцев) вводился крысам в высоких дозах (до 8 раз выше эквивалента терапевтической дозы в инструкции к применению тедизолида), именно с целью оценки потенциальной нейротоксичности. При этом не было отмечено ни изменения поведенческих реакций животных, ни гистопатологических изменений, свидетельствующих о поражении центральной и периферической нервной системы, включая зрительный нерв [43].

Лактоацидоз

Как и в случае с невропатией, в клинических исследованиях линезолида лактоацидоз не был отмечен. Но сейчас понятно, что механизм развития лактоацидоза включает в себя повреждение митохондрий и наилучшим вариантом здесь является немедленная отмена линезолида [44]. Время развития лактоацидоза составляет 1-16 недель после начала терапии. То есть осторожность в плане данной потенциально летальной НПР должна присутствовать даже при относительно непродолжительной терапии. Симптомы лактоацидоза неспецифичны (тошнота, рвота, нарушение сознания, тахикардия, гипотензия) и поэтому регулярный контроль уровня бикарбоната в сыворотке крови является наиболее адекватным методом мониторинга [42].

До настоящего времени при применении тедизолида не было описано случаев развития лактоацидоза.

Гепатотоксичность

В регистрационных исследованиях III фазы у пациентов, получавших терапию (длительностью до 28 дней) линезолидом, лабораторные признаки нарушения функции печени регистрировались несколько более часто по сравнению с группами сравнения (0,4-1,6% vs. 0,2-0,8%), получавшими ванкомицин, цефалоспорины или антистафилококковые пенициллины [33]. Но в целом, никак нельзя сказать, что гепатотоксичность является проблемой для линезолида, поскольку случаи нарушения функции печени крайне редки [45].

В исследовании III фазы тедизолид сравнивался с линезолидом, при этом частота повышения печеночных ферментов была сопоставима в обеих группах [46].

Нарушения углеводного обмена

Последнее обновление FDA по безопасности линезолида вышло в 2012 г., – было опубликовано предостережение по возможности развития гипогликемии [47]. Причем данное предостережение было сгенерировано на основании одного клинического случая на фоне применения линезолида у 64-летнего пациента с сахарным диабетом. Гипогликемия сохранялась несмотря на снижение дозы инсулина и повышение калоража и купировалась только после отмены линезолида [48]. По состоянию на 2014 г. в базе данных Системы репортирования нежелательных лекарственных реакций FDA содержалось 15 случаев развития гипогликемии на фоне терапии линезолидом, где связь между развитием данной НПР и препаратом оценена как возможная (средний возраст 77 лет, диапазон возраста 9–87 лет, среднее время до развития гипогликемии – 7 дней после введения первой дозы линезолида, диапазон 2–30 дней). Поскольку развитие данной НПР отмечено и для других ингибиторов МАО, предполагается, что ингибирование этого фермента является ключевым в механизме развития гипогликемии [49].

При использовании тедизолида до настоящего момента случаев развития гипогликемии опубликовано не было.

Влияние на фертильность

Согласно официальному описанию препарата Зивокс®, линезолид в дозе ≥ 50 мг/кг/сут обратимо снижает фертильность у взрослых самцов крыс [33]. Снижение фертильности в данном случае обусловлено нарушением сперматогенеза при формировании аномальных митохондрий сперматид. Также отмечалась гипертрофия эпителиальных клеток и эпидидимальная гиперплазия у животных со сниженной фертильностью. Схожие эпидидимальные изменения отмечались и у собак [33]. Интерпретация результатов, полученных на животных, затруднительна, в связи с наличием значительных межвидовых различий в скорости сперматогенеза.

Влияние тедизолида на фертильность у человека естественно не изучалась, а исследования у животных не выявили неблагоприятных эффектов [50].

Сфера клинического применения

В настоящий момент тедизолид зарегистрирован только по одному показанию – лечение инфекций кожи и мягких тканей, которое в российской инструкции к препарату дословно звучит следующим образом:

«Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- *Staphylococcus aureus* (включая метициллин-резистентный [MRSA] и метициллин-чувствительный [MSSA] штаммы);
- *Streptococcus pyogenes* (группа А бета-гемолитические стрептококки);
- *Streptococcus agalactiae* (группа В бета-гемолитические стрептококки);
- группа *Streptococcus anginosus*, включая *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius* и *Streptococcus constellatus*;
- *Enterococcus faecalis*.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.»

Кстати, что касается «официальных руководств» – в Российских национальных рекомендациях «Хирургические инфекции мягких тканей» (2-е издание), вышедших в 2015 г., то есть еще до регистрации препарата в РФ, тедизолид уже предлагалось использовать (естественно после его регистрации в РФ) в следующих ситуациях: целлюлит/флегмона, вызванные MRSA и глубокие инфекции области хирургического вмешательства, сопровождающиеся сепсисом.

Наличие только одного показания в настоящее время объясняется тем, что на момент регистрации препарата исследования III фазы были завершены только при данном типе инфекций. Было проведено 2 предрегистрационных исследования – ESTABLISH-I и ESTABLISH-II. В каждом из них пациенты получали терапию либо тедизолидом в дозе 200 мг 1 раз/сут в течение 6 дней, либо линезолидом в дозе 600 мг 2 раза/сут в течение 10 дней. Эффективность оценивалась в промежутке 48-72 часа после начала терапии, затем на 11-13 день после начала терапии и через 7-14 дней после окончания терапии. Результаты каждого из исследований показывали, что по эффективности тедизолид не уступал линезолиду, но при этом имел более благоприятный профиль безопасности. В дальнейшем был проведен объединенный анализ данных двух клинических исследований [51]. В нем также было показано, что

по эффективности тедизолид не уступает линезолиду (ранний клинический ответ 81,6% в сравнении с 79,4%). Среди нежелательных явлений наиболее часто репортировалась тошнота (тедизолид – 8,2%, линезолид – 12,2%; $p=0,02$). У значимо меньшего числа пациентов отмечалось снижение уровня тромбоцитов до <150 тыс./мм³ на момент окончания лечения (тедизолид – 4,9%; линезолид – 10,8%; $p=0,0003$) и в промежутке от момента начала терапии до момента последнего активного визита (тедизолид – 6,4%; линезолид – 12,6%; $p=0,0016$). Также в группе тедизолида было зарегистрировано значимо меньшее число нежелательных явлений со стороны ЖКТ.

Следует отметить, что в настоящее время проводится ряд клинических исследований с применением тедизолида по ряду других нозологий, в частности нозокомиальная пневмония и вентилятор-ассоциированная пневмония (фаза 3), инфекции костей и суставов (фаза 2).

Фармакоэкономика

В 2016 г. было опубликовано первое исследование, в котором оценивалось потенциальное влияние на бюджет российско-го многопрофильного стационара включения в формуляр нового АБП из группы оксазолидинонов тедизолида для лечения госпитализированных пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, предположительно вызванными метициллино-резистентными штаммами *S. aureus*. Была построена аналитическая модель, отражающая альтернативные подходы к ведению гипотетической когорты пациентов в условиях 25, 50 и 100% замещения тедизолидом линезолида [52]. Выполненное исследование продемонстрировало устойчивое к вариации переменных модели экономическое преимущество включения тедизолида с формуляр стационара как альтернативы линезолиду в терапии пациентов с оИКМТ, усиливавшееся по мере увеличения доли тедизолида. Так, при лечении 100 пациентов экономия бюджета составляла от 106 тыс. рублей при 25% замене линезолида те-

дизолидом до 429 тыс. рублей при полной замене на тедизолид при одинаковой эффективности лечения. Анализ эффективности использования коечного фонда в рамках уже построенной модели показал сокращение совокупной длительности госпитализации 100 пациентов с оИКМТ при замещении линезолида тедизолидом на 83 койко-дня (8,1%). Повышение эффективности использования коечного фонда позволяет стационару увеличить оборачиваемость больничных коек, либо, при необходимости, осуществить сокращение коечного фонда. Таким образом, по мнению авторов, использование тедизолида вместо линезолида для лечения пациентов с оИКМТ, вызванными грамположительными возбудителями, является предпочтительной альтернативой с фармакоэкономической точки зрения.

Заключение

Тедизолид стал одним из немногих новых антибиотиков, поступивших в клиническую практику за последние несколько лет. Вероятно, не будет большим преувеличением назвать его первым оксазолидиноном 2-го поколения. Да, конечно, по большинству характеристик тедизолид не сильно отличается от линезолида. Но в то же время, фактически по каждой из них превосходит его. Это касается и микробиологической активности, и фармакокинетики. Следует отметить более благоприятный профиль лекарственных взаимодействий и, особенно, безопасности тедизолида в сравнении с линезолидом. Безусловно важным моментом является не запредельная курсовая стоимость терапии тедизолидом – согласно проведенным фармакоэкономическим исследованиям, за счет возможности применения более коротких курсов замещение линезолида позволяет снизить затраты на ведение пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей.

Однако опыт применения тедизолида на настоящий момент в основном ограничен объемом клинических исследований I-III фаз.

Литература

1. Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1241:48–70.
2. Livermore DM. Quinupristin/dalfopristin and linezolid: where, when, which and whether to use? *J Antimicrob Chemother*. 2000;46(3):347–350.
3. European public assessment report summary for the public – SIVEXTRO®. 2015 Mar. [cited 25 Jun 2015]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002846/WC500184804.pdf
4. Im W.B., Choi S.H., Park J.Y., Choi S.H., Finn J, Yoon S.H. Discovery of terezolid as a novel 5-hydroxymethyloxazolidinone antibacterial agent. *Eur J Med Chem*. 2011;46(4):1027–1039.
5. Locke J.B., Zurenko G.E., Shaw K.J., Bartizal K. Tedizolid for the management of human infections: *in vitro* characteristics. *Clin Infect Dis*. 2014;58(Suppl 1):S35–S42.
6. Zhanel G.G., Love R., Adam H., Golden A., Zelenitsky S., et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant Gram-positive pathogens. *Drugs*. 2015;75(3):253–270.
7. Pfaller M.A., Flamm R.K., Jones R.N., Farrell D.J., Mendes R.E. Activities of tedizolid and linezolid determined by the reference broth microdilution method against 3,032 Gram-positive bacterial isolates collected in Asia-Pacific, Eastern Europe, and Latin American countries in 2014. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:5393–5399.
8. Kozlov R., Sukhorukova M., Edelstein M., Timokhova A., Nikulin A., Dekhnich A. Summary of comparative *in vitro* tedizolid activity against *Staphylococcus aureus* strains in Russia: results of a multicentre study. 54th Interscience Conference On Antimicrobial Agents And Chemotherapy (ICAAC). September 5-9, 2014, Washington, DC. Poster F-1605.
9. Wilson D.N., Schluenzen F., Harms J.M., Starosta A.L., Connell S.R., Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyltransferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13339–13344.
10. Louie A., Liu W., Kulawy R., Drusano G.L. *In vivo* pharmacodynamics of terezolid phosphate (TR-701), a new oxazolidinone antibiotic, against methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(7):3453–3460.
11. Lepak A.J., Marchillo K., Pichereau S., Craig W.A., Andes D.R. Comparative pharmacodynamics of the new oxazolidinone tedizolid phosphate and linezolid in a neutropenic murine *Staphylococcus aureus* pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5916–5922.
12. Lodise T.P., Drusano G.L. Use of pharmacokinetic/pharmacodynamic systems analyses to inform dose selection of tedizolid phosphate. *Clin Infect Dis*. 2014;58(Suppl 1):S28–34.
13. Drusano G.L., Liu W., Kulawy R., Louie A. Impact of granulocytes on the antimicrobial effect of tedizolid in a mouse thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(11):5300–5305.
14. Andes D., van Ogtrop M.L., Peng J., Craig W.A. *In vivo* pharmacodynamics of a new oxazolidinone (linezolid). *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(11):3484–3489.
15. Gonzales R.D., Schreckenberger P.C., Graham M.B., Kelkar S., DenBesten K., Quinn J.P. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet*. 2001;357:1179.
16. Tsiodras S., Gold H.S., Sakoulas G., et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2001 ;358:207–208.

17. Locke J.B., Hilgers M., Shaw K.J. Novel ribosomal mutations in *Staphylococcus aureus* strains identified through selection with the oxazolidinones linezolid and torezolid (TR-700). *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5265–5274.
18. Pournaras S., Ntokou E., Zarkotou O., et al. Linezolid dependence in *Staphylococcus epidermidis* bloodstream isolates. *Emerg Infect Dis.* 2013;19:129–132.
19. Silva-Del Toro S.L., Greenwood-Quaintance K.E., Patel R. *In vitro* activity of tedizolid against linezolid-resistant staphylococci and enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;70:2182–104.
20. Wang Y., Lv Y., Cai J., et al. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2182–104.
21. Barber K.E., Smith J.R., Raut A., Rybak M.J. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:152–155.
22. Sahn D.F., Deane J., Bien P.A., et al. Results of the surveillance of tedizolid activity and resistance program: *in vitro* susceptibility of gram-positive pathogens collected in 2011 and 2012 from the United States and Europe. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;81:112–118.
23. Chen H., Yang Q., Zhang R., et al. *In vitro* antimicrobial activity of the novel oxazolidinone tedizolid and comparator agents against *Staphylococcus aureus* and linezolid-resistant Gram-positive pathogens: a multicentre study in China. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44:276–277.
24. Rybak J.M., Roberts K. Tedizolid phosphate: a next-generation oxazolidinone. *Infect Dis Ther.* 2015;4:1–14.
25. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, valid from 2017-03-10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
26. Slatter J.G., Stalker D.J., Feenstra K.L., et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of linezolid following an oral dose of [(14)C]linezolid to healthy human subjects. *Drug Metab Dispos.* 2001;29:1136–1145.
27. Rybak J.M., Marx K., Martin C.A. Early experience with tedizolid: clinical efficacy, pharmacodynamics, and resistance. *Pharmacotherapy.* 2014;34:1198–1208.
28. Housman S.T., Pope J.S., Russomanno J., et al. Pulmonary disposition of tedizolid following administration of once-daily oral 200-milligram tedizolid phosphate in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2627–2634.
29. Conte J.E., Golden J.A., Kipps J., et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1475–1480.
30. Douros A., Grabowski K., Stahlmann R. Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(12):1849–1859.
31. Flanagan S., Minassian S.L., Morris D., et al. Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:6471–6476.
32. Iqbal M.M., Basil M.J., Kaplan J., et al. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatrists.* 2012;24:310–318.
33. Full prescribing information – ZYVOX®. 2015 Jun. [cited 25 Jun 2015]. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=649>
34. Woytowish M.R., Maynor L.M. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. *Ann Pharmacother.* 2013;47:388–397.
35. Flanagan S., Bartizal K., Minassian S.L., et al. *In vitro*, *in vivo*, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:3060–3066.
36. Hendershot P.E., Antal E.J., Welshman I.R., et al. Linezolid: pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of coadministration with pseudoephedrine HCl, phenylpropanolamine HCl, and dextromethorphan HBr. *J Clin Pharmacol.* 2001;41:563–572.
37. Gerson S.L., Kaplan S.L., Bruss J.B., et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2723–2726.
38. Wu V.C., Wang Y.T., Wang C.Y., et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc America.* 2006; 1;42(1):66–72.
39. Garrabou G., Soriano A., López S., Guallar J.P., Giralt M., et al. Reversible inhibition of mitochondrial protein synthesis during linezolid-related hyperlactatemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:962–967.
40. Lemaire S., Van Bambeke F., Appelbaum P.C., Tulkens P.M. Cellular pharmacokinetics and intracellular activity of torezolid (TR-700): studies with human macrophage (THP-1) and endothelial (HUVEC) cell lines. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:1035–1043.
41. Flanagan S. et al. Nonclinical and pharmacokinetic assessments to evaluate the potential of tedizolid and linezolid to affect mitochondrial function. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(1):178–185.
42. Narita M., Tsuji B.T., Yu V.L. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy.* 2007;27:1189–1197.
43. Schlosser M.J., Hiromi H., Radovsky A., Butt M.T., Draganov D., Vija J., Oleson F. Lack of neuropathological changes in rats administered tedizolid phosphate for nine months. *Antimicrob Agent Chemother.* 2015;59:475–481.
44. Narita M., Tsuji B.T., Yu V.L. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacother.* 2007;27:1189–1197.
45. Douros A., Bronder E., Andersohn F., et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79:988–999.
46. Prokocimer P., De Anda C., Fang E., et al. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *Jama.* 2013;309:559–569.
47. FDA – Safety warning on linezolid-associated hypoglycaemia. 28 Mar 2012 [cited 30 Jun 2015]. Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm295978.htm>
48. Bodnar T., Starr K., Halter J.B. Linezolid-associated hypoglycemia in a 64-year-old man with type 2 diabetes. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011;9:88–92.
49. Viswanathan P., Iarikov D., Wassel R., et al. Hypoglycemia in patients treated with linezolid. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc America.* 2014;59(8): e93–5.
50. Full prescribing information – SIVEXTRO®. 2016 Oct. Available from: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/s/sivextro/sivextro_pi.pdf
51. Shorr A.F., Lodise T.P., G. Corey R., De Anda C., Fang E., Das A.F., Prokocimer P. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agent Chemother.* 2015;59:864–871.
52. Belkova Y.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Golub A.V., Portnyagina U.S., Shamaev S.H. potential of the introduction of tedizolid for the treatment of complicated skin and soft tissue infections in a Russian multi-field hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2016;18:174–185.