

Тедизолид – новый антибиотик для решения старых проблем: перспективы применения для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей

А.В. РОДИН¹, О.И. АГАФОНОВ²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «1409 военно-морской клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации: 238151, Россия, Калининградская обл., г. Черняховск, ул. Московская, д. 7

Информация об авторах

Родин Антон Викторович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (4812) 61-16-28; e-mail: rodin.anton.v@gmail.com
Агафонов Олег Игоревич – к.м.н., начальник хирургического отделения

филиала №2 Федерального государственного бюджетного учреждения «1409 военно-морской клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: +7 (911) 856-34-28

РЕЗЮМЕ

В работе дана характеристика новому антибиотику из группы оксазолидинонов – тедизолиду. Результаты проведенных клинических исследований показали высокую эффективность тедизолида при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей. Применение тедизолида фосфата сопровождалось высокой активностью в отношении резистентной к антибиотикам микрофлоры в сочетании с хорошей переносимостью и низкой частотой развития побочных эффектов.

Ключевые слова: осложненные инфекции кожи и мягких тканей, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, тедизолид

Для цитирования: Родин А.В., Агафонов О.И. Тедизолид – новый антибиотик для решения старых проблем: перспективы применения для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей. *Амбулаторная хирургия*. 2019;1-2:80-86.
DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-80-86>

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tedizolid – a new antibiotic to solve old problems: prospects for the treatment of complicated skin and soft tissue infections

ANTON V. RODIN¹, OLEG I. AGAFONOV²

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Smolensk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 214018, Russia, Smolensk, 28, Gagarin Avenue

² Federal State Budgetary Institution «1409 Naval Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 238151, Russia, Kaliningrad region, Chernyakhovsk, 7, Moskovskaya St.

Author information

Rodin Anton Viktorovich – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of General Surgery with a course of surgery at the Faculty of Additional Professional Education of the Federal State Educational Institution of

Higher Education «Smolensk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7 (4812) 61-16-28; e-mail: rodin.anton.v@gmail.com
Agafonov Oleg Igorevich – Candidate of Medical Sciences, Head of Surgical

Department of the Subdivision No. 2 of the Federal State Budgetary Institution «1409 Naval Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation; tel: +7 (911) 856-34-28

ABSTRACT

The work describes a new antibiotic from the oxazolidinone group – tedizolid. The results of the clinical studies have shown a high efficacy of tedizolid in complicated skin and soft tissue infections. The use of tedizolid phosphate was accompanied by high activity against antibiotic-resistant microflora in combination with good tolerability and low frequency of side effects.

Keywords: complicated skin and soft tissue infections, antibiotic therapy, antibiotic resistance, tedizolid

For citing: Rodin A.V., Agafonov O.I. Tedizolid – a new antibiotic to solve old problems: prospects for the treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Ambulatornaya khirurgiya*. 2019;1-2:80-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-1-2-80-86>

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение хирургических инфекций кожи и мягких тканей (ИКМТ) представляет собой серьезную проблему в современной медицине. Это связано как с высокой частотой обращаемости за медицинской помощью в лечебные учреждения по поводу данной патологии, так и с ростом резистентности возбудителей ИКМТ к антибиотикам [1].

Наиболее распространенными возбудителями данной группы инфекций являются *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* [2]. Большие трудности представляет собой лечение ИКМТ, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA), т. к. MRSA-инфекция сопровождается большей частотой развития осложнений и высокой летальностью [1, 3]. В последние годы доля ИКМТ, вызванных MRSA, увеличивается не только у госпитализированных пациентов [4], но и во внебольничных условиях [5].

Возможным выходом из сложившейся ситуации является использование в комплексном лечении ИКМТ новых, более эффективных, антибиотиков с иными механизмами действия и, как следствие, повышенной активностью в отношении резистентных микроорганизмов [6]. В этой связи большой интерес представляют антимикробные препараты из группы оксазолидинонов и, в частности, тедизолид. Тедизолид фосфат был зарегистрирован в США в 2014 г. [7, 8]. Препарат внесен в Государственный реестр лекарственных средств РФ в 2016 г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕДИЗОЛИДА

Тедизолида фосфат (TR-701, DA-7218) является неактивным синтетическим соединением, которое быстро гидролизует в организме при участии фосфатаз с образованием активного вещества – тедизолида (TR-700, DA-7157), химическая структура – (R)-3-(4-(2-(2-метилтетразол-5-ил) пирдин-5-ил)-3-флуорофенил)-5-гидроксиметил оксазолидин-2-он [9, 10].

Как и линезолид, тедизолид имеет в своей структуре 3-(3-флуорофенил)-оксазолидиноновое кольцо

(кольцо А), благодаря чему относится к группе оксазолидинонов. Оба соединения имеют боковую цепь на позиции С5 кольца А, что формирует выраженную активность в отношении восприимчивых к данным антибактериальным препаратам микроорганизмов (грамположительные бактерии и микобактерии). Однако между двумя антимикробными агентами существуют различия в химической структуре. Метиацетамидная цепь на позиции С-5 оксазолидинонового кольца линезолида в тедизолиде замещена гидроксиметильной группой. Первоначально предполагалось, что данная структурная модификация приведет к снижению потенциальной противомикробной активности антибиотика. Впоследствии было выявлено, что присоединение метилтетразольного кольца не только компенсирует этот вероятный недостаток, но и потенциально повышает антимикробную активность тедизолида в сравнении с линезолидом [11]. Кроме того, после оценки нескольких пролекарств с целью увеличения биодоступности тедизолида было установлено, что фосфорилирование на позиции С-5 (монофосфатный эфир) увеличивает растворимость в воде и стабильность тедизолида фосфата при значениях pH от 3 до 7, а также способствует быстрому гидролизу соединения эндогенными фосфатазами [12]. Все это также улучшает профиль взаимодействия с моноаминоксидазой и дает возможность использовать как пероральный, так и внутривенный пути введения препарата [13].

Тедизолид, как и линезолид, проявляет активность, ингибируя синтез белков бактериями благодаря своему связыванию с 23S рРНК 50S субъединицы рибосомы, что приводит к предотвращению образования 70S рибосомного иницирующего комплекса, формирующегося в результате соединения субъединиц 50S, 70S и N-формилметионин-тРНК. В результате нарушается процесс трансляции путем блокирования присоединения аминоксил-тРНК к пептидилтрансферазному центру рибосом, что прерывает элонгацию полипептидных цепей и, как следствие, синтез белка [14–17].

Биодоступность тедизолида составляет свыше 90% при приеме внутрь независимо от приема пищи.

Несколько большая максимальная концентрация препарата в крови создается при внутривенном введении. Период полувыведения составляет приблизительно 10–11 ч [18–21]. Отсутствие существенных различий в фармакокинетике при внутривенном введении препарата и его приеме внутрь дает возможность проведения ступенчатой терапии – с переходом от парентерального к пероральному приему тедизолида [21].

Антимикробная активность тедизолида в сравнении с линезолидом *in vitro* изучена в отношении как аэробных (грамположительных и грамотрицательных), так и анаэробных бактерий. Активность тедизолида против аэробных грамположительных бактерий превосходит таковую у линезолида (на основании величин минимальной подавляющей концентрации для 50% и 90% исследуемых штаммов) в 4–8 раз против исследованных штаммов стафилококков, энтерококков

ТАБЛИЦА 1. In vitro активность (МПК, мг/л) тедизолида и линезолида в отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов
TABLE 1. In vitro activity (MIC, mg/l) of tedizolid and linezolid in relation to aerobic and anaerobic microorganisms

Бактерия	Тедизолид			Линезолид		
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон значений	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон значений
Аэробные грамположительные микроорганизмы						
Staphylococcus aureus (MS)	0,25	0,5	≤0,015–8	2	2	≤0,25 до >8
Staphylococcus aureus (MR)	0,25	0,5	≤0,015–16	2	2	≤0,25 до >8
CoNS (MS)	0,25	0,5	0,06–1	1	2	≤0,25–4
CoNS (MR)	0,25	0,5	≤0,03–4	1	2	≤0,25–8
Enterococcus faecalis (VS)	0,5	0,5	0,12–1	2	2	0,5–4
Enterococcus faecalis (VR)	0,5	0,5	0,25–1	2	2	0,5–4
Enterococcus faecium (VS)	0,5	0,5	0,06–2	2	4	0,5–4
Enterococcus faecium (VR)	0,5	0,5	0,06–2	2	4	0,5 до >8
Streptococcus pyogenes (группа А)	0,25	0,25	0,06–0,5	1	1	0,06–2
Streptococcus agalactiae (группа В)	0,25	0,25	0,06–1	2	2	1–2
Streptococcus pneumoniae (PS)	0,25	0,25	0,03–0,5	1	2	0,12–2
Streptococcus pneumoniae (PI)	0,25	0,25	0,06–0,5	1	2	0,5–4
Streptococcus pneumoniae (PR)	0,25	0,25	0,06–0,5	1	2	0,25–2
Listeria monocytogenes	0,25	0,25	0,25–0,5	2	2	2
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы						
Moraxella catarrhalis	4	4	0,25–4	8	8	2–16
Haemophilus influenzae	8	16	1–32	16	32	8–32
Анаэробные микроорганизмы						
Clostridium spp.	0,25	0,25	0,06–2	2	4	0,5–4
Peptostreptococcus spp.	0,06	0,25	0,03–1	0,5	1	0,25–8
Bacteroides fragilis	2	2	1–4	4	4	2–4
Bacteroides thetaiotaomicron	2	2	1–4	4	4	4–8
Prevotella spp.	1	4	≤0,06–16	2	4	0,25–16

Примечания: МПК₅₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 50% исследованных штаммов; МПК₉₀ – минимальная подавляющая концентрация антибиотика для 90% исследованных штаммов; MS – метициллинчувствительный микроорганизм; MR – метициллинрезистентный микроорганизм; VS – ванкомицинчувствительный микроорганизм; VR – ванкомицинрезистентный микроорганизм; PS – пенициллинчувствительный микроорганизм; PI – микроорганизмы с промежуточной резистентностью к пенициллину; PR – пенициллинрезистентный микроорганизм.

и стрептококков, включая MRSA, VRSA (ванкомицин-резистентный золотистый стафилококк) и VRE (ванкомицинрезистентный энтерококк). При оценке воздействия на аэробную грамотрицательную флору (*Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*) тедизолид был эффективнее в 2 и более раз. Активность тедизолида против грамположительных анаэробов была выше, чем у линезолида, в 8–16 раз, а также превышала таковую против грамотрицательных анаэробных бактерий в большинстве случаев (табл. 1) [8].

Тедизолид характеризуется низким уровнем развития резистентности. В крупном исследовании, проведенном в 2011–2012 гг. в США и странах Европы, устойчивость к тедизолиду была обнаружена у 13 из 6884 (0,002%) грамположительных микроорганизмов, и все 13 были также устойчивы к линезолиду [22].

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕДИЗОЛИДА ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ИКМТ

Эффективность и безопасность тедизолида у пациентов с ИКМТ были оценены во 2-й фазе рандомизированного двойного слепого клинического исследования. В данном исследовании пациентам 18–75 лет вводились разные дозировки тедизолида фосфата (200 мг, 300 мг, 400 мг) *per os* 1 р/сут в течение 5–7 дней. В исследование были включены мужчины и женщины, у которых в стационаре или амбулаторно выявили осложненные ИКМТ, вызванные подозрительной на наличие или подтвержденной грамположительной микрофлорой, а именно: абсцессы (с зоной инфильтрации протяженностью не менее 2 см или требовавшие вскрытия и дренирования), инфицированные операционные или посттравматические раны, распространенный целлюлит. В итоге из 192 пациентов, подлежащих лечению, 188 получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата: 63–200 мг, 63–300 мг, 62–400 мг. Первичным параметром оценки была клиническая эффективность лечения, определяемая на контрольном визите – на 7–14 сут после завершения терапии. Положительный клинический ответ наблюдался у пациентов клинически оцениваемой группы, получавших 200, 300 и 400 мг тедизолида фосфата, и составил 98,2%, 94,4% и 94,4% соответственно [23].

ESTABLISH-1 представляет собой 3-ю фазу рандомизированного двойного слепого мультицентрового мультинационального клинического исследования с дизайном «noninferiority», в котором сравнивались эффективность и безопасность 6-дневного курса приема тедизолида фосфата по 200 мг 1 р/сут *per os* и 10-дневного курса приема линезолида в дозе 600 мг *per os* 2 р/сут для лечения острых

бактериальных ИКМТ у взрослых. В исследование были включены мужчины и женщины 18 лет и старше, у которых были диагностированы целлюлит, рожистое воспаление, крупные кожные абсцессы, раневая инфекция с площадью поражения не менее 75 см². В итоге 667 пациентов из 54 исследовательских центров были рандомизированы 1:1 в зависимости от назначаемого препарата – тедизолид (n = 332) или линезолид (n = 335) в режимах, описанных выше. Первичным параметром оценки был ранний клинический ответ (площадь зоны поражения не увеличивалась, температура в ротовой полости составляла менее 37,6 °С, подтвержденная 2-кратным измерением в течение 24 ч), который исследовался через 48–72 ч после начала терапии. Ранний клинический ответ наблюдался у 79,5% пациентов в группе тедизолида и у 79,4% в группе линезолида, абсолютная разница составила 0,1%. У 8,1% пациентов в группе тедизолида и 10,4% в группе линезолида не возник ответ на лечение через 48–72 ч, наблюдалось увеличение площади поражения и/или повышение температуры в ротовой полости выше 37,6 °С. Значения вторичных параметров оценки, представленные в таблице 2, также продемонстрировали высокую эффективность тедизолида, не уступающую таковой линезолида по каждому критерию. В 2 наблюдениях в каждой группе у пациентов развились нежелательные лекарственные реакции, потребовавшие прекращения приема препаратов [24].

Другое мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование (3-я фаза) ESTABLISH-2 было проведено в 2011–2013 гг. на базе 58 клинических центров в девяти странах мира. В исследование были включены 666 пациентов 12 лет и старше с острыми бактериальными заболеваниями кожи и глубжележащих мягких тканей (целлюлит, рожистое воспаление, абсцессы, раневая инфекция), вызванными грамположительной микрофлорой, с площадью поражения кожи не менее 75 см². Первостепенной оценкой эффективности препаратов был ранний клинический ответ на терапию (уменьшение площади поражения на 20% и более по сравнению с исходным состоянием через 48–72 ч после начала приема). Пациенты были разделены на 2 группы: в одной (n = 332) назначался тедизолид в дозе 200 мг/сут в течение 6 дней, в другой (n = 334) – линезолид в дозе 600 мг/сут в течение 10 дней. Использовался внутривенный путь введения препаратов с последующим переходом на пероральный прием при улучшении состояния. По результатам исследования в 283 (85%) случаях в группе тедизолида и в 276 (83%) случаях в группе линезолида наблюдался

ТАБЛИЦА 2. Результаты клинических исследований тедизолида, фаза 3
TABLE 2. Results of clinical studies of tedizolid, phases 2 and 3

Исследование	N	Режим лечения	Первичные параметры оценки		Вторичные параметры оценки		
3-я фаза исследования тедизолида при лечении острых бактериальных ИКМТ, ESTABLISH-1 [24]	667	1. Тедизолид 200 мг перорально, ежедневно 1 р/сут, 6 дней 2. Линезолид 600 мг перорально, каждые 12 ч, 10 дней	Ранний клинический ответ через 48–72 ч от момента первого введения препарата		1. Объективно устойчивый клинический ответ на лечение по завершении проводимой терапии (ЗЛ) в группах ППЛ и КО 2. Клиническая эффективность лечения (ПТО) в группах ППЛ и КОП		
			Препарат	Группа ППЛ	Препарат	Группа ППЛ	Группа КО
			Тедизолид	79,5% (95% ДИ 74,8–83,7%)	Тедизолид	ЗЛ: 69,3% ПТО: 85,5%	ЗЛ: 80,2% ПТО: 94,6%
			Линезолид	79,4% (95% ДИ 74,7–83,6%)	Линезолид	ЗЛ: 71,9% ПТО: 86,0%	ЗЛ: 81,1% ПТО: 95,4%
3-я фаза исследования тедизолида при лечении острых бактериальных ИКМТ, ESTABLISH-2 [25]	666	1. Тедизолид 200 мг внутривенно (с опциональным переходом на пероральный прием), ежедневно 1 р/сут, 6 дней 2. Линезолид 600 мг внутривенно (с опциональным переходом на пероральный прием), каждые 12 ч, 10 дней	Ранний клинический ответ через 48–72 ч от момента первого введения препарата		1. Оценка эффективности лечения на 7-е сут, ЕОТ и РТЕ 2. Изменения болевых ощущений пациента в заранее определенные моменты времени		
			Препарат	Группа ППЛ	Препарат	Ответ на терапию	Болевой синдром
			Тедизолид	85%	Тедизолид	7-е сут: 93%	Не выявлено различий при оценке уменьшения болевого синдрома между пациентами всех групп
						ЗЛ: 92%	
						ПТО: 88%	
			Линезолид	83%	Линезолид	7-е сут: 92%	
						ЗЛ: 90%	
						ПТО: 88%	

Примечания: ЗЛ – завершение лечения; ПТО – посттерапевтическая оценка, оценка на контрольном визите после завершения лечения, 7–14 сут после ЗЛ; ППЛ – пациенты, подлежащие лечению; КО – клинически оцениваемая группа, пациенты ППЛ-популяции, которые соблюдали протокол исследования без серьезных нарушений с последующей оценкой клинического эффекта во время контрольных визитов; ДИ – доверительный интервал.

ранний клинический ответ (табл. 2). Нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались у 16% пациентов, получавших тедизолид, и в 20% наблюдений в группе линезолида. Нежелательные лекарственные реакции, потребовавшие прекращения приема исследуемого препарата, наблюдались в 1 (<1%) случае в группе тедизолида и у 4 (1%) пациентов, получавших линезолид [25].

Для оценки потенциальных различий были проанализированы объединенные данные двух исследований – ESTABLISH-1 и ESTABLISH-2. В общей сложности 1333 пациента были рандомизированы в зависимости от приема тедизолида или линезолида. Пациенты получали 200 мг тедизолида 1 р/сут в течение 6 дней ($n = 664$) или 600 мг линезолида 2 р/сут в течение 10 дней ($n = 669$). Эффективность оценивали через 48–72 ч (первичная точка оценки), на 11–13 сут (завершение терапии) и через 7–14 дней после

прекращения приема препарата. Базовые параметры были сопоставимы между группами пациентов, получавших лечение: 852 из 1333 (64%) пациентов были из Северной Америки, и большинство инфекций было вызвано *Staphylococcus aureus*. Тедизолид был сопоставим с линезолидом по раннему клиническому ответу (81,6% против 79,4% соответственно). При оценке вторичных результатов было выявлено, что тедизолид не уступал линезолиду в устойчивом клиническом ответе на момент окончания терапии (87,0% против 87,9%) и через 7–14 дней после завершения приема препаратов (86,7% против 86,8%). Клинический ответ через 48–72 ч и через 7–14 дней после окончания терапии не зависел от выделения грамположительной микрофлоры. При выделении MRSA клинический ответ через 48–72 ч наблюдался у 114 (80,9%) из 141 пациента, получавшего тедизолид, против 111 (76,0%) из 146 пациентов, которые получали лечение линезолидом.

В то же время клинический ответ в данной группе через 7–14 дней после окончания терапии наблюдался у 151 (84,8%) из 178 пациентов, которые получали тедизолид, и у 119 (81,5%) из 146 пациентов, получавших линезолид. Наиболее частым побочным эффектом была тошнота (тедизолид – 8,2%, линезолид – 12,2%, $p = 0,02$), причем данная нежелательная реакция появлялась в течение первых 6 дней. У пациентов в группе тедизолида по сравнению с линезолидом реже наблюдалась тромбоцитопения (количество тромбоцитов $<150\,000$ в 1 мм^3 крови) на момент завершения терапии (тедизолид – 4,9%, линезолид – 10,8%, $p = 0,0003$) и в посттерапевтический период (тедизолид – 6,4%, линезолид – 12,6%, $p = 0,0016$) [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение осложненных ИКМТ по-прежнему является сложной задачей. Результаты проведенных клинических исследований показали высокую эффективность тедизолида при данной патологии, а также хорошую переносимость и низкую частоту развития побочных эффектов. При анализе приведенных данных невозможно избежать сравнения тедизолида с линезолидом – они являются представителями одной группы антибиотиков.

Тедизолид обладает рядом преимуществ. Данный препарат высокоэффективен в отношении грамположительной микрофлоры (именно грамположительные микроорганизмы в большинстве случаев являются возбудителями ИКМТ), в т. ч. при воздействии на резистентные к антибиотикам бактерии. Тедизолид легко дозировать – 1 доза 200 мг принимается 1 р/сут

коротким курсом в 6 дней, в то время как курсовое лечение линезолидом проводится на протяжении 10 дней по 2 р/сут. При этом частота развития нежелательных лекарственных реакций на фоне приема тедизолида меньше, чем при применении линезолида.

В подавляющем большинстве случаев клинический эффект от терапии тедизолидом наблюдается уже через 48–72 ч от ее начала. Существенным плюсом является возможность ступенчатой терапии тедизолидом с переходом от внутривенного пути введения к пероральному при улучшении состояния, что дает возможность продолжить прием препарата амбулаторно и тем самым сократить число койко-дней. Потребность в подобном препарате в настоящее время высока.

Фармакоэкономический анализ [27] выявил, что возможное применение тедизолида вместо линезолида в качестве антибактериальной терапии осложненных ИКМТ, вызванных грамположительными возбудителями, при расчете на 100 пациентов приводит к значительной экономии бюджета стационара при практически одинаковой эффективности лечения. Благодаря более короткому курсу лечения использование тедизолида сопровождается повышением эффективности использования коечного фонда до 8,1%.

Важным является тот факт, что тедизолид включен в Российские национальные рекомендации по лечению хирургических инфекций кожи и мягких тканей [1].

Все это делает тедизолид перспективным препаратом при выборе этиотропной терапии в комплексном лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда и др. М.: Издательство МАИ, 2015, 109 с. [Surgical skin and soft tissue infections. Russian national recommendations. Edited by B.R. Gelfand et al. M.: MAI Publishing House, 2015, 109 p.] (In Russ.)
2. Yamamoto L.G. Treatment of Skin and Soft Tissue Infections. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33 (1):49–55.
3. Bassetti M., Baguneid M., Bouza E., Dryden M., Nathwani D., Wilcox M. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 (Suppl 4):3–18.
4. Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2014;16 (4):280–286. [Sukhorukova M.V.,
5. Sklenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Eidelstein M.V., Dekhnic A.V. et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Staphylococcus aureus* in Russian hospitals: results of a multi-center epidemiological MARAFON study in 2011–2012. *Clinical microbiological antimicrobial chemotherapy [Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter.]*. 2014;16 (4):280–286. (In Russ.)
6. Loewen K., Schreiber Y., Kirlow M., Bocking N., Kelly L. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician.* 2017, 63 (7):512–520.
7. Решетько О.В., Якимова Ю.Н. Инновационные антибиотики для системного применения. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2015;17 (4):272–285. [Reshetko O.V., Yakimova Yu.N. Innovative antibiotics for systemic use. *Clinical microbiological antimicrobial chemotherapy [Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter.]*. 2015;17 (4):272–285. (In Russ.)
8. Ушкалова Е.А. Тедизолид – препарат нового поколения оксазолидинонов для лечения инфекций кожи и мягких тканей. *Фарматека.* 2014;15–2:9–12. [Ushkalova E.A. Tedizolid is a new generation of oxazolidinones for treatment of skin and soft tissue infections. *Pharmacy [Farmateka]*. 2014;15–2:9–12. (In Russ.)

8. Zhanel G.G., Love R., Adam H., Golden A., Zelenitsky S., Schweizer F. et al. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs*. 2015;75 (3):253–270.
9. Shaw K.J., Barbachyn M.R. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1241:48–70.
10. Bae S.K., Yang S.H., Shin K.N., Rhee J.K., Yoo M., Lee M.G. Pharmacokinetics of DA-7218, a new oxazolidinone, and its active metabolite, DA-7157, after intravenous and oral administration of DA-7218 and DA-7157 to rats. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59 (7):955–963.
11. Rybak J.M., Roberts K. Tedizolid phosphate: a next-generation oxazolidinone. *Infect Dis Ther*. 2015;4:1–14.
12. 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.
13. Ferrández O., Urbina O., Grau S. Critical role of tedizolid in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:65–82.
14. Colca J.R., McDonald W. G., Waldon D.J. et al. Cross-linking in the living cell locates the site of action of oxazolidinone antibiotics. *J Biol Chem*. 2003;278 (24):21972–21979.
15. Kanafani Z.A., Corey G.R. Tedizolid (TR-701): a new oxazolidinone with enhanced potency. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21 (4):515–522.
16. Wilson D.N., Schlunzen F., Harms J.M., Starosta A.L., Connell S.R., Fucini P. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105 (36):13339–13344.
17. Leach K.L., Swaney S.M., Colca J.R., McDonald W. G., Blinn J.R., Thomasco L.M. et al. The site of action of oxazolidinone antibiotics in living bacteria and in human mitochondria. *Mol Cell*. 2007;26 (3):393–402.
18. Flanagan S.D., Bien P.A., Munoz K.A., Minassian S.L., Prokocimer P.G. Pharmacokinetics of tedizolid following oral administration: single and multiple dose, effect of food, and comparison of two solid forms of the prodrug. *Pharmacotherapy*. 2014;34 (3):240–250.
19. Ong V., Flanagan S., Fang E., Dreskin H.J., Locke J.B., Bartizal K. et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos*. 2014;42 (8):1275–1284.
20. 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 (5):2627–2634.
21. Chen R., Shen K., Chang X., Tanaka T., Li L., Hu P. Pharmacokinetics and Safety of Tedizolid after Single and Multiple Intravenous/Oral Sequential Administrations in Healthy Chinese Subjects. *Clin Ther*. 2016;38 (8):1869–1879.
22. Sahm D.F., Deane J., Bien P.A., Locke J.B., Zuill D.E., Shaw K.J. 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. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2015;81 (2):112–118.
23. Prokocimer P., Bien P., Surber J., Mehra P., DeAnda C., Bullitta J.B. et al. Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population pharmacokinetics, and efficacy of oral tedizolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55 (2):583–592.
24. Prokocimer P., De Anda C., Fang E., Mehra P., Das A. Tedizolid phosphate versus linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA*. 2013;309 (6):559–569.
25. Moran G.J., Fang E., Corey G.R., Das A.F., De Anda C., Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14 (8):696–705.
26. Shorr A.F., Lodise T.P., Corey G.R., De Anda C., Fang E., Das A.F. et al. Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59 (2):864–871.
27. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Голуб А.В., Портнягина У.С., Шамаева С.Х. Перспективы включения тедизолида в формуляр российского многопрофильного стационара для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2016;18 (3):174–185. [Belkova Yu.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Golub A.V., Portnyagina U.S., Shamaeva S.H. Perspectives of tedizolid inclusion in the form of the Russian multi-profile hospital for the treatment of complicated skin and soft tissues infections. *Clinical microbiological antimicrobial chemotherapy [Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter.]*. 2016;18 (3):174–185.] (In Russ.)

Поступила/Received 20.07.2018