

DOI: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-87-93

УДК: 616.5-022-08:615.33

Для цитирования: Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Багирова Н.С., Терещенко И.В. Сравнение клинической активности двух оксазолидинонов – линезолида и тедизолида: неоправданные ожидания. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (5): 87–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-87-93.

For citation: Dmitrieva N.V., Petuhova I.N., Grigorievskaya Z.V., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V. Comparison of the clinical activity of two oxazolidinones – linezolid and tedizolid: unjustified expectations. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (5): 87–93. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-87-93.

СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДВУХ ОКСАЗОЛИДИНОВ – ЛИНЕЗОЛИДА И ТЕДИЗОЛИДА: НЕОПРАВДАНЫЕ ОЖИДАНИЯ

Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова,
И.В. Терещенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, г. Москва, Россия
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23. E-mail: zlatadoc@list.ru

Аннотация

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКПС) являются одной из наиболее распространенных нозокомиальных инфекций и вызываются чаще всего грамположительными микроорганизмами (стафилококками, стрептококками, энтерококками), обладающими множественной лекарственной устойчивостью. ИКПС входят в число основных нозокомиальных инфекций в онкологической клинике наряду с инфекциями дыхательных и мочевых путей, инфекциями кровотока, фебрильной нейтропенией, лихорадками неясного генеза. **Целью обзора** является сравнение активности двух оксазолидинонов – линезолида и тедизолида при ИКПС. **Материал и методы.** Используются литературные источники, опубликованные в печати за последние годы, а также информация, полученная с официальных веб-сайтов (rlsnet.ru, eucast.org, medlux.ru). **Результаты.** В клинических исследованиях было показано, что оба препарата сравнимы по клинической эффективности, микробиологической активности и частоте побочных явлений при ИКПС, вызванных различными резистентными грамположительными микроорганизмами – метициллин-резистентными стафилококками (*MRSA*) и ванкомицин-резистентными *Streptococcus faecalis* (*VRE*), а также некоторыми стрептококками. Лечебный режим тедизолида (200 мг однократно в течение 6 сут) сравнивали с режимом линезолида (600 мг дважды в сутки в течение 10 дней). При анализе литературы привлекает внимание тот факт, что сравнения с 6-дневным режимом линезолида не проводилось, хотя авторами сделан вывод о более короткой длительности лечения тедизолидом с равным эффектом. Кроме того, минимальные ингибирующие концентрации (МИК), полученные при сравнении микробиологической активности двух препаратов в ряде работ, показали преимущество тедизолида в отношении некоторых штаммов. Однако сравнение было проведено не по стандартам EUCAST (комитет по тестированию антимикробной чувствительности), и не учитывалось, что пограничные зоны чувствительности к разным микроорганизмам различаются у обоих препаратов. Кроме того, согласно российским данным по стоимости обоих препаратов, курс лечения линезолидом в 2–3 раза дешевле стоимости курса тедизолида, даже при его более коротком варианте. **Выводы.** Тедизолид равноэффективен линезолиду. Данные по микробиологической чувствительности линезолида можно экстраполировать на тедизолид, при отсутствии возможности тестирования в лабораториях. Однако меньшие финансовые затраты, более широкий спектр микробиологической активности и более широкие показания к применению делают линезолид препаратом выбора для лечения ИКПС, вызванных резистентными грамположительными микроорганизмами.

Ключевые слова: линезолид, тедизолид, сравнение линезолида и тедизолида, лечение инфекций кожи и мягких тканей, онкологические больные, ванкомицин-резистентные энтерококки, метициллин-резистентные стафилококки.

COMPARISON OF THE CLINICAL ACTIVITY OF TWO OXAZOLIDINONES – LINEZOLID AND TEDIZOLIDE: UNJUSTIFIED EXPECTATIONS

N.V. Dmitrieva, I.N. Petuhova, Z.V. Grigorievskaya, N.S. Bagirova, I.V. Tereshchenko

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia
24, Kashirskoe Shosse, 115448-Moscow, Russia. E-mail: zlatadoc@list.ru

Abstract

Skin and soft tissue infections are one of the most common nosocomial infections, which are caused most often by gram-positive bacteria (staphylococci, streptococci, enterococci) with multiple drug resistance. These infections are among the major nosocomial infections in oncology clinics along with respiratory and urinary tract infections, blood flow infections, febrile neutropenia, and fevers of unknown origin. **The purpose of the study** was to compare the clinical activity of two oxazolidinones: linezolid and tedizolide in patients with skin and soft tissue infections. **Material and methods.** We analyzed recent publications and data available in websites: rlsnet.ru, eucast.org, and medlux.ru. **Results.** Clinical trials showed that both oxazolidinones were comparable in clinical efficacy, microbiological activity, and incidence of side effects in skin and soft tissue infections caused by various resistant gram-positive microorganisms: methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) and vancomycin-resistant *Streptococcus faecalis* (VRE), as well as certain streptococci. The treatment regimen of tedizolide (200 mg once daily for 6 days) was compared with linezolid regimen (600 mg twice daily for 10 days). No comparisons were made with the 6-day linezolid regimen, although the authors concluded that shorter duration of treatment with tedizolide resulted in an equal effect. In addition, the minimum inhibitory concentrations (MICs) obtained by comparing the microbiological activity of these two agents showed the advantage of tedizolide against certain strains. However, the comparison was not made according to the EUCAST standards (Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Concerning the cost of both drugs, treatment with linezolid was 2-3 times cheaper than treatment with tedizolide, even with its shorter course. **Conclusion.** Thus, tedizolide was equally effective for linezolid. Data on the microbiological sensitivity of linezolid can be extrapolated to tedizolide in the absence of testing in laboratories. However, lower financial costs and wider range of microbiological activity make linezolid the drug of choice for the treatment of skin and soft tissue infections caused by resistant gram-positive microorganisms.

Key words: linezolid, tedizolide, comparison of linezolid and tedizolide, skin and soft tissue infections, cancer patients, vancomycin-resistant *Streptococcus faecalis*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Острые бактериальные инфекции кожи и подкожных структур (ИКПС) являются одними из наиболее распространенных инфекций в хирургической и онкологической практике. ИКПС обусловлены, прежде всего, резистентными грамположительными микроорганизмами: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* и др. [1]. Количество антибиотиков, активных в отношении высокорезистентных грамположительных микроорганизмов, весьма ограничено, поэтому появление в клинической практике каждого нового антибиотика вызывает огромный практический интерес у клиницистов. Для онкологов это особенно важно, поскольку все онкологические больные имеют дефекты иммунной системы и инфекционные осложнения у них протекают очень тяжело, особенно инфекции, вызванные резистентными возбудителями [2, 3].

Целью исследования явился обзор литературных данных по сопоставлению клинической и микробиологической активности двух оксазолидинонов: линезолида, который используется в

онкологической клинике уже в течение многих лет и к которому уже зарегистрировано появление резистентных энтерококков и стафилококков, и нового антибиотика – тедизолида.

Материал и методы

В обзор включены данные клинических и *in vitro* исследований за 2015–18 гг., полученные с официальных веб-сайтов (rlsnet.ru, eucast.org, medlux.ru), и данные по анализу 2 114 штаммов, выделенных в «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в 2014–16 гг. Идентификация возбудителей проводилась на масс-спектрометре (MALDI TOF), антибиотикограмма была получена с использованием микробиологических анализаторов WalkAway и VITEK-2.

Результаты

По данным «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, количество VRE (*Enterococcus faecalis* и *E. faecium*) за исследуемые годы составило в среднем 4–7 %, а линезолид-резистентных (LR)

штаммов, которые были впервые выявлены в 2016 г., – 3–7 % (табл. 1). Количество *MRSA* колебалось от 10 до 21 %. Количество ванкомицин-резистентных золотистых стафилококков (*VRSA*) было значительно меньше – 2–3 %, а число линезолид-резистентных золотистых стафилококков (*LRSA*) составило 0–1 % (табл. 2). В целом количество ванкомицин- и линезолид-резистентных грамположительных микроорганизмов было невелико, однако отмечена четкая тенденция к их увеличению ($p > 0,05$).

Появление единичных *LR* грамположительных микроорганизмов эпидемиологической опасности пока не представляет, однако увеличивающееся количество ванкомицин-резистентных штаммов требует назначения препаратов из группы оксазолидинонов. В течение нескольких лет в России был доступен единственный препарат из этой группы – линезолид, а недавно появился второй препарат – тедизолид. Тедизолид (активный метаболит тедизолида фосфата) представляет собой антибиотик класса оксазолидинонов с активностью преимущественно в отношении грамположительных микроорганизмов. Он был одобрен в США и других странах только для лечения пациентов с ИКПС [7–9]. Это его единственное показание. Тедизолид обладает выраженной активностью в отношении широкого спектра грамположительных бактерий, таких как *MRSA*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis* (включая *VRE*). Сравнительные данные по использованию двух оксазолидинонов представлены в табл. 3, при этом линезолид имеет более широкие клинические показания к применению, более широкий спектр антимикробной активности и в 2–3 раза более низкую стоимость курса терапии при расчете на рекомендованные по инструкции 10 дней лечения ИКПС для линезолида и 6 дней – для тедизолида. Кроме того, линезолид разрешен для применения в педиатрической практике у детей старше 5 лет.

Проведенное в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина совместно с ФМБА г. Санкт-Петербурга исследование эпидермальных стафилококков, выделенных из патологических материалов от онкологических больных, показало: несмотря на то, что в целом МИК для тедизолида был значительно ниже, чем у линезолида, в части случаев, согласно данным EUCAST, эти показатели относились к порядку резистентных штаммов (табл. 4). Таким образом, все исследуемые штаммы эпидермальных стафилококков также являлись и тедизолид-резистентными, что не позволило применить этот препарат при инфекциях, вызванных подобными микроорганизмами.

В связи с проблемами, связанными с определением чувствительности грамположительных микроорганизмов к тедизолиду и отсутствием его в плашках автоматических микробиологических анализаторов, рекомендовано экстраполировать результаты, полученные при исследовании чувствительности к линезолиду, на тедизолид в связи с их равнозначной чувствительностью *in vitro* [6].

Различные исследования показали, что продолжительность лечения значительно влияет на эффективность терапии. Однако данные предыдущего рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего 5 дней и 10 дней лечения левофлоксацином у пациентов с целлюлитом, не показали разницы между результатами и зависимости от продолжительности лечения. Совсем недавно в двух исследованиях III фазы (ESTABLISH-1 и ESTABLISH-2) была продемонстрирована одинаковая клиническая эффективность тедизолида (200 мг один раз в день в течение 6 сут) и линезолида (600 мг два раза в день в течение 10 сут) у пациентов с ИКПС [7–9]. Исследования были проведены в соответствии с последними положениями ведомства США по контролю за продуктами и лекарствами. В ИКПС были включены целлюлит (рожистое воспаление),

Таблица 1

Динамика выявления резистентных *E. faecalis*/*E. faecium* из патологических материалов от онкологических больных

Препараты	2014 г.	2015 г.	2016 г.
	<i>E. faecalis</i> / <i>E. faecium</i> (n=489)	<i>E. faecalis</i> / <i>E. faecium</i> (n=513)	<i>E. faecalis</i> / <i>E. faecium</i> (n=417)
Ванкомицин	3,8–7,7 %	3,7–4,8 %	2,5–6,6 %
Линезолид	0	0	3,8–3,3 %

Таблица 2

Динамика выявления резистентных *S. aureus* из патологических материалов от онкологических больных

Препараты	2014 г.	2015 г.	2016 г.
	n=160	n=194	n=341
Оксациллин	10,6 %	10,8 %	21,1 %
Ванкомицин	1,8 %	2,0 %	2,9 %
Линезолид	0 %	1,0 %	1,8 %

раневые инфекции, кожные абсцессы, региональные и системные признаки инфекции. Не было единого мнения в определении тяжести заболевания при ИКПС. Однако были предложены некоторые базовые критерии: лихорадка, лейкоцитоз, критерии сепсиса (синдром системной воспалительной реакции – ССВР), площадь поражения, лимфаденопатия, повышение количества палочкоядерных нейтрофилов. В объединенном анализе подгрупп III фазы тедизолида было оценено влияние различных показателей тяжести заболевания у пациентов с ИКПС во время манифестации инфекционного процесса. В ESTABLISH-1 пациенты в возрасте

18 лет и старше получали исключительно пероральную терапию. В ESTABLISH-2 пациенты в возрасте 12 лет и старше первоначально получали внутривенную терапию в течение 24 ч и при наличии клинического ответа могли быть переведены на пероральный препарат. Оба исследования исключали пациентов, которые получали антибиотики с грамположительной активностью в течение 96 ч до первой дозы исследуемого препарата [10–12]. Первичной конечной точкой было снижение площади поражения $\geq 20\%$ через 48–72 ч после начала исследования препарата. Вторичной конечной точкой был клинический ответ, который оценивался через

Таблица 3

Сравнение линезолида и тедизолида по разным параметрам [15]

Параметры	Линезолид	Тедизолид
Возраст	5 лет и старше	18 лет и старше
Лекарственная форма	1. Таблетки 2. Суспензия для приема внутрь 3. Раствор для инъекций	1. Таблетки 2. Раствор для инъекций
Клинические рекомендации	1. Пневмония 2. Инфекции кожи и мягких тканей	1. Инфекции кожи и мягких тканей
Микробиологическая эффективность	1. <i>Staphylococcus spp</i> (включая MRSA) 2. <i>Enterococcus spp</i> (включая <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium, VRE</i>) 3. <i>Streptococcus spp</i> 4. Коринебактерии 5. Грамотрицательные аэробы (<i>Pasteurella canis</i> и <i>P. multocida</i>) 6. Анаэробы 7. Хламидия пневмонии	1. <i>Staphylococcus aureus</i> (включая MRSA) 2. <i>Streptococcus pyogenes, S. agalactiae, spynna S. anginosus, S. intermedius, S. constellatus</i> 3. <i>E. faecalis</i>
Биодоступность при приеме внутрь	100 %	91 %
Связь с белками	31 %	70–90 %
Выведение	Почками (40 % – в виде метаболита и 30–35 % в виде неизменного препарата) Через кишечник – 6 и 3 % соответственно	Печенью, кишечником – 82 % Почками – 18 %
Режимы лечения (инфузии и перорально)	Пневмония – 600 мг × 2 раза в сут, 10–14 дней Энтерококковые инфекции – 600 мг × 2 раза в сут, 14–28 дней	Инфекции кожи и мягких тканей – 200 мг × 1 раз в сут, 6 дней
Средняя стоимость курса лечения (руб.) [16]		
Таблетки	12 000	36 000
Инфузии	20 000	35 000

Таблица 4

Выявление оксазолидинон-резистентных *S. epidermidis* в онкологической клинике. Сравнение активности линезолида и тедизолида [4, 17]

№	Патологический материал	Антибактериальные препараты/ Пограничные значения МПК (мг/л) EUCAST: 4 мкг/мл – линезолид и 0,5 мкг/мл – тедизолид		
		Oxa	Lnz	Tdz
1	Мокрота	256	32	2
2	Раневое отделяемое	256	32	2
3	Раневое отделяемое	64	32	32
4	Катетер	128	32	2
5	Катетер	128	32	32
6	Кровь из вены	64	32	32

Примечание: Oxa – оксациллин, Lnz – линезолид, Tdz – тедизолид.

7–14 дней после окончания терапии. В исследованиях оценивали следующие параметры: площадь поражения, лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$), количество лейкоцитов (WBC) ($\geq 10\,000$ или $< 4\,000$ клеток/ мм^3), ССВР (2 или более из следующих: температура $< 36^\circ\text{C}$ или $> 38^\circ\text{C}$, частота сердечных сокращений > 90 ударов в мин, частота дыхания > 20 вдохов в мин, WBC < 4000 или > 12000 клеток/ мм^3 или $> 10\%$ палочкоядерных нейтрофилов), лимфаденопатия, наличие незрелых нейтрофилов ($> 10\%$ палочкоядерных нейтрофилов), проводили оценку по различным шкалам. В сравнительное исследование были включены 1333 пациента: тедизолид ($n=664$) и линезолид ($n=669$). Больные были сопоставимы по сравниваемым параметрам. В обеих группах отмечена высокая частота лимфаденопатии: 524/664 (78,9 %) и 524/669 (78,3 %) соответственно. Около половины пациентов в каждой группе имели повышение количества лейкоцитов. Области кожного поражения $> 300\text{ см}^2$ наблюдались у 228/664 (34,3 %) пациентов, получавших тедизолид, и у 220/669 (32,9 %) пациентов, получавших линезолид. У части пациентов обеих групп наблюдалась лихорадка, незрелые нейтрофилы в общем анализе крови и признаки ССВР. Клинический ответ в ранних и посттерапевтических точках оценивали в зависимости от степени тяжести заболевания. Ранние показатели клинического эффекта были одинаковыми в обеих группах по всем сравниваемым параметрам. Кроме того, при оценке групп пациентов, выделенных в зависимости от степени тяжести течения инфекции, достоверных различий выявлено не было.

Заключение

Таким образом, тедизолид и линезолид оказались равно эффективными в отношении *VRE* и *MRSA in vitro*, хотя в постмаркетинговых исследованиях предпочтение было отдано тедизолиду [13, 14]. Ошибочные выводы были сделаны при сравнении реальных минимальных ингибирующих концентраций (МИК) обоих препаратов в отношении резистентных грамположительных микроорганизмов. Сравнительная оценка МИК должна производиться в соответствии с параметрами, утвержденными EUCAST. В отношении линезолида и тедизолида эти параметры различны. Сравнение было проведено некорректно. Примером неправильной трактовки полученных результатов являются две работы, где представлены результаты по тестированию 196 и 425 штаммов в отношении этих антибиотиков. МИК (90) *MRSA* к тедизолиду составил 0,5–1 мкг/мл, в то время как к линезолиду – 2 мкг/мл. Был сделан вывод в пользу тедизолида, так как его МИК в 2–4 раза была ниже, чем к линезолиду. Однако, согласно данным EUCAST, пограничные МИК для тедизолида составляют 0,5 мкг/мл, а для линезолида – 4 мкг/мл [17]. Это означает, что в приведенных

исследованиях МИК для тедизолида граничила с резистентностью («промежуточная» чувствительность), а в отношении линезолида полученная МИК была в 2 раза ниже пограничной и соответствовала «чувствительной» зоне. В отношении стрептококков: МИК для тедизолида колебалась от 0,03 до 0,25 мкг/мл, для линезолида – от 0,12 до 1 мкг/мл. Сравнение МИК двух препаратов между собой позволило сделать ошибочные выводы о большей активности тедизолида. Однако, согласно данным EUCAST, пограничные МИК составляют для тедизолида 0,5 мкг/мл, а для линезолида ≤ 2 мкг/мл и > 4 мкг/мл (соответственно «чувствительная» и «резистентная» зоны) [17]. Согласно вышеприведенным данным, для стрептококков МИК для обоих препаратов были в 2 раза ниже пограничной чувствительной зоны, т.е. их *in vitro* активность была одинакова, тогда как в другом исследовании МИК для тедизолида была погранична с резистентной и составила 0,5 мкг/мл. Что касается *E. faecalis* и *VRE (E. faecium)* не заявлен как чувствительный к тедизолиду, поэтому сравнения не проводились), то МИК (90) составили 0,5 мкг/мл против 2 мкг/мл соответственно для тедизолида и линезолида. Однако согласно рекомендациям EUCAST, пограничная зона для энтерококков для линезолида составила 4 мкг/мл, что в 2 раза выше полученной исследователями, а в отношении тедизолида МИК вообще пока не определена [17]. Поэтому описание сравнения МИК в отношении всех грамположительных бактерий для тедизолида в 4 раза ниже, чем для линезолида, не имеет никаких оснований, а выводы о больших потенциях тедизолида ошибочны, поскольку пограничные концентрации, рекомендованные EUCAST для обоих препаратов, абсолютно различны. В целом, согласно выводам вышеуказанных работ, клиническая и микробиологическая эффективность тедизолида и линезолида были сравнимы.

Таким образом, анализ сравнительной (ESTABLISH-1 и ESTABLISH-2) эффективности линезолида и тедизолида при инфекциях кожи и мягких тканей показал равную их эффективность при введении линезолида в дозе 600 мг 2 раза в день в течение 10 сут против тедизолида 200 мг 1 раз в день в течение 6 сут. Частота побочных эффектов также была сравнима. В настоящее время нет единого мнения по длительности терапии подобных инфекций. Рекомендации в целом сводятся к 7–14 и более дням (до 6 нед) в зависимости от течения основного заболевания. В проведенных исследованиях нет группы сравнения с 6-дневным лечением линезолидом, хотя бы в качестве промежуточной точки, доказывающей, что 6-дневный режим линезолида уступает таковому при введении тедизолида. Это доказало равнозначность 6- и 10-дневного режима лечения для тедизолида и линезолида соответственно. Эффективности тедизолида в отношении линезолид-резистентных штаммов

также не выявлено. Кроме того, спектр активности линезолида значительно превышает таковой для тедизолида и включает все энтерококки и анаэробные микроорганизмы, а также не только инфекции мягких тканей, но и различные пневмонии (табл. 4). Однако даже 6-дневный режим тедизолида, согласно заявленным российским ценам, в 2–3 раза превышает 10-дневный курс лечения оригинальным линезолидом (а в настоящее время доступны и более дешевые генерики) [13, 14, 16].

Выводы

Исходя из вышеизложенного, тедизолид уступает линезолиду не только по спектру антимикробного

действия и по показаниям к применению, которые ограничиваются только инфекциями кожи и мягких тканей, но и оказывается препаратом крайне невыгодным в финансовом отношении и не имеющим никаких преимуществ перед линезолидом. Таким образом, анализ известных к настоящему времени исследований позволяет считать линезолид препаратом выбора среди оксазолиденонов для лечения резистентных грамположительных инфекций, что подтверждается также более широким спектром его антимикробной активности, более широкими клиническими показаниями и меньшими финансовыми затратами.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М., 2015. 109. [Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. Moscow, 2015. 109. (in Russian)].
2. Petukhova I., Victoria A., Dmitrieva N., Grigoryevskaya Z. Strategy for treatment of nosocomial infections, caused by Enterococcus spp. (*Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis*) in cancer patients. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2018. E. 0006.
3. Агинова В.В. Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных *Enterococcus* spp. (*E. faecium*, *E. faecalis*) у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2017; 7(3-S1): 209–210. [Aginova V.V. The strategy of treatment of nosocomial infections caused by *Enterococcus* spp. (*E. faecium*, *E. faecalis*) in cancer patients. Malignant tumors. 2017; 7 (3-S1): 209–210. (in Russian)].
4. Агинова В.В., Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С., Терещенко И.В., Ключникова И.А. Рациональные подходы к терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, у онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 12–17. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-12-17. [Aginova V.V., Dmitrieva N.V., Grigoryevskaya Z.V., Petukhova I.N., Bagirova N.S., Tereshchenko I.V., Klyuchnikova I.A. Rational approaches to the therapy of nosocomial infections caused by gram-positive microorganisms in cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (5): 12–17. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-12-17. (in Russian)].
5. Терещенко И.В. Лечение нозокомиальных инфекций, вызванных метициллин-резистентными золотистыми стафилококками (MRSA) у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2017; 7 (3-S1): 210–211. [Tereshchenko I.V. Treatment of nosocomial infections caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) in cancer patients. Malignant tumors. 2017; 7 (3-S1): 210–211. (in Russian)].
6. Dmitrieva N., Petukhova I., Sydorenko S., Gostev V. Resistance to linezolid of *Staphylococcus* spp. strains, isolated from blood of cancer patients. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 2018. P/E 1827.
7. Wilcox M.H., Dmitrieva N., Gales A.C., Petukhova I., Al-Obeid S., Rossi F., MBlondeau J. Susceptibility testing and reporting of new antibiotics with a focus on tedizolid: an international working group report. Future Microbiol. 2017 Dec; 12: 1523–1532. doi: 10.2217/fmb-2017-0106.
8. Flanagan S., Bartizal K., Minassian S.L., Fang E., Prokocimer P. In Vitro, In Vivo, and Clinical Studies of Tedizolid To Assess the Potential for Peripheral or Central Monoamine Oxidase Interactions. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jul; 57 (7): 3060–6. doi: 10.1128/AAC.00431-13.
9. Shaw K.J., Poppe S., Schaadt R., Brown-Driver V., Finn J., Pillar C.M., Shinabarger D., Zurenko G. In Vitro Activity of TR-700, the Antibacterial Moiety of the Prodrug TR-701, against Linezolid-Resistant Strains. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Dec; 52 (12): 4442–7. doi: 10.1128/AAC.00859-08.
10. Prokocimer P., Bien P., Deanda C., Pillar C.M., Bartizal K. In Vitro Activity and Microbiological Efficacy of Tedizolid (TR-700) against Gram-Positive Clinical Isolates from a Phase 2 Study of Oral Tedizolid Phosphate (TR-701) in Patients with Complicated Skin and Skin Structure. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Sep; 56 (9): 4608–13. doi: 10.1128/AAC.00458-12.
11. Shorr A.F., Lodise T.P., Corey G.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 Agents Chemother. 2015 Feb; 59 (2): 864–71. doi: 10.1128/AAC.03688-14.
12. Sandison T., De Anda C., Fang E., Das A.F., Prokocimer P. Clinical Response of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections by Severity Measure Using a Pooled Analysis from Two Phase 3 Double-Blind Trials. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Apr 24; 61 (5). pii: e02687–16. doi: 10.1128/AAC.02687-16.
13. Prokocimer P., Bien P., De Anda C., Pillar C.M., Bartizal K. In vitro activity and microbiological efficacy of tedizolid (TR-700) against Gram-positive clinical isolates from a phase 2 study of oral tedizolid phosphate (TR-701) in patients with complicated skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Sep; 56 (9): 4608–13. doi: 10.1128/AAC.00458-12.
14. Chen K.H., Huang Y.T., Liao C.H., Sheng W.H., Hsueh P.R. In Vitro Activities of Tedizolid and Linezolid against Gram-Positive Cocci Associated with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections and Pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Oct; 59 (10): 6262–5. doi: 10.1128/AAC.00390-15.
15. Реестр лекарственных средств России [Интернет]. URL: <https://www.rlsnet.ru> (дата обращения: 30.05.2018). [The register of medicines of Russia [Internet]. URL: <https://www.rlsnet.ru> (cited: May 30.05.2018)].
16. Справочная по наличию лекарств [Интернет]. URL: <https://www.medlux.ru> (дата обращения: 30.05.2018). [Background on the availability of drugs [Internet]. URL: <https://www.medlux.ru> (cited: 30.05.2018). (in Russian)].
17. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing- EUCAST 2018 [Internet]. URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints (cited 30.05.2018).

Поступила/Received 31.05.18
Принята в печать/Accepted 4.07.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. SPIN-код: 4727-2018. Author ID (РИНЦ): 243733. Author ID (SCOPUS): 56338598600.

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: irinapet@list.ru. SPIN-код: 1265-2875. Author ID (РИНЦ): 710090. Author ID (SCOPUS): 6701329760.

Григорьевская Злата Валерьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: zlatadoc@list.ru. SPIN-код: 4416-5191. Author ID (РИНЦ): 710236. Author ID (SCOPUS): 57200538935.

Багирова Наталья Сергеевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: nbagirova@mail.ru. SPIN-код: 1991-2017. Author ID (РИНЦ): 266234. Author ID (SCOPUS): 6603332319.

Терещенко Инна Васильевна, доктор медицинских наук, научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: in.ter68@inbox.ru. SPIN-код: 3185-9586. Author ID (РИНЦ): 929834. Author ID (SCOPUS): 57193277015.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Natalia V. Dmitrieva, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru. Author ID (SCOPUS): 56338598600.

Irina N. Petukhova, MD, DSc, Leading Research Scientist, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: irinapet@list.ru. Author ID (SCOPUS): 6701329760.

Zlata V. Grigorievskaya, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: zlatadoc@list.ru. Author ID (SCOPUS): 57200538935.

Natalia S. Bagirova, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia). Author ID (SCOPUS): 6603332319.

Inna V. Tereshchenko, DSc, Research fellow, Laboratory of Microbiological Diagnostics and Management of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: in.ter68@inbox.ru. Author ID (SCOPUS): 57193277015.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.