

Linezolid i jego analogi – perspektywy i ograniczenia terapii

Linezolid and its analogs – prospects and limitations of therapy

Szymon Tomczak, Katarzyna Dettlaff, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Pochodne oksazolidynonu to nowa grupa chemioterapeutyków, która jest szczególnie skuteczna w walce z bakteriami Gram dodatnimi, w tym także ze szczepami opornymi: MRSA, VRSA, VRE. Pierwszym lekiem z tej grupy jest linezolid wprowadzony do leczenia w roku 2000. Mechanizm działania chemioterapeutyków pochodnych oksazolidynonu związany jest z wczesną fazą procesu biosyntezy białka, przez co leki te nie wykazują oporności krzyżowej z innymi antybiotykami. Analogi linezolidu: sutezolid, radezolid, tedizolid i inne są przedmiotem badań klinicznych prowadzonych za całym światem. Częściowo opublikowane wyniki tych badań pozwalają na przypuszczenie, że pochodne oksazolidynonu będą bardzo skutecznymi i bezpiecznymi lekami, które znajdą zastosowanie w terapii ciężkich zapaleń płuc, lekoopornej gruźlicy oraz ostrych bakteryjnych zapaleń skóry i tkanek miękkich. (*Farm Współ 2015; 8: 227-234*)

Słowa kluczowe: pochodne oksazolidynonu, linezolid, mechanizm działania, zastosowanie w terapii

Summary

Oxazolidinone derivatives form a new group of chemotherapeutics that are particularly effective against Gram-positive bacteria, including such resistant strains as MRSA, VRSA, and VRE. The first of them, linezolid, was introduced into therapy in 2000. The action mechanism of oxazolidinone derivatives involves blocking the early stage of protein biosynthesis, which results in the lack of cross resistance to other antibiotics. At present linezolid analogs (sutezolid, radezolid, tedizolid and others) are in clinical trials around the world. Reports that have been presented so far indicate that oxazolidinone derivatives will be very effective and safe drugs for the treatment of severe pneumonia, drug-resistant tuberculosis and acute bacterial skin and soft tissue inflammation. (*Farm Współ 2015; 8: 227-234*)

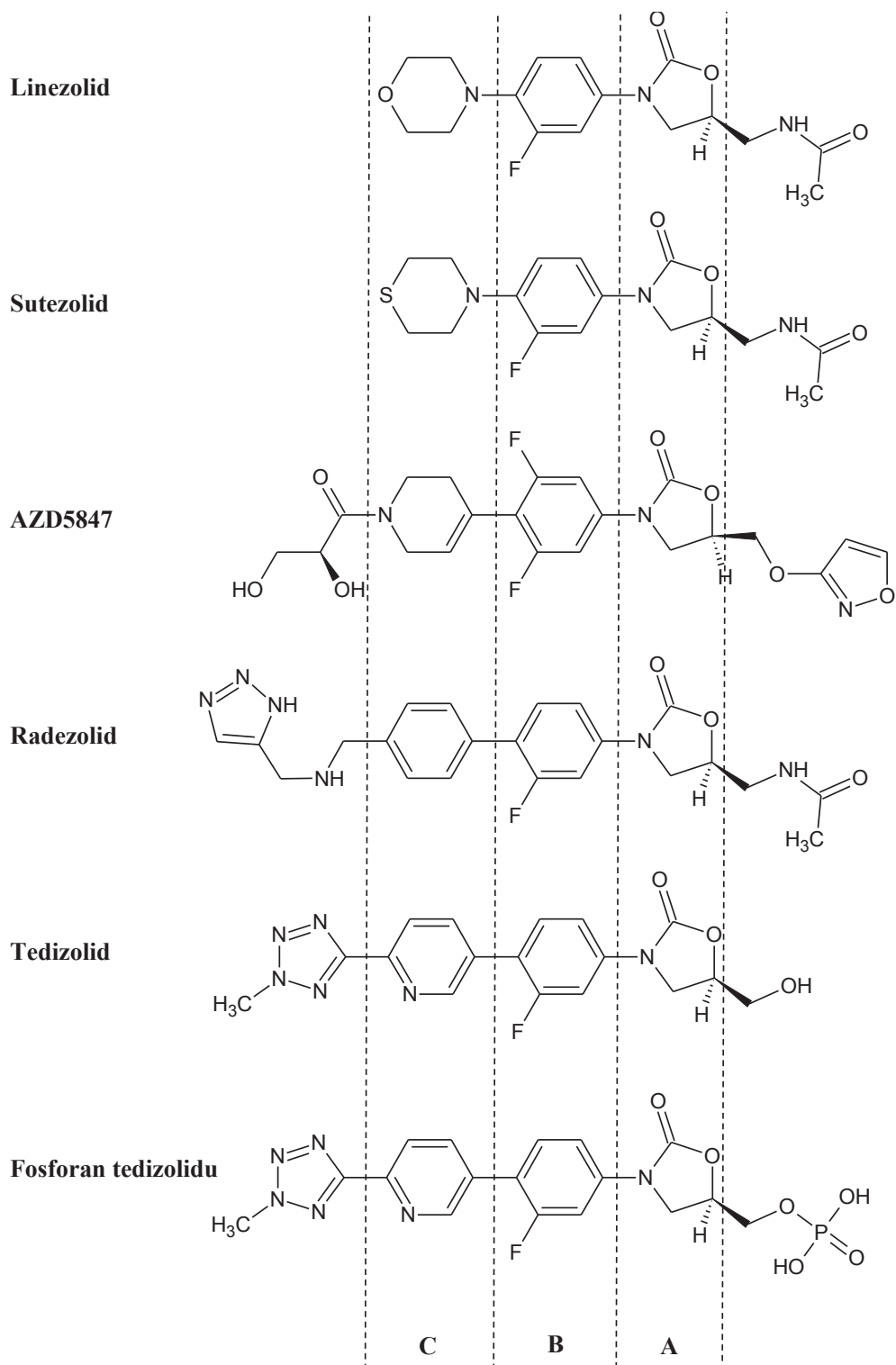
Keywords: oxazolidinone derivatives, linezolid, mechanism of action, application

Wstęp

Wiek XX zwany jest złotym wiekiem antybiotyków, ponieważ wtedy ta grupa leków rozwinęła się najszybciej, powstawały kolejne pochodne i nowe grupy charakteryzujące się innym spektrum działania. Wraz z szerokim stosowaniem antybiotykoterapii, pojawiał się nowy problem, jakim było nabycie oporności przez drobnoustroje na antybiotyki. Powstały szczepy, które stanowią duże wyzwanie dla leczenia szpitalnego, jak MRSA (ang. *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus - Gronkowiec złocisty oporny na metycylinę*),

VRSA (ang. *Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus - Gronkowiec złocisty oporny na wankomycynę*), czy VRE (ang. *Vancomycin-Resistant Enterococcus - Enterokoki odporne na wankomycynę*) [1].

Badania nad pochodnymi oksazolidynonu zapoczątkowali naukowcy z E.I. du Pont De Nemours and Company w latach 70. XX wieku, jednakże w badaniach na zwierzętach opatentowane przez nich związki okazały się zbyt toksyczne [2,3]. Na początku lat 90. XX wieku naukowcy z firmy Upjohn zajęli się badaniem 3 podklas analogów oksazolidynonu: zawierających



Rycina 1. Budowa chemiczna antybiotyków pochodnych oksazolidynonu [3,4]
 Figure 1. Chemical structure of oxazolidinone antibiotics [3,4]

układ fenylpiperazyny, indolu oraz fenyltroponu [3]. Stwierdzili, że pochodne indolowe miały dobry profil bezpieczeństwa, ale niższą, niż pożądaną aktywność przeciwbakteryjną. Analogi fenyltroponu wykazywały słabą rozpuszczalność w wodzie, a pochodne fenylpiperazynowe wykazywały najlepsze parametry fizyczne i farmakologiczne. Kolejnym krokiem były syntezy pochodnych z monofluorowym pierścieniem fenylowym, w ten sposób powstał eperezolid. Później zbadano pochodne zawierające inne układy heterocykliczne, gdy zamiast grupy piperazynowej wprowadzono tiomorfolinę i morfolinę powstał sutezolid i linezolid – rycina 1 [3,4].

W pierwszym etapie badań klinicznych eperezolid i linezolid wykazywały podobne właściwości przeciwbakteryjne i profil bezpieczeństwa, jednakże korzystniejsza farmakokinetyka linezolidu przesądziła o tym, że ten związek wybrano do dalszych badań i w roku 2000 stał się pierwszym antybiotykiem oksazolidonowym wprowadzonym do leczenia [2,5].

Mechanizm działania

Linezolid to chemicznie (*S*)-*N*-({3-[3-fluoro-4-(morfolin-4-ylo)fenylo]-2-okso-1,3-oksazolidyn-5-ylo)metylo)acetamid, czyli zawiera:

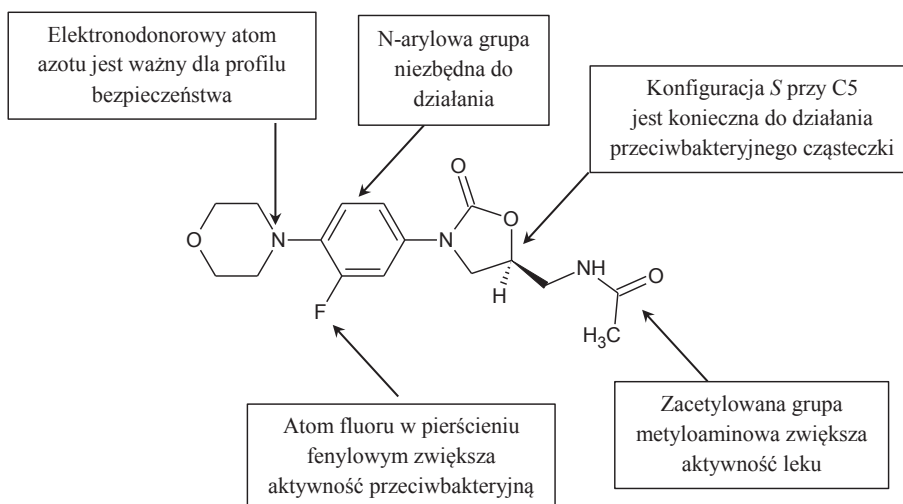
- układ 2-okso-1,3-oksazolidynonu (pierścień A)

podstawiony w pozycji 5 grupą metyloaminoacetylową, podstawnik ten jest w konfiguracji *S*.

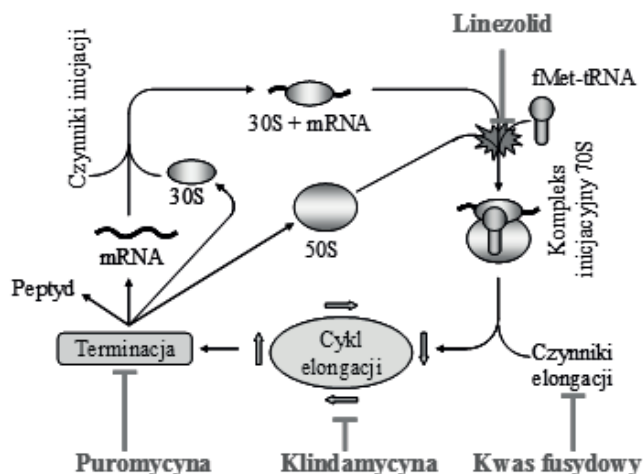
- oksazolidynon połączony z pierścieniem monofluorofenylowym wiązaniem C-N (pierścień B)
- w pozycji para względem oksazolidynonu pierścień fenylowy podstawiony jest morfoliną (pierścień C) [3,4].

Rycina 2. podsumowuje obecny stan wiedzy na temat zależności elementów budowy chemicznej antybiotyków pochodnych oksazolidynonu a ich działaniem [3,5].

Linezolid należy do grupy chemioterapeutyków, których punktem uchwytu działania jest synteza białek. W leczeniu stosowane są następujące antybiotyki, których mechanizm działania polega na hamowaniu biosyntezy białek: antybiotyki aminoglikozydowe, tetracykliny, chloramfenikol, makrolidy i linkozamidy. I tak np. aminoglikozydy i tetracykliny wiążą się z podjednostką 30S rybosomu (16S-rRNA). Streptomycyna działa destrukcyjnie na kompleks rybosomu i mRNA, powodując przerwanie translacji. Chloramfenikol działa na dwie fazy biosyntezy białek, gdyż oprócz wiązania się z podjednostką 50S rybosomu, blokując wiązanie się aminoacylo-tRNA z rybosomem, wpływa także na uwalnianie oligopeptydylo-tRNA z rybosomów, co powoduje zakłócenie translacji [7]. Makrolidy i linkozamidy łączą się z kwa-



Rycina 2. Elementy budowy linezolidu wpływające na działanie farmakologiczne [3,5,6]
Figure 2. Structural elements of linezolid affecting the pharmacological activity [3,5,6]



Rycina 3. Mechanizm działania linezolidu [6,7]
 Figure 3. The mechanism of linezolid action [6,7]

sem 23-rRNA podjednostek 50S rybosomów. Linezolid i inne pochodne oksazolidynonu wpływają na bardzo wczesną fazę syntezy białek, gdyż wiążą się z miejscem donorowym 23S podjednostki 50S rybosomu w bezpośrednim sąsiedztwie centrum transferazy peptydylowej i w ten sposób uniemożliwiają połączenie podjednostek 30S i 50S i powstanie kompleksu inicjującego tRNA^{fMet}-mRNA-70S, który ma podstawowe znaczenie w procesie translacji. Na rycinie 3. przedstawiono schemat działania linezolidu [2,6-9].

Linezolid nie wpływa na aktywność peptydylo-transferazy oraz wydłużanie łańcucha białek. Z uwagi na fakt, że miejsce działania linezolidu różni się od miejsca działania innych antybiotyków hamujących biosyntezę białek, unika się oporności krzyżowej linezolidu z innymi antybiotykami [6-9].

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Linezolid, tak jak cała grupa oksazolidynonów, wykazuje głównie działanie bakteriostatyczne przeciwko antybiotykowrażliwym jak i opornym szczepom bakterii Gram-dodatnich [10,11]. Wskazaniem do zastosowania linezolidu według FDA jest leczeniu zakażeń wywołanych przez odporne na wankomycynę *Enterococcus faecium* (VRE), w tym przypadki z równoczesną bakteriecią, szpitalne zapalenie płuc spowodowane przez *Staphylococcus aureus* (szczepy MRSA i MSSA - ang. Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* - Gronkowiec złocisty wrażliwy na metycylinę) lub *Streptococcus pneumoniae* (tylko szczepy wrażliwe

na penicylinę), infekcje skóry i tkanek miękkich spowodowane przez *Staphylococcus aureus* (MRSA i MSSA), *Streptococcus pyogenes*, lub *Streptococcus agalactiae*, a także leczenie pozaszpitalnego zapalenia płuc spowodowane przez *Streptococcus pneumoniae* (tylko szczepy wrażliwe na penicylinę), w tym przypadki z równoczesną bakteriecią, lub *Staphylococcus aureus* (tylko szczepy wrażliwe na metycylinę) [11]. Linezolid wykazuje także aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii beztlenowych tj. *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum* oraz *Flavobacterium meningosepticum*, drobnoustrojów nietypowych, tj. *Chlamydia* i *Mycoplasma*, a także wobec Gram-ujemnych pałeczek [12]. W badaniach *in vitro* linezolid wykazuje bakteriostatyczną skuteczność względem *Mycobacterium tuberculosis*, włączając szczepy MDR (ang. MultiDrug-Resistant - wielolekooporne) oraz XDR (ang. Extensively Drug Resistant - szczególnie lekooporne), dla których wartość MIC wynosi poniżej 1 µg/ml [12]. Linezolid został zaliczony w zaleceniach WHO do grupy 5 leków przeciwprątkowych drugiej linii, z klofazyminą, amoksyicyliną z kwasem klawulanowym, tioacetazonem, imipenemem z cilasyną i klarytromycyną [6,13].

Oksazolidynony nie są aktywne (MIC₉₀ > 64 µg/ml) wobec *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* i *Acinetobacter spp.* [1,2,10,14]. Zakres działania przeciwbakteryjnego linezolidu wyrażony jako MIC₉₀ zestawiono w tabeli I.

Tabela I. Aktywność linezolidu w badaniach in vitro [1,16,17]

Table I. The activity of linezolid in vitro [1,16,17]

Nazwa mikroorganizmu	MIC90 [µg/ml]	Nazwa mikroorganizmu	MIC90 [µg/ml]
<i>Bacillus cereus</i>	1	<i>Moraxella catarrhalis</i>	4
<i>Bacteroides fragilis</i>	4->16	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	16
<i>Clostridium difficile</i>	>16	<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2
<i>Clostridium spp.</i> (z wyłączeniem <i>Clostridium difficile</i>)	2	<i>Prevotella spp.</i>	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	0,5-2	<i>Staphylococcus aureus</i> (oporny na metycylinę)	4
<i>Enterococcus faecalis</i> (wrażliwy na wankomycynę)	1-4	<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę)	4
<i>Enterococcus faecalis</i> (oporny na wankomycynę)	4	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (oporny na metycylinę)	2
<i>Enterococcus faecium</i> (wrażliwy na wankomycynę)	2	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (wrażliwy na metycylinę)	2
<i>Enterococcus faecium</i> (oporny na wankomycynę fenotyp VanA)	4	<i>Streptococcus agalactiae</i>	2
<i>Enterococcus faecium</i> (oporny na wankomycynę fenotyp VanB)	4	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oporny na penicylinę)	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	16	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (wrażliwy na penicylinę)	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	2	<i>Streptococcus pyogenes</i>	2-4

W 2001 roku, rok po wprowadzeniu linezolidu do leczenia, zostały zidentyfikowane pierwsze szczepy *Staphylococcus aureus* odporne na ten lek [18]. Niepokojące są także doniesienia o wyizolowaniu szczepów MRSA i enterokoków opornych na linezolid. Wykazano, że mechanizm powstawania oporności związany jest z mutacją chromosomalnych genów kodujących podjednostki 23S rRNA [1,3]. Najczęściej występującą mutacją wśród szczepów klinicznych opornych na linezolid jest transwersja guaniny 2576 w tyminę [1], opisano także mutację polegającą na zastąpieniu tyminy 2500 adeniną [19].

Postacie leku i farmakokinetyka

Linezolid jest stosowany w trzech postaciach farmaceutycznych: tabletek 600 mg, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej o stężeniu 20 mg/ml oraz roztworu do wlewu dożylnego 2 mg/ml o pojemności 300 ml, czyli zawierającego 600 mg linezolidu oraz glukozę (45,7 mg/ml) i sól (0,38 mg/ml). Roztwór ten wykazuje zgodność z 5% roztworem glukozy, 0,9% roztworem chlorku sodu oraz roztworem Ringera do infuzji. Wlew dożylny powinien być podawany 30 do 120 min, dwa razy na dobę [1,20,21].

Dostępność biologiczna linezolidu po podaniu doustnym wynosi około 100%, dlatego można dokonać zamiany na postać doustną bez konieczności modyfikowania dawki. Zwykle stosowany okres leczenia wynosi 10-14 dni, a maksymalny czas leczenia to 28 dni. Roztworu do infuzji z linezolidem nie należy dodawać do roztworu innych leków. Jest on niezgodny fizycznie z amfoterycyną B, chlorowodorkiem chlorpromazyny, diazepamem, laktobionanem erytromycyny, solą sodową fenytoiny i sulfometoksazolem z trimetoprimem oraz niezgodny chemicznie z solą sodową ceftriaksonu [22].

Nie ma także konieczności zmiany dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością wątroby oraz z niewydolnością nerek, a w przypadku pacjentów dializowanych, lek należy podawać po dializie [20,21].

Wykazano, że jest on dobrze tolerowany a jego skuteczność działania jest porównywalna z wankomycyną w infekcjach spowodowanych przez bakterie Gram-dodatnie u noworodków [21-24].

Parametry farmakokinetyczne [20,21,25,26]:

- Wchłanianie: po podaniu doustnym około 100%, przy czym pokarm nie wpływa na wchłanianie leku z postaci doustnej

- Objętość dystrybucji u zdrowych ochotników, w stanie stacjonarnym wynosiła 30-50 litrów dla płuc, tkanek miękkich, ośrodkowego układu nerwowego, kości i tkanki łącznej i oka, co świadczy o dużej dystrybucji do tych tkanek i narządów [20,21]
- Metabolizm polega na utlenieniu pierścienia morfolinowego linezolidu i prowadzi do powstania dwóch głównych metabolitów, nieaktywnych farmakologicznie: hydroksyetyloglicyny (PNU-142586) i kwasu aminoetoksyoctowego (PNU-142300), które w wyniku dalszych przemian mogą ulegać przemianie do związków o budowie laktonowej lub laktamowej [20,25,26]
- Linezolid wydalany jest z moczem w postaci hydroksyetyloglicyny (40% dawki), leku macierzystego (30% dawki) i kwasu aminoetoksyoctowego (10% dawki) oraz z kałem (hydroksyetyloglicyna - 6% dawki i kwas aminoetoksyoctowy - 3% dawki) [20,26].

Ograniczenia stosowania

Linezolid wykazuje podobieństwo strukturalne do toloksatonu, selektywnego inhibitora MAO, który jest stosowany w leczeniu zespołów depresyjnych, głównie reaktywnych, z zahamowaniem psychomotorycznym [22]. Stwierdzono, że linezolid jest odwracalnym, nie-selektywnym inhibitorem MAO i dlatego nie należy go stosować równocześnie z I-MAO typu A i B, jak również w czasie dwóch tygodni od zakończenia ich podawania. Jednakże linezolid w dawkach stosowanych w leczeniu zakażeń nie wykazuje działania przeciwdepresyjnego.

Stosowanie linezolidu jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących następujące grupy leków:

- leki przeciwdepresyjne – inhibitory wychwytu zwrotnego 5-HT oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne
- agoniści receptorów 5-HT₁ (tryptany)
- leki o bezpośrednim działaniu sympatomimetycznym
- aminy presyjne – adrenalina, noradrenalina
- leki działające na receptor dopaminergiczny, np. dopamina, dobutamina
- petydyna i buspiron [20,22]

Nie powinien być także stosowany u pacjentów:

- z nadciśnieniem tętniczym, u których nie ma możliwości ścisłej obserwacji oraz kontroli ciśnienia krwi

- z guzem chromochłonnym nadnerczy
- rakowiakiem
- nadczynnością tarczycy, depresją dwubiegunową
- zaburzeniami schizoaktywnymi
- ostrymi stanami dezorientacji [1]

W czasie terapii linezolidem zaleca się także nie-spożywanie pokarmów bogatych w tyraminę [1,27].

Główne działania niepożądane to: nudności, biegunka, zaburzenia smaku, ból głowy oraz kandydozy jamy ustnej i pochwy oraz zakażenia grzybicze [1].

Inne pochodne oksazolidynonu o działaniu przeciwbakteryjnym

Wprowadzenie linezolidu do leczenia nie zakończyło poszukiwań antybiotyków oksazolidynonowych. Szacuje się, że około 30 firm farmaceutycznych na świecie nadal tworzyło pochodne oksazolidynonu w poszukiwaniu nowych leków, a największym wyzwaniem dla badaczy było zmniejszenie mielotoksyczności przy utrzymaniu właściwości przeciwbakteryjnych [3-6,28].

Sutezolid (PNU-100480) jest lekiem w trakcie badań klinicznych. W roku 2014 opublikowano obiecujące wyniki w leczeniu gruźlicy, przy braku poważnych działań niepożądanych, odnotowano tylko przejściowy wzrost ALAT u 14% pacjentów [29]. Wykazano także, że sutezolid nie powoduje oporności krzyżowej z takimi lekami przeciwgruźliczymi jak rifampicyna, izoniazyd, pyrazynamid, i podawanie go w kombinacji z tymi lekami powoduje znaczne skrócenie czasu leczenia [30].

Inne badania oksazolidonów dowiodły porównywalną skuteczność przeciwko *Mycobacterium tuberculosis* linezolidu, sutezolidu i AZD584 (rycina 1), jednakże w modelu mysim gruźlicy utajonej najbardziej skuteczna była terapia łączona sutezolidu z rifampicyną. Dlatego międzynarodowy zespół badaczy ze Szwajcarii, USA i Indii uważa sutezolid za najbardziej obiecujący lek w skojarzonym leczeniu gruźlicy utajonej [31].

W Belgii prowadzone są badania nad nową biarylooksazolidynonową pochodną – radezolidem [32,33]. Stwierdzono, że wykazuje on silniejsze działanie niż linezolid na bakterie *Listeria monocytogenes*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*, w tym odporne na linezolid. Przy podaniu równoważnych stężeń wagowych, radezolid działa około 10 razy silniej, wynika to z jego lepszej kumulacji w komórkach różnego typu [33].

Kolejnym antybiotykiem oksazolidynonowym będącym przedmiotem badań klinicznych już 3 fazy jest fosforan tedizolidu (rycina 1) [34-36]. Forma fosforanu zwiększa rozpuszczalność tedizolidu, a co za tym idzie biodostępność nowej pochodnej. W organizmie prolek uaktywnia się do wolnego tedezolidu przy udziale fosforaz surowicy. Tedizolid charakteryzuje się podobnym działaniem do linezolidu, choć często silniejszym (4-8 razy), przy mniejszej toksyczności [3,34,35]. Wyższą aktywność względem linezolidu tedizolid zawdzięcza układowi pirymidyno-tetrazolowemu, który tworzy dodatkowe wiązania z PTC (centrum peptydylowej transferazy) [36]. Badania farmakokinetyczne wykazały, że tedizolid posiada bardzo korzystne parametry: wysoką (90%) biodostępność przy podaniu doustnym oraz 12 godzinny okres półtrwania, czyli może być dawkowany raz na dobę. Ma także odpowiednią rozpuszczalność, aby być podawany dożylnie [33,34]. Tedizolid jest obecnie w trakcie 3 fazy badań klinicznych (2014-2018) oceniających jego skuteczność w leczeniu wewnątrzszpitalnego zapalenia płuc. Efekty podawania dożylnego 200 mg tedizolidu raz dziennie przez 7 dni są porównywane z podawaniem linezolidu w dawce 600 mg co 12 godzin przez 10 dni kuracji. Badania sponsorowane przez Cubist Pharmaceuticals LLC prowadzone są w 52 ośrodkach w 39 państwach na całym świecie, zakładają udział 300 osób chorych na szpitalne lub respiratorowe zapalenie płuc o domniemanej etiologii zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi [37].

Podsumowanie

Linezolid został wprowadzony 15 lat temu do lecznictwa [3] i stanowi ważną broń przeciwko wielu

szczepom bakterii Gram-dodatnich (*Streptococcus pneumoniae*, MRSA, VRSA, VRE). Stosowany jest głównie w leczeniu ciężkich zakażeń zapaleń płuc, lekoopornej gruźlicy (typu MDR i XRD) oraz ostrych bakteryjnych zakażeń skóry i tkanek miękkich (ang. *Acute bacterial skin and skin structure infections*, ABSSSI). Prowadzone badania modyfikacji cząsteczki linezolidu mają na celu poszerzenie zakresu jego działania, tak aby obejmował również drobnoustroje Gram-ujemne. W tym celu modyfikuje się jego cząsteczkę, zastępując pierścień morfolinowy pierścieniem pirazolowym, imidazolowym, triazolowym czy tetrazolowym [38]. Wstępne doniesienia z badań klinicznych nad kolejnymi pochodnymi z grupy oksazolidynonów pozwalają przypuszczać, że nowe pochodne mogą być skuteczniejsze, mniej szkodliwe i wygodniejsze w dawkowaniu niż linezolid. Jednakże, nawet zakładając optymistyczne zakończenie badań, na wprowadzenie tych leków do lecznictwa musimy jeszcze poczekać kilka lat.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Szymon Tomczak

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań

☎ (+48 61) 854 66 46

✉ tomczak.szym@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Michalska K, Tyski S. Oksazolidynony - nowa grupa chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych. *Zakażenia* 2006;1:24-28.
2. Diekema DI, Jones RN. Oxazolidinones: a review. *Drugs* 2000;59(1):7-16.
3. Shaw KJ, Barbachyn MR. The oxazolidinones: past, present, and future. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1241:48-70.
4. Michalska K, Karpiuk I, Król M i wsp. Recent development of potent analogues of oxazolidinone antibacterial agents. *Bioorg Med Chem*. 2013;21(3):577-91.
5. Yu D, Huiyuan G. Synthesis and antibacterial activity of linezolid analogues. *Bioorg Med Chem Lett*. 2002;12(6):857-9.
6. Barbachyn MR, Ford CW. Oxazolidinone structure-activity relationships leading to linezolid. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2003; 42:2010-23.
7. Wilson DN, Schlutzen F, Harms JM i wsp. The oxazolidinone antibiotics perturb the ribosomal peptidyl-transferase center and effect tRNA positioning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(36):13339-44
8. Locke JB, Finn J, Hilgers M i wsp. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the cfr methyltransferase gene or ribosomal mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):5337-43

9. McKee EE, Ferguson M, Bentley AT i wsp. Inhibition of mammalian mitochondrial protein synthesis by oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2042-9.
10. Weigelt J, Itani K, Stevens D i wsp. Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(6):2260-6.
11. Ament PW, Jamshed N, Horne JP. Linezolid: its role in the treatment of gram-positive, drug-resistant bacterial infections. *Am Fam Physician.* 2002;65(4):663-70.
12. Stevens DL, Dotter B, Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2(1):51-9.
13. Lee M, Lee J, Carroll MW i wsp. Linezolid for Treatment of Chronic Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012;367(16):1508-18.
14. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. Geneva: World Health Organization; 2011.
15. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs.* 2001;61(4):525-51.
16. Zurenko GE, Yagi BH. In vitro activity of linezolid and eperzolid, two novel oxazolidinone antimicrobial agents, against anaerobic bacteria. *Anaerobe.* 1997;3(5):301-6.
17. Jones RN, Johnson DM, Erwin ME. In vitro antimicrobial activities and spectra of U-100592 and U-100766, two novel fluorinated oxazolidinones. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(3):720-6.
18. Tsiodras S, Gold HS, Sakoulas G i wsp. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358(9277):207-8.
19. Meka VG, Pillai SK, Sakoulas G i wsp. Linezolid resistance in sequential *Staphylococcus aureus* isolates associated with a T2500A mutation in the 23S rRNA gene and loss of a single copy of rRNA. *J Infect Dis.* 2004;190(2):311-7.
20. Cios A, Kuś K. Farmakokinetyka linezolidu – antybiotyku stosowanego w leczeniu zakażeń wywołanych bakteriami Gram-dodatnimi. *Farm Pol.* 2011;67(8):513-22.
21. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. *Antimicrob Chemother.* 2011;66(4):7-15.
22. Lawrence KR, Adra M, Gillman PK. Serotonin toxicity associated with the use of linezolid: a review of postmarketing data. *Clin Infect Dis.* 2006;42(11):1578-83.
23. Deville JG, Adler S, Azimi PH i wsp. Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:158-63.
24. Deville JG, Adler S, Azimi PH i wsp. Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(9):158-63.
25. Plock N, Buerger C, Joukhadar C i wsp. Does linezolid inhibit its own metabolism? Population pharmacokinetics as a tool to explain the observed nonlinearity in both healthy volunteers and septic patients. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(10):1816-23.
26. Lovering AM, Le Floch R, Hovsepian L i wsp. Pharmacokinetic evaluation of linezolid in patients with major thermal injuries. *Antimicrob Chemother.* 2009;63(3):553-9.
27. Rumore MM, Roth M, Orfanos A. Dietary tyramine restriction for hospitalized patients on linezolid: an update. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(3):265-9.
28. Brickner SJ, Hutchinson DK, Barbachyn MR i wsp. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *J Med Chem.* 1996;39(3):673-9.
29. Wallis RS, Dawson R, Friedrich SO i wsp. Mycobactericidal activity of sutezolid (PNU-100480) in sputum (EBA) and blood (WBA) of patients with pulmonary tuberculosis *PLoS One.* 2014.
30. Williams KN, Brickner SJ, Stover CK i wsp. Addition of PNU-100480 to first-line drugs shortens the time needed to cure murine tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(4):371-6.
31. Zhang M, Sala C, Dhar N i wsp. In vitro and in vivo activities of three oxazolidinones against nonreplicating mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(6):3217-23.
32. Lemaire S, Kosowska-Shick K, Appelbaum PC i wsp. Cellular pharmacodynamics of the novel biaryloxazolidinone radezolid: studies with infected phagocytic and nonphagocytic cells, using *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes*, and *Legionella pneumophila*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2549-59.
33. Lemaire S, Tulkens PM, Van Bambeke F. Cellular pharmacokinetics of the novel biaryloxazolidinone radezolid in phagocytic cells: studies with macrophages and polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(6):2540-8.
34. Moellering RC Jr. Tedizolid: a novel oxazolidinone for Gram-positive infections. *Clin Infect Dis.* 2014;58(1):1-3.
35. Zhanel GG, Love R, Adam H i wsp. Tedizolid: a novel oxazolidinone with potent activity against multidrug-resistant gram-positive pathogens. *Drugs* 2015;75(3):253-70.
36. Burdette SD, Trotman R. Tedizolid: The First Once-Daily Oxazolidinone Class Antibiotic. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1315-21.
37. www.clinicaltrials.gov TR-701 FA vs Linezolid for the Treatment of Nosocomial Pneumonia.
38. Genin MJ, Allwine DA, Anderson DJ i wsp. Substituent effects on the antibacterial activity of nitrogen-carbon-linked (azolyphenyl) oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J Med Chem.* 2000;43(5):953-70.