

Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения

С. К. ЗЫРЯНОВ^{1,2}, И. Н. СЫЧЕВ^{1,3}, Ю. Ш. ГУЩИНА¹

¹ Российский университет дружбы народов, Москва

² Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

³ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

Current Problems of Infections Caused by MRSA and Ways to Address Them

S. K. ZYRYANOV^{1,2}, I. N. SYCHEV^{1,3}, YU. SH. GUSHCHINA¹

¹ RUDN University, Moscow

² City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Health Department, Moscow

³ City Clinical Hospital named after S. S. Yudin of the Moscow City Health Department, Moscow

В последние годы увеличение темпа роста MRSA, как этиологического фактора было зафиксировано во всем мире. Основной проблемой антибиотикорезистентности *Staphylococcus aureus* является устойчивость к бета-лактамам антибиотикам. Ранее MRSA традиционно рассматривался как исключительно нозокомиальный патоген, однако в последние годы стал выделяться у пациентов с внебольничными инфекциями, главным образом кожи и мягких тканей. Доля инфекций, вызванных MRSA, у госпитализированных пациентов неизменно растёт, а наиболее часто используемые в клинической практике антибактериальные препараты с анти-MRSA активностью имеют определённые ограничения к применению, обусловленные профилем безопасности, необходимостью проведения терапевтического лекарственного мониторинга или интенсивного лабораторного контроля во время терапии. Появление нового представителя класса оксазолидинонов — тедизолида — имеет важное значение для терапии инфекций, вызванных MRSA. Тедизолид в 4–32 раза *in vitro* активнее, чем линезолид в отношении стафилококков, энтерококков и стрептококков. Потенциально важным является сохранение *in vitro* чувствительности к тедизолиду многих штаммов, устойчивых к линезолиду. Два исследования 3 фазы у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей показали, что относительно короткий 6-дневный 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 течение 10 дней. В целом число клинических исследований тедизолида пока ограничено, однако имеющиеся данные позволяют рассматривать его как эффективный препарат с благоприятным профилем безопасности, зарегистрированный для лечения осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, в т.ч. вызванных резистентными к другим антибиотикам грамположительными возбудителями.

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

The increase in the growth rate of MRSA as an etiologic factor has been recorded worldwide in recent years. The main problem of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* is its resistance to beta-lactam antibiotics. Previously, MRSA has traditionally been considered as an exclusively nosocomial pathogen, but in recent years it has become prominent in patients with community-acquired infections, mainly of skin and soft tissues. The proportion of infections caused by MRSA in hospitalized patients is steadily increasing, and the antibiotic drugs most often used in clinical practice with anti-MRSA activity have certain usability limitations due to the safety profile, the need for therapeutic drug monitoring or intensive laboratory monitoring during therapy. The appearance of a new representative of oxazolidinone class of antibiotics — tedizolid — is important for the treatment of infections caused by MRSA. Tedizolid is 4–32 times more active against staphylococci, enterococci and streptococci *in vitro* than linezolid. It is potentially important that many strains resistant to linezolid maintain *in vitro* susceptibility to tedizolid. Two Phase 3 studies in patients with acute bacterial skin and soft tissues infections have shown that a relatively short course of therapy with tedizolid at a dose of 200 mg once daily for 6 days is not inferior in effectiveness and safety to the standard long-term linezolid course at a dose of 600 mg 2 times per day for 10 days. In general, the number of clinical studies of tedizolid is limited, but the available data allow to consider it as an effective drug with a favorable safety profile, registered for the treatment of complicated skin and soft tissue infections, including the ones caused by G(+) pathogens resistant to other antibiotics.

Keywords: oxazolidinone, tedizolid, linezolid, skin and soft tissues infections, *Staphylococcus aureus*, MRSA.

Введение

В 1878 г. Робертом Кохом был впервые открыт стафилококк, и с тех пор он является одним из

наиболее часто встречающихся возбудителей инфекций человека. *Staphylococcus aureus* является этиологическим агентом более 100 нозологических форм заболеваний [1].

В России по результатам проведённого исследования «МАРАФОН» доля *S. aureus* в структуре бактериальных возбудителей нозокомиальных ин-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: E-mail: sychevigor@mail.ru

фекций составила 11%. Как этиологический фактор *S.aureus* в структуре возбудителей ИКМТ составил 43,7%, инфекций дыхательных путей — 33,9% и инфекций кровотока — 12,6% [2].

В США на долю всех инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus*, приходится 13% [3].

Первое сообщение о выделении MRSA появилось в 1961 г. Резистентность MRSA обусловлена появлением нового пенициллинсвязывающего белка со сниженным аффинитетом к бета-лактамам, кодируемого геном *tes A*.

В последние годы увеличение темпа роста MRSA как этиологического фактора было зафиксировано во всем мире [4, 5]. В большинстве стран, включая США, страны Латинской Америки, ЮАР, Индию и Китай, среди всех выделенных штаммов *S.aureus*, метициллинорезистентные штаммы составили до 25% [6]. Аналогичная ситуация складывается и в Европе: из всех выделенных штаммов *S.aureus* 18% приходится на MRSA [5]. В России по результатам исследования «МАРАФОН» доля MRSA составила 24,9% [2].

Основной проблемой антибиотикорезистентности *S.aureus* является устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, которая часто характеризуется устойчивостью к другим классам антибактериальных препаратов, в частности к аминогликозидам, макролидам, линкозамидам, фторхинолонам [7].

Ранее MRSA традиционно рассматривался как исключительно нозокомиальный патоген, однако в последние годы стал выделяться у пациентов с внебольничными инфекциями, главным образом кожи и мягких тканей [8–10]. В США частота выделения MRSA среди амбулаторных больных составляет 48%, среди госпитализированных — 60%. По мнению ряда исследователей, одной из причин роста заболеваемости является увеличение частоты назофарингеальной колонизации MRSA, причём свыше 80% вызывающих патологический процесс штаммов ранее персистировали у пациентов в полости носа [11]. Внебольничные штаммы MRSA генетически и фенотипически отличаются от нозокомиальных, имеют особый, IV тип стафилококковой хромосомной кассеты и характеризуются большей чувствительностью к антибиотикам (обычно устойчивы к бета-лактамам при сохранении чувствительности к клиндамицину и фторхинолонам). Кроме того, внебольничные MRSA отличаются высокой вирулентностью за счёт продукции ряда экзотоксинов, в частности лейкоцидина Пантон-Валентайна.

Наиболее характерными инфекциями, вызываемыми внебольничными MRSA, являются тяжёлые и рецидивирующие инфекции мягких тканей. Эти инфекции наиболее часто диагностируются у определённых категорий пациентов (спортсмены, призывники, заключенные, ветеринары, лица, проживающие в домах престарелых, наркоманы, лица без определённого места жительства) [12, 13].

Факторы риска MRSA-инфицирования

По результатам исследования CallejoTorre et al. [14], охватывающего около 70 000 пациентов из 147 отделений интенсивной терапии в Испании, определены следующие факторы риска MRSA-инфицирования:

- предшествующая госпитализация;
- предшествующая антибактериальная терапия;
- внутрисосудистые катетеры;
- назофарингеальное носительство MRSA;
- возраст больше 65 лет;
- хронические заболевания (диабет, сердечно-сосудистые заболевания и хроническая почечная недостаточность);
- иммунодепрессивные состояния.

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ)

Во всем мире наиболее частыми возбудителями осложнённых ИКМТ являются грамположительные кокки, в первую очередь *S.aureus* на его долю приходится до 50% всех выделяемых штаммов [15].

ИКМТ — это одна из актуальных проблем современной медицины. В экономически развитых странах на их долю приходится до 1/3 всех инфекционных заболеваний [16]. Ведущее место среди хирургических инфекций как по частоте развития, так и по возможным осложнениям занимают гнойные заболевания кожи и мягких тканей [17, 18].

В структуре нозокомиальных инфекций частота хирургических инфекций мягких тканей (послеоперационные нагноения, постинъекционные осложнения и т.д.) достигает 36% [19], в России — 24% [20]. ИКМТ занимают третье место по частоте в этиологической структуре сепсиса.

Значимость проблемы хирургических ИКМТ подчеркивается тем фактом, что в структуре первичной обращаемости к общему хирургу их частота достигает 70%. Инфекции кожи и мягких тканей — наиболее частая причина обращения пациентов за хирургической помощью: 10% госпитализаций в Великобритании, в США ИКМТ являются причиной 330 000 госпитализаций в год [16, 19, 20].

В хирургических стационарах России пациенты с ИКМТ составляют 38,67% всех больных гнойно-воспалительными заболеваниями. В поликлиниках по поводу ИКМТ ежегодно лечатся около 2 млн больных [16, 19].

Доля пациентов с заболеваниями данного профиля, находящихся в трудоспособном возрасте

те, составляет 75%. Средние сроки трудопотерь при амбулаторном лечении колеблются от 13,6 до 17,6 сут; при стационарном лечении — от 18,5 до 23,8 сут [21–23].

В последние годы отмечается заметный рост частоты госпитализаций по поводу указанных инфекций, что обусловлено увеличением доли пациентов с осложнённым течением, а также объективными трудностями выбора адекватной эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) [24].

С этиологической точки зрения ИКМТ являются обычно бактериальными и во многих случаях — полимикробными. Бактерии, которые чаще всего участвуют в процессе, — это *S.aureus*, *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pyogenes* и в меньшей степени — стрептококки групп В, С и G), энтеробактерии и анаэробные микроорганизмы (*Bacteroides* группы *fragilis* и *Clostridium* spp.) [21, 25, 26].

В этиологии инфекций кожи и мягких тканей метициллинорезистентные стафилококки играют важную роль. По данным международного исследования SENTRY, среди штаммов *S.aureus*, изолированных в период с 1998 по 2004 г. у больных с инфекцией кожи и мягких тканей, метициллинорезистентные штаммы составили 20–30% в Европе и Латинской Америке и до 35% в Северной Америке [3]. В России при исследовании клинического материала от пациентов с ИКМТ доля штаммов *S.aureus* составила 86,5% (275/318), причём доля MRSA составила критические 60,4% (166/275). При оценке возбудителей из различных отделений стационара были получены ещё более угрожающие данные о том, что в отделениях хирургической инфекции и ожоговых отделениях частота выделения MRSA гораздо выше — 84,9% (101/119) при сходных показателях выделения золотистого стафилококка в качестве возбудителя — 86,9% (119/137) [16].

Стафилококковые пневмонии

Среди пневмоний различной этиологии стафилококковая пневмония занимает особое место. Это обусловлено тяжёлым течением заболевания, резистентностью к проводимой терапии, сложностями дифференциальной диагностики, высокими показателями летальности. Впервые стафилококковая пневмония была описана Chickering и Park в 1919 г. [27].

Одним из важнейших этиологических агентов нозокомиальной пневмонии является *S.aureus*.

Нозокомиальная пневмония (НП) — одна из основных видов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Риск смерти при НП выше, чем при других нозокомиальных инфекциях [28, 29]. На 1000 госпитализаций приходится от 5 до 15 случаев НП, что составляет около 15% всех внутрибольничных инфекций. Она развивается у 0,5–1,7% госпитализированных больных [30–32].

В ОРИТ на долю НП приходится 25% всех инфекционных осложнений, на лечение НП расходуется более половины антимикробных препаратов, назначаемых в этом отделении [33]. Из всех случаев нозокомиальной пневмонии, регистрируемых в стационаре, 70–80% развивается в ОРИТ. Это увеличивает длительность лечения в среднем на неделю и приводит к затратам, превышающим \$40 000 на пациента [34, 35].

НП может вызываться различными возбудителями и иметь полимикробный характер. Нозокомиальная пневмония наиболее часто вызывается аэробными грам(-) микроорганизмами, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. В последнее время отмечается увеличение частоты НП, вызываемых грам(+) бактериями, включая метициллинорезистентные *S.aureus*. По данным Российского исследования «МАРАФОН», в 2013–2014 г. доля *S.aureus* в структуре НП составила 33,9%, а MRSA — 24,9% [2].

В США на долю *S.aureus* в этиологической структуре НП приходится 36,3%, в Европе — 23%, в Латинской Америке — 20,1% [36].

В Европе MRSA в этиологической структуре НП составляет 16% [37].

За последнее время увеличилось число внебольничных пневмоний, вызванных *S.aureus*.

Согласно данным официальной статистики РФ (Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ), в 2012 г. в РФ было зарегистрировано 657643 случая заболевания ВП, что составило 4,59‰; у лиц в возрасте >18 лет заболеваемость составила 3,74‰. Однако эти цифры не отражают истинной заболеваемости ВП в РФ, которая, согласно расчётам, достигает 14–15‰, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн человек.

В США ежегодно регистрируется 5–6 млн случаев ВП, из них около 1 млн человек требуют госпитализации в стационар. По приблизительным подсчётам, на каждые 100 случаев ВП около 20 больных нуждаются в стационарном лечении, из них 10–36% в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Среди госпитализированных больных в Европе и США доля пациентов с ТВП составляет от 6,6 до 16,7%.

Несмотря на успехи, достигнутые в АБТ, респираторной поддержке и терапии сепсиса, летальность среди больных с тяжёлой ВП составляет от 21 до 58%. Согласно данным статистики США, среди всех причин летальности ВП занимает 8-е место, а общая доля смертей от ВП среди всех смертей в 2004 г. составляла 0,3% [38].

Описано более ста микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие), которые при определённых условиях могут являться возбудите-

лями ВП. Однако большинство случаев заболевания ассоциируется с относительно небольшим кругом патогенов. К числу наиболее актуальных «типичных» бактериальных возбудителей тяжёлой ВП относятся *Streptococcus pneumoniae*, энтеробактерии — *K.pneumoniae* и др., *S.aureus*, *Haemophilus influenzae* [38].

В 70—80 гг. XX века *S.aureus* занимал около 1% в этиологической структуре ВП [39].

В настоящее время увеличилось число ВП, вызванных *S.aureus*. Доля *S.aureus*, как этиологического фактора ВП, отличается в разных странах от 1% — в Нидерландах до 11,7% — во Франции. Различается доля *S.aureus* в этиологии ВП у разных групп пациентов: у амбулаторных пациентов — 1,5%, госпитализированных пациентов — 3%, у пациентов, госпитализированных в ОРИТ — 9% [40]. По данным другого Европейского исследования, в этиологической структуре ВП *S.aureus* составляет 16%, а при этом большая часть стафилококков из выделенных изолятов представлена метициллинорезистентными штаммами — 12% [41].

Внебольничные пневмонии, вызванные MRSA, характеризуются неблагоприятным прогнозом и высокими показателями летальности — 35,7% в сравнение с ВП, вызванной *S.pneumoniae* — 9,2% [42].

Инфекции кровотока

С увеличением числа катетеризаций сосудистого русла растёт частота такого осложнения, как катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК). Ежегодно до 500 000 случаев нозокомиальных инфекций кровотока отмечается в США, 250 000 связаны с установкой внутрисосудистого катетера, в том числе 80 000 — в ОРИТ [43, 44]. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока занимают третье место среди всех нозокомиальных инфекций и первое место среди причин бактериемии, составляя около 10% всех инфекций у госпитализированных пациентов, 20% всех нозокомиальных инфекций и до 87% первичных бактериемий [45]. Данная патология ведёт не только к увеличению сроков пребывания в стационаре в среднем на 2—3 нед, но и к повышению стоимости лечения: дополнительные затраты составляют 33000—44000 долл. США [45, 46]. В США смертность от инфекций кровотока составляет 12—25% от всех летальных исходов при нозокомиальных инфекциях [43].

Спектр микроорганизмов, вызывающих инфекции кровотока, зависит от ряда факторов, таких как степень тяжести состояния пациента, тип катетера, профиль отделения, пути инфицирования и т. д.

По данным European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), наиболее часто при инфекции кровотока выделяются коагулазонегативные стафилококки (26—28%) и *S.aureus* (12—

14%). Реже выделяются другие возбудители, такие как *Enterococcus* spp. (6—9%), *Candida* spp. (6—7%), *Pseudomonas* spp. (7—8%), а также представители семейства Enterobacteriaceae (4—6%) [47].

В России, по результатам исследования «МАРАФОН», *S.aureus* в структуре бактериальных возбудителей инфекции кровотока составил 12,6%, а на долю MRSA приходилось — 22,2% [2].

Широкое распространение в стационарах штаммов, устойчивых к метициллину (MRSA), увеличивает частоту неадекватной стартовой антибактериальной терапии стафилококковых инфекций. Инфекции, вызванные MRSA, имеют большое медицинское и социальное значение, так как сопровождаются более высокой летальностью и требуют больших материальных затрат на лечение [48, 49].

В исследовании, проведённом в двух клиниках г. Дарем (штат Северная Каролина), было показано, что при развитии инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, связанных с MRSA, 90-дневная летальность возрастает в 12 раз [50]. По данным того же исследования, послеоперационные инфекционные осложнения, связанные с MRSA, увеличивают пребывание в отделении реанимации и общую длительность госпитализации [50].

В США у пациентов хирургического профиля без инфекционных осложнений средний расход на лечение во время пребывания в стационаре составляет 34 395 долл. США. При развитии инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, связанных с метициллиночувствительным *S.aureus*, средняя стоимость пребывания в стационаре составляет 73 165 долл. США, а при инфекции, вызванной MRSA, средняя стоимость возрастает до 118 415 долл. США [50].

Антибактериальные препараты, обладающие активностью против метициллинорезистентных стафилококков

Высокая актуальность MRSA при инфекциях кожи и мягких тканей подразумевает включение в протоколы лечения антибактериальных препаратов, активных против этих микроорганизмов (даптомицин, цефтаролин, линезолид, ванкомицин, тигециклин, телаванцин, тедизолид), в том числе в качестве средств эмпирической терапии при наличии факторов риска MRSA-инфекций [51—55].

Доля инфекций, вызванных MRSA, у госпитализированных пациентов неизменно растёт, а наиболее часто используемые в клинической практике антибактериальные препараты с анти-MRSA активностью имеют определённые ограничения к применению, обусловленные профи-

лем безопасности, необходимостью проведения терапевтического лекарственного мониторинга или интенсивного лабораторного контроля во время терапии [56, 57].

Ванкомицин

По-прежнему во всем мире ванкомицин остаётся одним из наиболее часто используемых антимикробных препаратов при выделении метициллинорезистентных штаммов стафилококка [61].

Ванкомицин — это природный антибиотик из группы гликопептидов, продуцируемых различными представителями почвенных актиномицетов. Механизм действия ванкомицина связан с нарушением синтеза клеточной стенки бактерий. Он оказывает бактерицидное действие, однако в отношении энтерококков, некоторых стрептококков и КНС действует бактериостатически. До 2000 г. фактически единственной группой антибиотиков, сохранявших высокую активность против полирезистентных грам(+) штаммов были гликопептиды, а точнее их основной представитель — ванкомицин. Однако применение данного препарата имеет целый ряд ограничений. Широкое использование ванкомицина в последние десятилетия сопровождается повышением его минимальной подавляющей концентрации препарата (МПК). В России, по данным исследования «МАРАФОН», для 3,9% MRSA штаммов МПК ванкомицина составила 2 мг/мл [2]. Так, при МПК 0,5 мг/мл клиническая неэффективность ванкомицина составляет 48% и повышается до 90% при МПК >2,0 мг/мл, по данным клинических исследований [59—61]. При МПК 1,5 или 2 мкг/мл обоснованно увеличение суточной дозы до 3—4,5 г (нагрузочная доза 25—30 мг/кг), однако это повышает риск нефротоксичности и требует мониторинга сывороточной концентрации ванкомицина [62, 63].

Фармакокинетические параметры ванкомицина, в частности не очень большой объём распределения (0,2—1,25 л/кг), снижают проникновение препарата в инфицированные ткани лёгких, головного мозга и мозговых оболочек, ограничивают использование его при генерализованных формах инфекции с развитием сепсиса и полиорганной недостаточности [16].

Даптомицин

Даптомицин — первый представитель нового класса циклических липопептидов с быстрым дозозависимым бактерицидным действием на грамположительную микрофлору, включая MRSA и штаммы, резистентные к метициллину, ванкомицину и линезолиду [64].

Даптомицин был получен из *Streptomyces roseosporus* в ходе изучения спектра антимикробной активности веществ, продуцируемых почвенными микроорганизмами [65]. Механизм действия даптомицина является поэтапным процессом. В химиче-

ской структуре даптомицина имеется липидный фрагмент, который в присутствии ионов кальция встраивается в цитоплазматическую мембрану клетки грамположительной бактерии, в результате чего образуется ионпроводящая структура. Это приводит к выходу катионов (в основном ионов калия) из микробной клетки, деполяризации мембраны и, как следствие, ингибированию синтеза макромолекул и быстрой гибели бактерии [66, 67].

Возможность сохранять активность в биоплёнках расширяет возможности применения препарата. Даптомицин способен ингибировать MRSA в биоплёнках после 24 ч экспозиции в отличие от ванкомицина и линезолида [68, 69].

Даптомицин достаточно хорошо переносится: так, из 534 пациентов с осложнёнными инфекциями кожи и мягких тканей, получавших даптомицин в рандомизированных клинических исследованиях, миопатии были зафиксированы только в 0,2% случаев и полностью разрешились после окончания терапии [70].

Высокая бактерицидная активность, сохраняющаяся в биоплёнках, удобный режим дозирования и безопасность позволяют использовать препарат и при осложнённых инфекциях кожи и мягких тканей в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки и при инфекциях кровотока, вызванных *S.aureus*, включая бактериемию и правосторонний эндокардит, в дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки [71, 72].

Цефтаролин

Цефтаролин — новый цефалоспориновый антибиотик, обладающий значимой активностью в отношении многих возбудителей инфекций человека, включая некоторые «проблемные», с точки зрения антибиотикорезистентности, микроорганизмы. Обладает широким спектром действия в отношении энтеробактерий, за исключением штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы, высокой антианаэробной активностью в отношении грамположительных анаэробов. Однако препарат не обладает активностью в отношении *Bacteroides fragilis*, неферментирующих бактерий — *P.aeruginosa* и *Acinetobacter*, а также атипичных микроорганизмов. Главной особенностью препарата, по сравнению с другими бета-лактамами, является активность в отношении метициллинорезистентных штаммов *S.aureus* [76].

Механизм действия, как и у всех цефалоспоринов обусловлен ингибированием биосинтеза клеточной стенки бактерий за счёт связывания с пенициллинсвязывающими белками. Цефтаролин оказывает бактерицидное действие. После парентерального введения пролекарство цефтаролина фосамил претерпевает быстрое превращение в активный цефтаролин под действием фосфатаз крови [74].

Широкая бактерицидная активность, удобный режим дозирования, безопасность и хоро-

шая переносимость, позволяет успешно применять цефтаролин при внебольничной пневмонии, а также при инфекциях кожи и мягких тканей в дозе 600 мг каждые 12 ч. [75]. Цефтаролин — перспективный препарат для эмпирической терапии ИКМТ с высоким риском MRSA — что подтверждено в исследовании CAPTURE — положительный результат в 80% [76]. Основное ограничение эмпирического назначения цефтаролина — это инфекции с высоким риском *P.aeruginosa* в качестве этиологического фактора.

Тигециклин

Тигециклин является представителем нового класса антибиотиков — глицилциклинов. Глицилциклины — полусинтетические АМП, имеющие структурное родство с антибиотиками тетрациклинового ряда, однако способные преодолевать два основных механизма микробной резистентности к тетрациклинам («защиту рибосом» и эффлюкс) [77].

Тигециклин активен в отношении многих грамположительных, включая MRSA, и грамотрицательных микроорганизмов, включая штаммы, обладающие механизмами резистентности к другим классам антибиотиков, за исключением антисинегнойной активности [78].

Тигециклин оказывает бактериостатическое действие, обусловленное подавлением синтеза белка в бактериальной клетке. Тигециклин обратимо связывается с определённым участком 30S-субъединицы рибосом, препятствуя поступлению аминокислот — тРНК в А-участок рибосомы и прекращая, таким образом, присоединение аминокислотных остатков к синтезируемой белковой цепи [79].

По данным клинических исследований, тигециклин демонстрирует высокую эффективность у взрослых пациентов при лечении внебольничных пневмоний, осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, осложнённых интраабдоминальных инфекций, вызванных резистентными грамположительными и грамотрицательными возбудителями [80]. Тигециклин вводится внутривенно однократно 100 мг, затем по 50 мг 2 р/сут. Курс лечения при ОИКМТ и ОИАИ составляет 5—14 дней, при ВП 7—14 дней и, как правило, определяется тяжестью, локализацией инфекции и клиническим ответом пациента на лечение [81].

Телаванцин

Телаванцин является полусинтетическим липогликопептидом — первым представителем нового поколения гликопептидов, в отличие от ванкомицина и тейкопланина — немодифицированных молекул природного происхождения [82].

Телаванцин оказывает быстрый бактерицидный эффект на широкий спектр грам(+) бактерий за счёт двойного механизма действия.

Во-первых, как и ванкомицин, телаванцин ингибирует финальные стадии синтеза клеточной стенки за счёт связывания с D-аланин-D-аланин остатками мономеров пептидогликана, что приводит к нарушению полимеризации и формирования поперечных сшивок между цепями пептидогликана [83].

Во-вторых, в отличие от ванкомицина, телаванцин также нарушает функционирование мембраны бактериальной клетки, приводя к повышению её проницаемости с последующим выходом из бактериальной клетки АТФ и калия, что сопровождается нарушением мембранного потенциала (деполяризацией мембраны) [83].

Подобный комбинированный механизм действия объясняет существенно большую скорость и степень бактерицидности телаванцина по сравнению с ванкомицином, а также активность телаванцина в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину и даптомицину [87].

Телаванцин оказывает быстрый бактерицидный эффект в отношении большинства клинически значимых грам(+) бактерий, включая полирезистентные штаммы, такие как метициллинорезистентные штаммы *S.aureus* (MRSA), штаммы *S.aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA), пенициллинорезистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*. Спектр активности телаванцина включает также другие стрептококки, энтерококки (кроме штаммов с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину), *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp., а также грам(+) анаэробы (актиномицеты, клостридии, *Propionibacterium* spp., лактобактерии) [85, 86].

Высокая клиническая эффективность препарата при лечении больных с осложнённой инфекцией кожи и мягких тканей и нозокомиальной пневмонией (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию) доказана в двух больших рандомизированных слепых исследованиях [87, 88]. Взрослым пациентам телаванцин применяется в дозе 10 мг/кг путём внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 мин каждые 24 ч. У пациентов с нарушением функции почек и при клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин телаванцин вводится в дозе 7,5 мг/кг каждые 24 ч.

Линезолид

Линезолид — первый препарат из группы оксазолидинонов, обладающий высокой активностью на грамположительную микрофлору. Механизм действия линезолида связан с ингибированием синтеза белка в рибосомах бактериальной клетки; действуя на ранние этапы трансляции, необратимо связывается с 30S- и 50S-субъединицей рибосомы, вследствие чего нарушаются процесс образования 70S-комплекса и формирование пептидной цепи.

Обладает активностью в отношении подавляющего большинства как аэробных, так и анаэробных грамположительных микроорганизмов, включая *Staphylococcus* spp. (в том числе MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (в том числе ванкомицинорезистентные штаммы), *S.pneumoniae* (в том числе АПП), *Streptococcus* spp., *Nocardia* spp., *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp. Линезолид не действует на большинство грамотрицательных микроорганизмов, однако проявляет умеренную *in vitro* активность в отношении *M.catarrhalis*, *H.influenzae*, *Legionella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertussis*, *Flavobacterium meningosepticum*, *P.multocida*, а также некоторых грамотрицательных анаэробов (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium nucleatum*) [89].

Препарат обладает достаточно большим объемом распределения — 40—50 л и создаёт высокие концентрации во многих тканях и средах организма. При приёме внутрь быстро и хорошо всасывается, биодоступность составляет около 100%, не зависит от приёма пищи [90].

По данным проведённых исследований, линезолид обладает большей клинической и микробиологической эффективностью по сравнению с ванкомицином при лечении нозокомиальной пневмонии (НП) и ИКМТ, вызванных MRSA [91].

В связи с наличием внутривенной и таблетированной формы возможно проведение ступенчатой терапии и терапии в амбулаторных условиях [92].

Однако использование линезолида имеет ряд ограничений в клинической практике. Важнейшей проблемой является потенциальный риск гематологических побочных эффектов, главным образом тромбоцитопении и анемии, которые наиболее часто развиваются у пациентов с длительностью лечения более 2 недель и/или, если плазменная концентрация превышает 8 мг/л. По этой причине для пациентов, получающих линезолид, будет полезен терапевтический лекарственный мониторинг [93, 94].

Линезолид является слабым обратимым неселективным ингибитором моноаминоксидазы, обладающим способностью к взаимодействию с серотонинергическими веществами, вызывающими серотониновый синдром. В связи с этим линезолид следует использовать с осторожностью в сочетании с препаратами с серотонинергической активностью, например с антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [95].

Тедизолид

Тедизолид — новый представитель класса оксазолидинонов с преимущественной активностью в отношении грамположительных микроорганизмов. Антибактериальное действие тедизо-

лида обусловлено связыванием с V-доменом 23S рРНК, которая является компонентом 50S-субъединицы бактериальной рибосомы, что приводит к ингибированию синтеза белка. Оказывает бактериостатическое действие при клинически значимых концентрациях [96].

Спектр антибактериальной активности

Тедизолид проявляет высокую активность в отношении аэробных грамположительных микроорганизмов. По эффективности тедизолид в 4—32 раза превосходит линезолид в отношении *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. и *Enterococcus* spp. [97—99]. МПК₅₀ и МПК₉₀ (минимальные подавляющие концентрации для 50 и 90% штаммов) тедизолида в отношении *S.aureus* в 4—8 раз ниже, чем соответствующие показатели для линезолида [100]. Тедизолид активен в отношении штаммов, резистентных к линезолиду, а также к ванкомицину и даптомицину [100—102]. В нескольких исследованиях показано, что МПК₅₀ тедизолида в отношении большинства грамположительных микроорганизмов, включая *S.aureus*, составляет 25 мкг/мл [100, 102]. МПК₉₀ препарата одинаков для метициллинчувствительных штаммов *S.aureus* (MSSA — Methicillin-Sensitive *S.aureus*) и MRSA [100].

Тедизолид также продемонстрировал отличную активность *in vitro* в отношении 28 клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* [103]. При этом его МПК (МПК₅₀ и МПК₉₀ — 0,25 мкг/мл) были значительно ниже, чем у линезолида (МПК₅₀ — 0,5 мкг/мл и МПК₉₀ — 1,0 мкг/мл). МПК тедизолида в отношении *Streptococcus agalactiae* и *Streptococcus pyogenes*, выделенных у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей, не превышали 0,25 и 0,12 мкг/мл, соответственно [104], а МПК₉₀ в отношении энтерококков, включая резистентных к ванкомицину (0,5—1,0 мкг/мл), были в 2—4 раза ниже, чем у линезолида [98].

По активности в отношении анаэробных микроорганизмов тедизолид по крайней мере не уступает линезолиду или превосходит его [98]. Его активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов незначительная [105, 106].

Фармакокинетика

Фармакокинетика тедизолида носит линейный характер при введении как однократной, так и многократных доз [104, 107] и сходна при пероральном и внутривенном введении [108]. Фосфат тедизолида — пролекарство, которое превращается в тедизолид под воздействием эндогенных фосфатаз [105].

При введении внутрь препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность препарата при приёме внутрь в дозе 200 мг составила 91%. Максимальная концентрация

(C_{\max}) тедизолида в плазме крови достигается примерно в течение трёх часов после приёма внутрь натошак и составляет 2 мкг/мл. Приём пищи замедляет всасывание тедизолида: C_{\max} достигается через 8 ч, но не изменяет АUC. Период полувыведения — 10,6 ч [109]. При внутривенном введении тедизолид достигает максимальной концентрации в конце первого часа внутривенной инфузии тедизолида фосфата [107, 109]. В крови препарат примерно на 89% связывается с белками плазмы. Его объём распределения превышает таковой у линезолида и составляет приблизительно 70 л. Высокие концентрации тедизолида создаются в жировой ткани и скелетной мускулатуре [110]. В лёгочной ткани концентрация тедизолида выше чем линезолида, относительно плазменных концентраций [111].

После однократного перорального применения тедизолида фосфата натошак выведение в основном осуществлялось через печень, при этом 82% дозы выводится через кишечник, а 18% почками, преимущественно в виде нециркулирующего и микробиологически неактивного конъюгата с сульфатом. Большая часть тедизолида (более 85%) выводится в течение 96 ч. Менее 3% введённой дозы тедизолида фосфата выводится почками и через кишечник в виде неизменённого тедизолида. При 7-дневном пероральном приёме препарата в дозе 200 мг наблюдалась его минимальная (28 %) кумуляция [107, 109]. Фармакокинетика препарата не различалась у взрослых и пожилых лиц [110]. После однократного приёма внутрь 200 мг тедизолида не наблюдалось клинически значимых изменений средних величин C_{\max} и АUC для тедизолида у пациентов с умеренной или тяжёлой печеночной недостаточностью (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) в сравнении со здоровыми испытуемыми из группы контроля. У пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью после однократного внутривенного введения 200 мг тедизолида при расчётной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², C_{\max} существенно не изменялась, а АUC₀ снижа-

лась менее чем на 10% в сравнении со здоровыми испытуемыми из группы контроля. Гемодиализ не приводит к значимому удалению тедизолида из системного кровотока: менее 10% от дозы, введённой внутривенно. У пациентов с почечной недостаточностью или находящихся на гемодиализе коррекции дозы не требуется [112].

Клиническая эффективность препарата доказана в международных рандомизированных исследованиях 3 фазы ESTABLISH-1 и ESTABLISH-2. Шестидневный курс тедизолида по 200 мг 1 р/сут был так же эффективен, как и 10-дневный курс линезолида по 600 мг 2 р/сут при лечении больных с инфекциями кожи и мягких тканей, включая случаи, вызванные MSSA и MRSA. Переносимость обоих препаратов была в целом сопоставимой. Наиболее частым побочным эффектом была тошнота (тедизолид — 8,2%; линезолид — 12,2%; $p=0,02$). По сравнению с линезолидом тедизолид характеризовался статистически значимо более низкой частотой развития тромбоцитопении (тедизолид — 4,9%; линезолид — 10,8%; $p=0,0003$) [113]. Тедизолид в *in vivo* исследованиях не показал клинически значимого серотонинергического эффекта, в связи со слабым ингибированием моноаминоксидазы [114].

Использование тедизолида вместо линезолида при лечении осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными возбудителями, при расчёте на 100 пациентов приводит к экономии бюджета многопрофильного стационара в размере до 429 тыс рублей при равной эффективности лечения. Более короткий шестидневный курс лечения тедизолидом повышает эффективность использования коечного фонда до 8,1% и является предпочтительной альтернативой с фармакоэкономической точки зрения [99].

В целом число клинических исследований тедизолида пока ограничено, однако имеющиеся данные позволяют рассматривать его как эффективный препарат с благоприятным профилем безопасности, зарегистрированный для лечения осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, в т.ч. вызванных резистентными к другим антибиотикам грам(+) возбудителями [115].

ЛИТЕРАТУРА

1. Lowy F.D. *Staphylococcus aureus* infections. N Engl J Med 1998; 339 (8): 520—532.
2. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2013—2014 гг. Клинический журнал антимикробной химиотерапии 2017; 19 (1): 57—62. / Romanov A.V., Dekhnic A.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V. i soavt. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov *Staphylococcus aureus* v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo jepidemiologicheskogo issledovanija MARAFON v 2013—2014 gg. Klinicheskij zhurnal antimikrobnogo khimioter 2017; 19 (1): 57—62. [in Russian]
3. Moet G.J., Jones R.N., Biedenbach D.J. et al. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998—2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 57: 7—13.
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available at <http://www.cdc.gov/drug-resistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>. [Accessed 5 November 2016].
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2014. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>. [Accessed 29 October 2016]
6. The Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (CDDEP). The state of the world's antibiotics 2015. Available at https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf. [Accessed 30 October 2016].
7. Dukic V.M., Lauderdale D.S., Wilder J. et al. Epidemics of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: a meta-analysis. PLoS One 2013; 8: E52722.
8. Li X., Chen Y., Gao W. et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections among inpatients in Southern China from 2008 to 2013. PLoS One 2016; 11: e0149960.

9. *Sader H.S., Mendes R.E., Jones R.N., Flamm R.K.* Antimicrobial susceptibility patterns of community- and hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from United States Hospitals: results from the AWARE Ceftaroline Surveillance Program (2012–2014). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 86: 76–79.
10. *Bassetti M., Righi E., Peghin M. et al.* Is first-line antimicrobial therapy still adequate to treat MRSA in the ICU? A report from a highly endemic country. *Crit Care* 2016; 20: 246.
11. *Sakonlas G., Moelering R.C.* Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 (Suppl 5): S360–367.
12. *Bassetti M., Nicco E., Mikulska M.* Why is community-associated MRSA spreading across the world and how will it change clinical practice? *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34 (Suppl 1): S15–S19.
13. *Shashindran N., Nagasundaram N., Thappa D.M., Sistla S.* Can Panton Valentine Leukocidin gene and clindamycin susceptibility serve as predictors of community origin of MRSA from skin and soft tissue infections? *J Clin Diagn Res* 2016; 10:DC01–DC04.
14. *Callejo-Torre F., Eiros Bouza J.M., Olaechea Astigarraga P. et al.* Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med* 2016; 24: 201–209.
15. *Dryden M.S.* Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 35–44.
16. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда. М.: 2015. / *Khirurgicheskie infekcii kozhi i mjagkikh tkanej. Rossijskie nacional'nye rekomendacii. Pod red. B.R. Gel'fanda. M.: 2015. [in Russian]*
17. *Ерjухин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А.* Хирургические инфекции. СПб.: 2003. / *Erjukhin I.A., Gel'fand B.R., Shljapnikov S.A. Khirurgicheskie infekcii. SPb.: 2003. [in Russian]*
18. *DiNubile M.J., Lipsky B.A.* Complicated infections of skin and skin structure infections: When infection is more than skin deep. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53: 37–50.
19. *Pulgar S., Mehra M., Quintana A. et al.* The epidemiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain, 2008. Abstr. P821.
20. *Kozlov R.S., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. et al.* Etiology of Nosocomial Bacterial Infections in Russia. Rosnet Study Group. Proceedings of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2008 Oct 25–28; Washington, DC, USA; p. 572, abst. K-4108.
21. *Хачатрян Н.Н., Чупалов М.О.* Послеоперационные осложнения: современный взгляд на профилактику и лечение. Хирургическая практика. 2013; 4. / *Khachatryan N.N., Chupalov M.O. Posleoperacionnye oslozhenija: sovremennij vzgljad na profilaktiku i lechenie. Khirurgicheskaja praktika. 2013; 4. [in Russian]*
22. Хирургические инфекции: практическое руководство. Под ред. И.А. Ерjухина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. М.: Литтерра, 2006. / *Khirurgicheskie infekcii: prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. I.A. Erjukhina, B.R. Gel'fanda, S.A. Shljapnikova. M.: Litterra, 2006. [in Russian]*
23. *Шляпников С.А.* Хирургические инфекции мягких тканей — старая проблема в новом свете. Инфекции в хирургии. 2003; 1 (1): 14–21. / *Shljapnikov S.A. Khirurgicheskie infekcii mjagkikh tkanej — staraja problema v novom svete. Infekcii v khirurgii. 2003; 1 (1): 14–21. [in Russian]*
24. *Zervas M.J., Freeman K., Vo L. et al.* Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 238–245.
25. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии. Смоленск, 2009. / *Nauchnyj otchjot o rezultatakh issledovanija antibiotikorezistentnosti bakterial'nykh vozбудitelej nozokomial'nykh infekcij v otdelenijakh s intensivnym ispol'zovaniem antibiotikov v stacionarakh Rossii (ReVANSh). Nauchno-issledovatel'skij institut antimikrobnoj khimioterapii. Smolensk, 2009. [in Russian]*
26. *Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America.
27. *Schneider–Lindner V. et al.* *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 994–1000.
28. *Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милокова И.А., Гельфанд Е.Б.* Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Инфекц хирур* 2014; 4: 24–36. / *Gel'fand B.R., Belocerkovskij B.Z., Milyukova I.A., Gel'fand E.B. Jepidemiologija i nozologicheskaja struktura nozokomial'nykh infekcij v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii mnogoprofil'nogo stacionara. Infekc khirur* 2014; 4: 24–36. [in Russian]
29. *Kollef M. et al.* Economic impact of ventilator-associated pneumonia in large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 250–256.
30. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. М.: Боргес, 2009; 90. / *Nozokomial'naja pnevmonija u vzroslykh. Rossijskie nacional'nye rekomendacii. M.: Borges, 2009; 90. [in Russian]*
31. Pneumonia in adults: diagnosis and management. NICE guidelines [CG191]. Published date: December 2014.
32. *Torres A., Ferrer M., Badia J.* Treatment Guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 48–53.
33. *Cilloniz C. et al.* Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Int J Intensive Care* — 2013; 20 (1): 18–23.
34. *Chalmers J. et al.* Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in healthcare-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (2): 107–113.
35. *Rello J. et al.* Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in large US database. *Chest* 2002; 122: 2115–2121.
36. *Jones R.N.* *Clin Infect Dis* 2010; 51 (1): 81–87.
37. *Koulenti D. et al.* *CCM* 2009; 37: 23–60.
38. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др.* Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М.: Издательский дом «М-Вести» 2014; 92. / *Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike tjazhelej vnebol'nichnoj pnevmonii u vzroslykh. M.: Izdatel'skij dom «M-Vesti» 2014; 92. [in Russian]*
39. *Macfarlane J.* *Semin Respir Infect* 1994; 9: 153–165.
40. *Welte T. et al.* *Thorax* 2012; 67: 71–79.
41. *Udeani C. et al.* *Hosp Prac* 2014; 42: 109–115.
42. *Torres A. et al.* *Eur Respir J* 2015; 45: 1353–1363.
43. *O'Grady N. P., Aleksander M., Burns L. A. et al.* Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011; 39: 4 (Suppl 1): 1–34.
44. *Abad C.L., Nasia Safdar.* *Clin Rev* 2012.
45. *Jean-Louis V. et al.* *JAMA*. 2009; 302 (21): 2323–2329.
46. *Hollenbeak S.* The cost of catheter — related bloodstream infections. *J. Infusion Nursing* 2011; 34 (1): 1–110.
47. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 2009; 201.
48. *Ruhe J.J., Smith N., Bradsher R.W., Menon A.* Community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: impact of antimicrobial therapy on outcome. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 777–784.
49. *Eagye K.J., Kim A., Laohavaleeson S. et al.* Surgical site infections: does inadequate antibiotic therapy affect patient outcomes? *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10: 323–331.
50. *John J., Engemann J.J. et al.* Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin Infect Dis*. 2003; 36: 592–598.
51. *Дехнич А.В., Данилов А.И.* Даптомидин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12 (4). / *Dekhnich A.V., Danilov A.I. Daptomicin: obzor farmakologicheskikh, klinicheskikh i mikrobiologicheskikh parametrov. Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2010; 12 (4). [in Russian]
52. *Никитин А.В.* Цефтаролин фозамил — цефалоспориновый антибиотик широкого спектра действия для лечения внебольничных пневмоний и осложненных инфекций кожи и подкожной клетчатки. *Антибиотики и химиотер* 2011; 56: 7–8. / *Nikitin A.V. Ceftarolin fozamil — cefalosporinovoj antibiotik širokogo spektra dejstvija dlja lechenija vnebol'nichnykh pnevmonij i oslozhnennykh infekcij kozhi i podkozhnoj kletchatki. Antibiotiki i khimioter* 2011; 56: 7–8. [in Russian]
53. *White B., Seaton R.A.* Complicated skin and soft tissue infections: literature review of evidence for experience with daptomycin. *Infect Drug Resist* 2011; 4: 115–127.
54. *Locke J.B. et al.* Novel Ribosomal Mutations in *Staphylococcus aureus* strains identified through Selection with the Oxazolidinones linezolid and Torezolid. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (12): 5265–5274.
55. *Morales G., Picazo J.J., Baos E. et al.* Resistance to linezolid is mediated by the CRF gene in the first report of an outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (6): 821–825.
56. *Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В. и соавт.* Антибиотико-резистентность 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., Skleenoeva E.Yu., Ivanchik N.V. i soavt. Antibiotiko-rezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Staphylococcus aureus v stacionarakh Rossii: rezultaty mnogocentrovogo jepidemiologicheskogo issledovanija MARAFON v 2011–2012 gg. Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2014; 16 (4): 280–286. [in Russian]

- Skleenova E.Ju., Ivanchik N.V. i soavt. Antibiotiko-rezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Staphylococcus aureus v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo jepidemiologicheskogo issledovaniya MARAFON v 2011- 2012 gg. Klin mikrobiol antimikrob khimioter 2014; 16 (4): 280—286. [in Russian]*
57. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373—1406.
 58. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59:e10-e52; Erratum in: *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1448.
 59. Iani K.M., Dryden M.S., Bhattacharyya et al. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg*. 2010; 199 (6): 804—816.
 60. Patrick M.F., McKay C.M. et al. Increased incidence of skin and soft tissue infections and associated antimicrobial use: a population-based study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 6243—6249.
 61. May A.K., Stafford R.E., Bulger F.M. et al. Surgical Infection Society. Treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Surg Infect* 2009; 10: 467—499.
 62. Ye Z.K., Li C., Zhai S.D. Guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review. *PLoS One* 2014; 9: e99044.
 63. Brink A.J. Does resistance in severe infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* give you the 'creeps'? *Curr Opin Crit Care* 2012; 18: 451—459.
 64. Gonzalez-Ruiz A., Seaton R.A., Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist* 2016; 9: 47—58.
 65. Eliopoulos G.M., Thauvin C., Gerson B. et al. *In vitro* activity and mechanism of action of A21978C1, a novel cyclic lipopeptide antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 357—362.
 66. Hanberger H., Nilsson L.E., Maller R., Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca²⁺ and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1710—1716.
 67. Schriever C.A., Fernandez C., Rodvold K.A., Danziger L.H. Daptomycin: a novel cyclic lipopeptide antimicrobial. *Am J Health-Syst Pharm* 2005; 62: 1145—1158.
 68. Дехнич А.В., Данилов А.И. ДАПТОМИЦИН: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12 (4). / *Dekhnich A.V., Danilov A.I.* Daptomicin: obzor farmakologicheskikh, klinicheskikh i mikrobiologicheskikh parametrov. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2010; 12 (4). [in Russian]
 69. White B., Seaton R.A. Complicated skin and soft tissue infections: literature review of evidence for experience with daptomycin. *Infection and Drug Resistance*. 2011; 4: 115—127.
 70. Arbeit R.D., Maki D., Tally F.P., Campanaro E., Eisenstein B.I. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1673—1681.
 71. Nathwani D. Developments in outpatient parenteral antimicrobial therapy for Gram-positive infections in Europe, and the potential impact of daptomycin. *J Antimicrob Chemotherapy*. 2009; 64: 447—453.
 72. Traunmuller F., Schintler M.V., Metzler J. et al. Soft tissue and bone penetration ability of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65 (6): 1252—1257.
 73. Karlowsky J.A., Biedenbach D.J., Bouchillon S.K. et al. *In vitro* activity of Ceftaroline against bacterial pathogens isolated from patients with skin and soft tissue and respiratory tract infections in African and Middle Eastern countries: AWARE global surveillance program 2012—2014. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016; 86: 194—199.
 74. Matzneller P., Lackner E., Lagler H. et al. Single- and repeated-dose pharmacokinetics of ceftaroline in plasma and soft tissues of healthy volunteers for two different dosing regimens of ceftaroline fosamil. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 3617—3625.
 75. Козлов Р.С., Голуб А.В. Цефтаролин — sui generis. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2013; 15 (2): 124—130. / *Kozlov R.S., Golub A.V.* Ceftarolin — sui generis. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2013; 15 (2): 124—130. [in Russian]
 76. Lipsky B.A., Cannon C.M., Ramani A. et al. Ceftaroline fosamil for treatment of diabetic foot infections: the CAPTURE study experience. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 395—401.
 77. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2010; 12 (2): 127—145. / *Andreeva I.V., Stecyuk O.U., Kozlov R.S.* Tigeciklin: perspektivy primeneniya v klinicheskoy praktike. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2010; 12 (2): 127—145. [in Russian]
 78. Guirao X., Sánchez García M., Bassetti M. et al. Safety and tolerability of tigecycline for the treatment of complicated skin and soft-tissue and intraabdominal infections: an analysis based on five European observational studies. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (Suppl 2): ii37—ii44.
 79. Bergeron J., Ammirati M., Danley D. et al. Glycylcyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade tet(M)- and tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 (9): 2226—2228.
 80. Тигагил. Официальная информация о препарате компании Pfizer. <http://www.pfizer.ru/activity/?id=30&n=485>. / Тигагил. Официальная информация о препарате компании Pfizer. <http://www.pfizer.ru/activity/?id=30&n=485>. [in Russian]
 81. Ellis-Grosse E.J., Babinchak T., Dartois N. et al; Tigecycline 300 cSSSI Study Group; Tigecycline 305 cSSSI Study Group. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 5): S341—353.
 82. Leadbetter M.R., Adams S.M., Bazzini B. et al. Hydrophobic vancomycin derivatives with improved ADME properties: discovery of telavancin (TD-6424). *J Antibiot (Tokyo)*. 2004 May; 57 (5): 326—336.
 83. Higgins D.L., Chang R., Debabov D.V., et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 29: 1127—1134.
 84. Дехнич А.В., Козлов Р.С., Зубарева Н.А., Попов Д.А., Романов А.В., Руднов В.А. Телаванцин — новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2015; 17 (2): 127—145. / *Dekhnich A.V., Kozlov R.S., Zubareva N.A., Popov D.A., Romanov A.V., Rudnov V.A.* Telavancin — novyj preparat, aktivnyj protiv polirezistentnykh gram-pozhitel'nykh vozбудitelej. Klinicheskie i mikrobiologicheskie aspekty v voprosakh i otvetakh obzor farmakologicheskikh, klinicheskikh i mikrobiologicheskikh parametrov. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2015; 17 (2): 127—145. [in Russian]
 85. Draghi D.C., Jones M.E., Flamm R.K., Thornsberry C., Sahn D.F. Telavancin activity against current and diverse populations of enterococci and *Streptococcus pneumoniae*. Presented at the 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 16—19, 2005, Washington, DC.
 86. Madrigal A.G., Basuino L., Chambers H.F. Efficacy of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3163—3165.
 87. Corey G.R., Kollef M.H., Shorr A.F. et al. Telavancin for hospital-acquired pneumonia: clinical response and 28-day survival. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2030—2037.
 88. Dunbar L.M., Tang D.M., Manausa R.M. A review of telavancin in the treatment of complicated skin and skin structure infections (cSSSI). *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(1) 235—244.
 89. Tubau F., Fernández-Roblas R., Liñares J., Martín R., Soriano F. *In vitro* activity of linezolid and 11 other antimicrobials against 566 clinical isolates and comparison between NCCLS microdilution and Etest methods. *J Antimicrob Chemotherapy* 2001 May; 47 (5): 675—680.
 90. Bassetti M, Baguneid M, Bouza E, et al. 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.
 91. Yue J., Dong B.R., Yang M. et al. Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD008056.
 92. Sharpe J.N., Shively E.H., Polk H.C. Jr. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Surg* 2005; 189: 425—428.
 93. Rubinstein E., Isturiz R., Standiford H.C. et al. Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1824—1831.
 94. Cattaneo D., Orlando G., Cozzi V. et al. Linezolid plasma concentrations and occurrence of drug-related haematological toxicity in patients with gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41: 586—589.
 95. Go A.C., Golightly L.K., Barber G.R., Barron M.A. Linezolid interaction with serotonin reuptake inhibitors: report of two cases and incidence assessment. *Drug Metabol Drug Interact* 2010; 25: 41—47.
 96. Wilson D.N., Schluenzen 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*. 2008; 105 (36): 13339—13344.
 97. Jones R.N. et al. TR-700 *in vitro* activity against and resistance mutation frequencies among Gram-positive pathogens. *Antimicrob Chemotherapy* 2009; 63: 716—720.

98. Schaadt R., Sweeney D., Shinabarger D., Zurenko G. In vitro activity of TR-700, the active ingredient of the antibacterial prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibacterial agent. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (8): 3236–3239.
99. Sahn D.F. 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 Feb; 81 (2): 112–118.
100. Kisgen J.J., Mansour H., Unger N.R., Childs L.M. Tedizolid: a new oxazolidinone antimicrobial. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2014; 71 (8): 621–633.
101. Im W.B., Choi S.H., Park J.Y. et al. Discovery of torezolid as a novel 5-hydroxymethyl-oxazolidinone antibacterial agent. *Eur J Med Chem* 2011; 46 (4): 1027–1039.
102. Brown S.D., Traczewski M.M. Comparative *in vitro* antimicrobial activities of torezolid (TR-700), the active moiety of a new oxazolidinone, torezolid phosphate (TR-701), determination of tentative disk diffusion interpretive criteria, and quality control ranges. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (5): 2063–2069.
103. Choi S., Im W., Bartizal K. Activity of tedizolid phosphate (TR-701) in murine models of infection with penicillin-resistant and penicillin-sensitive *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (9): 4713–4717.
104. Prokocimer P., Bien P., Surber J. et al. Phase 2, randomized, double-blind, dose-ranging study evaluating the safety, tolerability, population pharmacokinetics, and efficacy of oral torezolid phosphate in patients with complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (2): 583–592.
105. Moran G.J., Fang E., Corey G.R. et al. 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 Jun 5. [Epub ahead of print].
106. 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.
107. Flanagan S., Fang E., Munoz K.A., Minassian S.L., Prokocimer P.G. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of tedizolid. *Pharmacotherapy* 2014; 34 (9): 891–900.
108. Bien P., Munoz K.A., Bohn J. et al. Human pharmacokinetics of TR-700 after ascending single oral doses of the prodrug TR-701, a novel oxazolidinone antibiotic. Poster presented at the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 25–28, 2008, Washington DC.
109. 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.
110. Flanagan S., Passarell J., Lu Q., Fiedler-Kelly J., Ludwig E., Prokocimer P. Tedizolid population pharmacokinetics, exposure response, and target attainment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (11): 6462–6470.
111. 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.
112. Flanagan S., Minassian S.L., Morris D. et al. Pharmacokinetics of tedizolid in subjects with renal or hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (11): 6471–6476.
113. Shorr A.F., Lodise T.P., Corey G.R. 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.
114. 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 (7): 3060–3066.
115. 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 осложнённых инфекций кожи и мягких тканей. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2016; 18 (3): 174–185. / Bel'kova Ju.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Golub A.V., Portnjagina U.S., Shamaeva S.Kh. Perspektivy vkljuchenija tedizolida v formuljar rossijskogo mnogoprofil'nogo stacionara dlja lechenija oslozhnennykh infekcij kozhi i mjagkikh tkanej. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter* 2016; 18 (3): 174–185. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зырянов С.К. — кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Москва, государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы»

Сычев И.Н. — кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Моск-

ва, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»

Гущина Ю.Ш. — кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Москва