18. Mille, L., Mehrotra R. and Tang A. Does in vitro fluoroquinolone resistance predict clinical failure in urinary tract infections? // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2007. 29 (5): 605–607.

19. Klausner H., Brown P., Peterson J. et al. A trial of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus ciprofloxacin 400 mg and/or 500 mg twice daily for 10 days in the treatment of acute pyelonephritis // Curr. Med. Res. Opin. – 2007. 23 (11): 2637–2645.

20. Naber K., Llorens L., Kaniga K. et al. Hedrich and R. Redman, Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2009. 53 (9): 3782–3792.

21. Ceran N., Mert D., Kocdogan F. et al. A randomized comparative study of single-dose fosfomycin and 5-ay ciprofloxacin in female patients with uncomplicated lower urinary tract infections // J. Infect. Chemother. – 2010; 16 (6): 424–430.

22. Рафальский В. В., Малев И. В., Деревицкий А. В. и соавт. Эффективность норфлоксацина при остром цистите в регионе с 10% уровнем резистентности E. coli к фторхинолонам: сравнительное рандомизированное исследование // Урология. – 2009; 3: 18–21.

23. Yamamoto S., Akiyama K., Yoshimoto T. et al. Clinical efficacy of oral administration of 200 mg gatifloxacin once daily for 3 days for the treatment of patients with uncomplicated cystitis // J. Infect. Chemother. – 2009; 15 (2): 104–107.

24. Kang S., Chung D., Park S. et al. Clinical impact of fluoroquinolone resistance in acute pyelonephritis caused by Escherichia coliUrinary tract infections. P1391 // Clinical Microbiology and Infection. – 2011; 17 (4): 104.

25. Jeffres M., Shuster J., Barclay S. Treatment of ciprofloxacin nonsusceptible urinary tract infections with ciprofloxacin // Ann. Pharmacother. – 2011; 45 (6): 824–825.

FLUOROQUINOLONES IN THE TREATMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS: WHAT CHANGES THE ANTIBIOTIC RESISTANCE OF UROPATHOGENS?

*Professor **V. Rafalskiy**, MD; **E. Dovgan, L. Khodnevich***
Smolensk State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Smolensk

The clinical and microbiological efficacy of fluoroquinolones at a <20% resistance can be maintained by producing their high concentration (well above the serum ones). Fluoroquinolones (mainly levofloxacin) in high doses have been shown to be effective in the majority of patients with urinary tract infections caused by fluoroquinolone-resistant bacterial strains if their minimal inhibitory concentration is not greater than 32 mg/l.

Key words: urinary tract infections, fluoroquinolones, antibiotic resistance

ВАНКОМИЦИН И ЛИНЕЗОЛИД ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ, ВЫЗВАННЫХ МЕТИЦИЛЛИНРЕЗИСТЕНТНЫМИ СТАФИЛОКОККАМИ

Н. Дмитриева, доктор медицинских наук, профессор,
И. Петухова, доктор медицинских наук,
З. Григорьевская, кандидат медицинских наук
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
E-mail: irinapet@list.ru

Исследования последних лет по изучению эффективности ванкомицина и линезолида при лечении больных с нозокомиальными инфекциями, вызванными метициллинрезистентными стафилококками, позволили провести взвешенную сравнительную оценку этих препаратов.

Ключевые слова: стафилококки, метициллинрезистентность, нозокомиальные инфекции, ванкомицин, линезолид.

Стафилококки – как высоковирулентные золотистые стафилококки (*Staphylococcus aureus*), так и вирулентные у иммунокопрометированных больных коагулазонегативные стафилококки (КНС) – являются грамположительными аэробными микроорганизмами, способными колонизировать кожу и слизистые оболочки человека и животных, а также вызывать широкий круг заболеваний: от сравнительно легко протекающих (фурункулез, фолликулиты) до жизнеугрожающих инфекций (пневмонии, сепсис, эндокардит, осложненные инфекции кожи и мягких тканей, глубокие абсцессы, остеомиелит и др.) [22].

Еще одна особенность стафилококков – способность к развитию множественной лекарственной резистентности, что отражает их экстраординарную способность выживать и приспосабливаться к неблагоприятным условиям окружающей среды. Теоретически резистентность может развиться к любому классу используемых в клинике антибиотиков. Однако практическое значение имеет развитие метициллинрезистентности. В зависимости от наличия или отсутствия чувствительности к метициллину стафилококки подразделяют на метициллинчувствительные и метициллинрезистентные. Последние обладают множественной лекарственной резистентностью, в первую очередь ко всем β-лактамным антибиотикам (пенициллинам, цефалоспоринам и др.).

Во всем мире отмечается рост метициллинрезистентных штаммов стафилококков; за последние 15 лет их количество увеличилось в 16 раз и в некоторых медицинских центрах США и Европы превышает 60%.

В лечении заболеваний, вызванных метициллинрезистентными *S. aureus* (MRSA) и метициллинрезистентными КНС (MR-КНС), в первую очередь используют гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин) и оксазолидиноны (ли-

незолид). Возможно также применение новых антибиотиков (даптомицина и некоторых других), однако их место в лечении больных с инфекциями, вызванными метициллинрезистентными стафилококками, еще предстоит определить.

Ванкомицин – природный антибиотик из группы гликопептидов, продуцируемый *Amycolatopsis orientalis*. Оказывает бактерицидное действие на аэробные и анаэробные грамположительные бактерии (*Staphylococcus* spp., включая пенициллиназообразующие и метициллинрезистентные штаммы, *Streptococcus* spp., *Streptococcus pneumoniae*, включая штаммы, резистентные к пенициллину, *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., *Actinomyces* spp.) и бактериостатическое действие на *Enterococcus* spp. Механизм действия ванкомицина связан с блокированием синтеза клеточной стенки бактерий в участке, отличном от того, на который действуют пенициллины и цефалоспорины (не конкурирует с ними за участки связывания). Прочно связываясь с D-аланил-D-аланиновыми остатками субъединиц пептидогликана (основного компонента клеточной стенки), ванкомицин вызывает лизис бактериальной клетки.

Показания к применению ванкомицина: сепсис, эндокардит, пневмонии, абсцессы легких, инфекции костей и суставов (в том числе остеомиелит), менингит, инфекции кожи, псевдомембранозный колит, вызванный *Clostridium difficile*, а также стафилококковый колит.

Ванкомицин с конца 1950-х годов и до настоящего времени является золотым стандартом лечения различных инфекций, вызванных MRSA.

Линезолид, появившийся на рынке в 2000 г., сегодня является единственным представителем класса оксазолидинонов. Он селективно подавляет синтез белка в бактериях посредством связывания с рибосомами и предотвращает образование функционального инициирующего комплекса 70S, являющегося важным компонентом процесса трансляции при синтезе белка. Активен *in vitro* в отношении аэробных грамположительных бактерий (включая метициллинрезистентные стафилококки, гликопептидрезистентные энтерококки и недавно появившиеся штаммы стафилококков с промежуточной чувствительностью к гликопептидам). Линезолид чувствителен также в отношении отдельных грамотрицательных бактерий (*Pasteurella canis, Pasteurella multocida*), грамположительных и грамотрицательных анаэробов (*Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis, Prevotella* spp., *Clostridium perfringens*), а также *Chlamydia pneumoniae*.

Линезолид оказывает преимущественно бактериостатическое действие, а в отношении пневмококков, *Bacteroides fragilis* и *C. perfringens* действует бактерицидно. Показания к применению этого препарата достаточно узкие: пневмония (в том числе внебольничная и госпитальная); инфекции кожи и мягких тканей; энтерококковые инфекции (в том числе вызванные резистентными к ванкомицину штаммами *E. faecalis* и *E. faecium*).

С линезолидом связывались большие надежды в лечении грамположительных инфекций, однако наступило время, когда необходимо провести взвешенную сравнительную оценку ванкомицина и линезолида.

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ ПНЕВМОНИИ

Золотистый стафилококк является возбудителем нозокомиальных пневмоний более чем в 40% случаев и независимым фактором, способствующим увеличению летальности [18]. Вентилятор-ассоциированные пневмонии (ВАП) – серьезное осложнение искусственной вентиляции легких, увеличивающее длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также показатель смертности [3]. При этом MRSA ответственны за 15–27% ВАП [18].

В 2003 г. R. Wunderlink и соавт. опубликовали анализ 2 двойных слепых исследований ванкомицина и линезолида (оба препарата применяли в комбинации с азтреонамом) у 1019 больных нозокомиальными пневмониями [32]. У 339 из них пневмония была вызвана золотистым стафилококком, в том числе MRSA – у 160 больных. Длительность лечения линезолидом и ванкомицином в обеих группах составила 12–28 дней, общая выживаемость – соответственно 80,9 и 77,8% (p=0,21), однако при MRSA-пневмониях выживаемость была выше в группе линезолида, чем ванкомицина – 80,0 и 63,5% (p<0,03). Клинический эффект в рассматриваемых группах составил соответственно 53,0 и 52,8% (p=0,82), а при MRSA-пневмониях он оказался достоверно выше в группе линезолида (59,0 против 35,5%; p<0,01) [32].

Было предположено, что превосходство линезолида при MRSA-пневмониях гипотетически связано с более высокими концентрациями препарата в легких, о чем свидетельствовали исследования M. Cruciani и соавт. [8], изучавших уровень ванкомицина в секрете эпителиальной выстилки легких после введения одной дозы препарата добровольцам (без пневмонии). Анализ показал, что у многих из них через 3 ч после однократного введения ванкомицина концентрация препарата в секрете эпителиальной выстилки легких была ниже минимальной ингибирующей (МИК) для *S. aureus* [8]. В результате появился тезис о плохой пенетрации ванкомицина в ткань легкого.

Однако в последовавших затем исследованиях у людей и животных с пневмонией не отмечалось субтерапевтических концентраций гликопептидов в легких [19, 20]. Кроме того, C. Lamer и соавт. [19] продемонстрировали, что концентрация ванкомицина в секрете эпителиальной выстилки легких тем выше, чем более выражено воспаление, что снижает значимость исследований по пенетрации препаратов у лиц без пневмонии.

Наконец, при сравнении 2 исследований, проведенных у пациентов с нозокомиальной пневмонией [4], частота минимальной концентрации препарата, превосходящей МИК для MRSA в каждом исследовании, оказалась выше для ванкомицина (79% >МИК 2,0 мкг/мл), чем для линезолида (31% >МИК 4,0 мкг/мл).

После работы R. Wunderlink и соавт. [32] ни одно исследование не выявило клинического превосходства линезолида над ванкомицином при пневмониях.

Так, J. Chan и соавт. [7], проанализировавшие результаты лечения 113 больных MRSA-пневмонией (материал получен при бронхоальвеолярном лаваже; пороговое количество $\geq 10^4$ КОЕ/мл) или при взятии бронхоскопического материала щетками (пороговое количество $\geq 10^3$ КОЕ/мл), показали, что клинический эффект на 3-й и 7-й дни лечения составил 63,0 и 88,9% для линезолида и 53,5 и 73,3% для ванкомицина, а с учетом минимальной концентрации последнего в сыворотке крови ≥15 мкг/мл и <15 мкг/мл эффект выявлен соответственно у 56,4 и 69,2% больных на 3-и и 7-е сутки. Разница во всех группах была недостоверна (p=0,066–0,810). Выживаемость больных, получавших ли-

незолид и ванкомицин (независимо от минимальной концентрации последнего в сыворотке крови), составила 83,7–85,2% (p=0,544–0,973).

В рамках мета-анализа 8 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 1641 больного нозокомиальными пневмониями, вызванными MRSA или метициллинчувствительными *S. aureus* (MSSA), A. Walkey и соавт. [29] показали равную клиническую (p=0,28) и микробиологическую (p=0,1) эффективность линезолида и гликопептидов (тейкопланина или ванкомицина), а также одинаковую летальность в 2 группах (p=0,47). Разницы в клинической и микробиологической эффективности в зависимости от чувствительности *S. aureus* к метициллину также не получено (p=0,48).

A. Kalil и соавт. представили мета-анализ 9 клинических исследований, включавших 2329 больных пневмониями, вызванными *S. aureus* [17]. Ожидаемое преимущество линезолида не подтвердилось: линезолид был так же эффективен клинически (p=0,83) и микробиологически (p=0,1), как гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин). В подгруппе MRSA-пневмоний при сравнении линезолида с ванкомицином различий в клинической и микробиологической (p=0,45) эффективности также не обнаружено.

Таким образом, все последние исследования (мета-анализы) не продемонстрировали преимуществ линезолида при лечении нозокомиальной пневмонии.

ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Нозокомиальные раневые инфекции могут быть вызваны широким спектром микроорганизмов, однако наиболее частый возбудитель (40%) – *S. aureus* [24]. Среди золотистых стафилококков MRSA высевается в 30–70% случаев [30]. Долгое время стандартом терапии MRSA-ассоциированных раневых инфекций считался ванкомицин. В отличие от него линезолид, имеющий пероральную форму, признали удобным для продолжения терапии в амбулаторных условиях.

Один из первых анализов эффективности линезолида и ванкомицина проведен D. Stevens и соавт. [26] у больных (n=460) с различными MRSA-инфекциями (пневмония, инфекции кожи, мягких тканей и мочевых путей). Достоверной разницы в полученных результатах не отмечено. Лечебный эффект был достигнут в 73,2% (группа линезолида) и 73,1% (группа ванкомицина), а микробиологический – соответственно в 58,9 и 63,2% случаев.

В рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании, включавшем 1180 пациентов с осложненными поверхностными и глубокими раневыми инфекциями (флегмоны, абсцессы, инфицированные язвы, ожоги), сравнивали клиническую и микробиологическую эффективность линезолида (n=592) и ванкомицина (n=588) [30]. Общая средняя длительность лечения до наступления клинического эффекта была достоверно выше в группе линезолида, чем ванкомицина (11,8±4,9 против 10,9±5,3 дня; p=0,004). Клиническая эффективность линезолида составила 92,2%, ванкомицина – 88,5% (разница статистически недостоверна; p=0,057). В подгруппе, анализируемой по принципу «было намерение лечить» (intent-to-treat population), эффективность линезолида и ванкомицина составила соответственно 75,3 и 70,2% (разница слабо достоверна; p=0,0496). Излечение больных с MRSA-ассоциированной инфекцией было выше в группе линезолида (88,6 против 66,9%; разница достоверна; p<0,0001). Однако при инфекциях, вызванных MSSA или стрептококками, клиническая эффективность обоих режимов была одинаковой [14].

K. Itani и соавт. [15] при анализе осложненных инфекций кожи и мягких тканей, вызванных MRSA, показали равную клиническую эффективность линезолида и ванкомицина (p=0,249). Микробиологический эффект был несколько выше в группе линезолида к концу лечения (p<0,001) и одинаковым по окончании исследования (p=0,127).

T. Dodds и C. Hawke [10] оценили 4 исследования, включавших 439 больных с инфекциями кожи и мягких тканей, вызванными MRSA. Клинически и микробиологически линезолид был столь же эффективен, как и ванкомицин (p=0,05–0,32).

M. Bounthavong и D. Hsu представили мета-анализ 5 исследований [5] с участием наибольшего количества больных (n=2652). Смертность была одинаковой в обеих группах больных (относительный риск – ОР – 1,17), однако эрадикация возбудителя чаще наблюдалась в группе линезолида (ОР – 2,90). Клинически препараты не имели преимуществ друг перед другом.

БАКТЕРИЕМИЯ/СЕПСИС

Стафилококковые бактериемии также представляют собой серьезную проблему. По данным D. Styers и соавт. [27], *S. aureus* является наиболее частой причиной бактериемии у пациентов стационара (18,8%) и занимает 2-е место после кишечной палочки при бактериемии у амбулаторных больных (14,9%). Кроме *S. aureus* причиной бактериемии нередко становятся КНС, процент выделения которых при бактериемии в стационаре и амбулаторно составляет соответственно 12,7 и 6,3%. В этой же работе отмечено, что с 1995 по 2001 г. частота MRSA-бактериемии возросла с 22 до 57%.

D. Stevens и соавт. [26] исследовали эффективность линезолида и ванкомицина у 85 пациентов с бактериемией, вызванной MRSA. Источниками бактериемии были раневые инфекции, пневмонии, мочевые или интраабдоминальные инфекции. Клинический эффект отмечен в 51,5% случаев в группе линезолида и в 46,9% – в группе ванкомицина, а микробиологический – соответственно в 60 и 70% (разница статистически недостоверна). При этом средняя длительность лечения была короче в группе ванкомицина (11,3 дня), чем линезолида (12,6 дня).

A. Shorr и соавт. [25] провели объединенный анализ рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности линезолида и ванкомицина у 144 пациентов с бактериемией, вызванной как MRSA, так и MSSA. Средняя длительность лечения была незначительно больше в группе линезолида – 12,1±6,5 дня (в группе ванкомицина – 11,7±6,8 дня; p=0,666). Общий клинический эффект был одинаковым (в группе линезолида – 55%, в группе ванкомицина – 52%), а у больных с MRSA-бактериемией – соответственно 56 и 46%. Общая выживаемость в обеих группах составила 74%, а выживаемость больных с MRSA-бактериемией – 67 и 65% соответственно для групп линезолида и ванкомицина. Микробиологический эффект был несколько выше в группе ванкомицина (75 против 69%; разница недостоверна).

Что касается лечения катетер-ассоциированных инфекций (КАИ) кровотока, то в рандомизированном контролируемом многоцентровом (100 центров в разных

странах) исследовании, включавшем 726 больных, M. Wilcox и соавт. [31] показали отсутствие преимуществ линезолида перед ванкомицином. Так, средняя длительность лечения составила 9,2±5,2 дня для линезолида и 8,7±5,5 дня – для ванкомицина, микробиологический эффект – соответственно 86,3 и 90,5% (у больных с инфекцией, вызванной MRSA, эффект составил соответственно 80,8 и 85,7%). Клинический эффект отмечен в 82% случаев в группе линезолида и в 82,4% – при применении ванкомицина, причем не отличался в зависимости от вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам.

Анализ результатов лечения КАИ сравниваемыми препаратами выявил необъяснимое увеличение летальности в группе линезолида (12%) на 7-е сутки (в группе ванкомицина – 6%) и через 84 дня от начала лечения (соответственно 21,5 и 16,0%). В результате FDA (США) не одобрила линезолид для лечения КАИ кровотока.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При сравнительной оценке частоты побочных эффектов уже в первых рандомизированных сравнительных исследованиях линезолида и ванкомицина, проведенных у 460 больных, отмечалось развитие лекарственно-обусловленных побочных эффектов у 18% больных в группе линезолида и у 8% – при использовании ванкомицина (p=0,001). В основном это были желудочно-кишечные расстройства. Так, диарея и тошнота встречались достоверно чаще в группе линезолида (соответственно 10,8 против 4,1% и 9,6 против 4,5%).

Среди побочных эффектов терапии отмечена также почечная недостаточность: в группе линезолида – в 3,7% случаев, в группе ванкомицина – в 4,7% (разница недостоверна) [26]. Прервать лечение потребовалось соответственно в 4,2 и 4,5% случаев.

J. Weigelt и соавт. [30] у 1180 больных раневой инфекцией проанализировали частоту побочных эффектов, приведших к отмене препаратов: она составила 5,1% в группе линезолида и 5,8% в группе ванкомицина (разница недостоверна). В группе ванкомицина наиболее часто встречались реакции со стороны кожи: сыпь, гиперемия, аллергия различной степени выраженности, в группе линезолида: диарея, тромбоцитопения. Ассоциированная диарея (*Clostridium difficile*) была отмечена в обеих группах (по 1 случаю), серьезные побочные эффекты – соответственно в 2 и 8 случаях (разница статистически недостоверна).

Одним из серьезных побочных эффектов при использовании линезолида является тромбоцитопения, описываемая в разных работах [16, 25, 26]. Так, по данным D. Stevens и соавт., тромбоцитопения чаще встречалась в группе линезолида (10 против 2,9%), в исследовании A. Shorr и соавт. – в группе ванкомицина (13,9 против 0%), а H. Jang и соавт. сообщают, что в группе линезолида ее частота составила 58%.

Исследование A. Kalil и соавт. [17], включавшее анализ 9 исследований, проведенных у 2329 больных пневмонией, показало, что риск тромбоцитопении и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при применении линезолида увеличивается в 2–3 раза по сравнению с группой ванкомицина. Частота побочных эффектов, связанных с дисфункцией почек, была одинаковой в обеих группах.

Последнее сообщение о редком побочном эффекте при применении линезолида представлено AERS (система регистрации побочных эффектов лекарственной терапии) и касается слепоты, зарегистрированной у 28 больных, получавших линезолид в течение всего периода его использования (10 лет) [6]. Во всех случаях этому предшествовали длительное введение препарата, а также наличие у больных предрасполагающих факторов (заболевание глазного нерва, глаукома).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ВАНКОМИЦИНУ И ЛИНЕЗОЛИДУ

При том, что ванкомицин используется в мире уже более 50 лет, только в последние годы появились сообщения о выявлении *S. aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину (VISA) или гликопептидам (GISA). Линезолид применяется в клинической практике немногим более 10 лет. Однако нерациональное и неоправданно частое назначение линезолида (вместо гликопептидов) привело к появлению в ряде клиник США и Европы резистентных к нему *S. aureus* (LRSA) [12, 13, 28]. Практически одновременно появились линезолидрезистентные *Staphylococus haemolyticus*, сохраняющие чувствительность к ванкомицину [9, 21,23].

Описана вспышка инфекции в ОРИТ, вызванной линезолидрезистентными *S. aureus* у 12 пациентов с ВАП и бактериемией. При этом сохранялась чувствительность к ванкомицину, бисептолу, даптомицину. Сокращение применения линезолида в 10 раз способствовало тому, что за последние 2 года новых случаев LRSA-инфекций в этом стационаре не наблюдалось [13].

ПРОЧИЕ АСПЕКТЫ

За рубежом стоимость суточного лечения ванкомицином и линезолидом составляет соответственно 10 и 186 долл. в сутки [11]. В Москве минимальная стоимость лечения линезолидом составляет 3200 руб. в сутки (при стандартной дозе 600 мг 2 раза в сутки), стоимость лечения ванкомицином при применении в дозе 1 г 2 раза в сутки – около 600 руб. Таким образом, затраты при 7-дневном режиме лечения составляют 22400 руб. для линезолида и 4200 руб. для ванкомицина.

У ванкомицина относительно узкий терапевтический диапазон (разница между минимальной эффективной и минимальной токсической концентрацией), поэтому для него вопросы качества стоят острее, чем для большинства других лекарственных препаратов [2].

Изучение безопасности лекарственных препаратов – обязательный шаг в процессе улучшения качества оказания медицинской помощи. В последние 2 десятилетия в практику вошла хроматографическая очистка ванкомицина, что положительно отразилось на спектре его безопасности. Так, при экспертной оценке эквивалентности существующих в России генериков ванкомицина и оригинального препарата (Эдицин, Ванкорус, Ванкомицин-Тева, Веро-ванкомицин и Ванкоцин) установлено, что степень очистки ванкомицина определенным образом влияет на частоту и спектр развития неблагоприятных лекарственных реакций («синдрома красного человека», нефротоксичности, ототоксичности, лихорадки) [1]. Наиболее жесткие требования к качеству и наибольшая степень чистоты препарата заявлены в нормативной документации на Эдицин. Кроме того, только для Эдицина минимальное требование содержания основного действующего вещества ванкомицина – фактор B – составляет 93%, для остальных генериков ванкомицина – 88%.

При этом следует учитывать, что если фракция ванкомицина B составляет <93%, то нефротоксичность развивается у 7–17% больных по сравнению с 0–5% при фракции ванкомицина B ≥93% [1].

Таким образом, грамположительные нозокомиальные инфекции, вызванные MRSA, представляют определенные проблемы в современной клинике. Своевременная эффективная антибактериальная терапия позволяет снизить летальность и улучшить качество жизни пациентов. Много лет ванкомицин был стандартом лечения пневмоний, вызванных MRSA, но его эффективность считалась ограниченной из-за плохой проницаемости в альвеолярную жидкость. В ходе дальнейших исследований это не подтвердилось. Более того, было показано, что концентрация ванкомицина в ткани легких при пневмонии выше, чем линезолида. Не выявлено преимуществ линезолида (по сравнению с ванкомицином) также при бактериемии, катетер-ассоциированных инфекциях кровотока и осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, а стоимость лечения при ожидаемой равной эффективности препаратов для ванкомицина более чем в 5 раз ниже.

Таким образом, при лечении различных нозокомиальных инфекций, включая вызванные MRSA, ванкомицин равен по эффективности линезолиду и, вероятно, менее токсичен. Линезолид остается препаратом выбора для лечения грамположительных инфекций, вызванных ванкомицинрезистентными микроорганизмами, в частности ванкомицинрезистентными энтерококками.

Литература

1. Белоусов Ю. Б., Филиппова О. В., Селютин О. А. и др. Сравнительная характеристика препаратов ванкомицина, зарегистрированных в РФ // Качественная клиническая практика. – 2009; 5: 1–13.
2. Дехнич А. Терапия нозокомиальных стафилококковых инфекций в России – время менять стереотипы // Врач. – 2010; 10: 18–22.
3. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care. – 2005; 17 (4): 338–416.
4. Boselli E., Breilh D., Rimmele T. et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary concentrations of linezolid administered to critically ill patients with ventilator-associated pneumonia // Crit. Care Med. – 2005; 33 (7): 1529–1533.
5. Bounthavong M., Hsu D. Efficacy and safety of linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) complicated skin and soft tissue infection (cSSTI): a meta-analysis // Curr. Med. Res. Opin. – 2010, 26 (2): 407–421.
6. Brown J., Aitken S., van Manen R. Potential for linezolid-related blindness: a review of spontaneous adverse events reports // Pharmacotherapy. – 2011; 31 (6): 585–590.
7. Chan J., Pham T., Wong J. et al. Clinical outcomes of linezolid vs vancomycin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus ventilator-associated pneumonia. Retrospective analysis // J. Intensive Care Med. – 2011; doi: 10.1177/0885066610392893.
8. Cruciani M., Gatti G., Lazzarini L. et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue // J. Antimicrob. Chemother. – 1996; 38 (5): 865–886.
9. Dandache P., Moise P., Orsini J. et al. Reduced biofilm production associated with increasing linezolid MICs among linezolid-resistant staphylococci // J. Antimicrob. Chemother. – 2009, 64: 1114–1118.
10. Dodds T., Hawke C. Linezolid versus vacomycin for MRSA skin and soft tissue infections (systematic review and meta-analysis) // ANZ J. Surg. – 2009; 79 (9): 629–635.
11. Fowler V., Sexton D. Treatment of Staphylococcus aureus bacteriemia in adults. In: UpToDate, Rose B. (ed), UpToDate, Waltham M., 2009, Accessed July 23, 2009.
12. Gales A., Sader H., Andrade S. Emergence of linezolid-resistant Staphylococcus aureus during treatment of pulmonary infection in a patient with cystic fibrosis // Intern. J. Antimicrob. Agents. – 2006; 27: 300–302.
13. Garcia M., de la Torre M., Morales G. et al Clinical outbreak of linezolid-resistant Staphylococcus aureus in an intensive care unit // JAMA. – 2010; 303 (22): 2260–2264.
14. Gluck T. Linezolid vs. vancomycin for soft-tissue infections // J. Watch Infect Dis. – 2005; 8: 6 (www. infectious-diseases.jwatch.org/cgi/content/full/2005/708/6).
15. Itani K., Dryden M., Bhattacharyya H. et al. Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissie infections proven to be caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus // Am. J. Surg. – 2010; 199 (6): 804–816.

- 100% MRSA- и MRSE- штаммов чувствительны к Эдицину[1, 2]
- Высокая степень хроматографической очистки (содержание ванкомицина В > 93 %)[3]
- Самый изученный антибиотик против полирезистентной Гр(+) микрофлоры[4]

a Novartis company

SANDOZ

123317 Москва, Пресненская набережная, д. 8, стр.1, комплекс «Город столиц», 8-й этаж, ЗАО «Сандоз» • тел.: (495) 660-75-09

1. Жилина С.В. и др. Диагностика сепсиса: микробиология и клиника КМАХ. 2005, Т. 7, №2, приложение 1, с. 25.
2. Dekhnich A., Nikulin A., Ivanchik N., Kretchikova O., Kozlov R. Susceptibility of Staphylococcus aureus nosocomial isolates in Russia: five-year trends. Abstracts of the 19th ECCMID, Helsinki, Finland, 16–19 May 2009, Poster № 1076.
3. Белоусов Ю.Б. и др. Сравнительная характеристика препаратов ванкомицина, зарегистрированных в РФ Качественная клиническая практика 2009 г. п. №5.
4. Donald P. Levine. Vancomycin: A History. Clinical Infectious Diseases 2006; 42:S5–12.

16. Jang H., Kim S., Kim K. et al. Salvage treatment for persistent methicillin-resistant Staphylococus aureus bacteriemia: efficacy of linezolid with or without carbapenem // Clin. Infect. Dis. – 2009; 49: 395–401.

17. Kalil A., Murthy M., Hermsen E. et al. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Crit. Care Med. – 2010: 38 (9): 1802–1808.

18. Kollef M., Shorr A., Tabak Y. et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia // Chest. – 2005; 128 (6): 3854–3862.

19. Lamer C., de Beco V., Soler P. et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients // Antimicrob Agents Chemother. – 1993; 37 (2): 281–286.

20. Luna C., Bruno D., Garcia-Morato J. et al. Effect of linezolid compared with vancomycin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus severe pneumonia in piglets // Chest 2009; 135 (6): 1564–1571

21. Mazzariol A., Lo Cascio G., Kocsis E. et al. Outbreak of linezolid-resistant Staphylococcus haemolyticus in an Italian intensive care unit // Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. – 2011; DOI 10/1007/s10096–011–1343–6.

22. Que Y.-A., Morellion P. Staphylococus aureus (including Staphylococcal toxic shock). Chapter 195. – In: Mandell, Douglas and Bennett`s Principles and Practice of Infectious Diseases, 7-th edition. Eds: Mandell G., Bennett J., Dolin R. Churchill Livingstone. – Elsevier, 2010. – P. 2543–2578.

23. Rodriguez-Aranda A., Daskalaki M., Villar J. Et al Nosocomial spread of linezolid-resistant Staphylococcus haemolyticus infections in intensive care unit // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2009; 63: 398–402.

24. SENTRY Antimicrobial Surveillance Programm // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2000; 43: 303–309.

25. Shorr A., Kunkel M., Kollef M. Linezolid versus vancomycin for Staphylococcus aureus bacteriemia: pooled analysis of randomized studies // J. Antimicrob Chemother. – 2005; 56: 923–929.

26. Stevens D., Herr D., Lampiris H. et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections // Clin. Infect. Dis. – 2002; 34: 1481–1490.

27. Styers D., Sheehan D., Hogan P. et al. Laboratory-based surveillance of current antimicrobial resistance patterns and trends among Staphylococcus aureus: 2005 status in the United States // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2006; 5: 2.

28. Tarazona R., Padilla T., Gomez J. et al. First report in Spain of linezolid non-susceptibility in a clinical isolate of Staphylococcus haemolitycus // Intern. J. Antimicrob. Agents. – 2007; 30: 274–285.

29. Walkey A. O`Donnell M., Wiener R. Linezolid versus glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected meticillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // Chest. – 2011; 139 (5): 1148–1155.

30. Weigelt J., Itani K., Stevens D. et al. Linezolid versus vancomycin in theatment of complicated skin and soft tissue infections // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2005; 49 (6): 2260–2266.

31. Wilcox M., Tack K., Bouza E. et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study // Clin. Infect. Dis. – 2009; 48: 2003–2012.

32. Wunderlink R., Rello J., Cammarata S. et al. Linezolid vs vancomycin: Analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia // Chest. – 2003; 124 (5): 1789–1797.

VANCOMYCIN AND LINEZOLID IN NOSOCOMIAL INFECTIONS CAUSED BY METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCI

*Professor **N. Dmitrieva**, MD, PhD, Dsc; **I. Petukhova**, MD, PhD, Dsc;*
***Z. Grigoryevskaya**, MD, PhD*
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Recent studies of the efficacy of vancomycin and linezolid in the treatment of patients with nosocomial infections caused by methicillin-resistant staphylococci have allowed a weighted comparative evaluation of these drugs.

Key words: methicillin-resistant staphylococci, nosocomial infections, vancomycin, linezolid.

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА САНГВИРИТРИН

С. Вичканова, доктор медицинских наук, профессор
Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, Москва
E-mail: nat.krutickova@yandex.ru

Сангвиритрин обладает широким спектром антимикробной активности, активен в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. Клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность применения Сангвиритрина в качестве наружного (водно-спиртовой раствор, линимент) и общерезорбтивного (кишечнорастворимые таблетки) средства.

Ключевые слова: Сангвиритрин, антимикробная активность, раствор, линимент, кишечнорастворимые таблетки, доклинические и клинические исследования.

Последние 50 лет XX века ознаменовались крупными достижениями в области лечения заболеваний, вызываемых различными инфекционными агентами. К таким достижениям относится создание антибиотиков и синтетических химиотерапевтических средств, воздействующих на патогенный возбудитель. Однако постоянное и широкое (при этом не всегда оправданное) применение антибиотиков и синтетических химиотерапевтических средств приводит к ряду явлений, осложняющих возможность их рационального использования:

- возникновению аллергических реакций при применении большинства антибиотиков и, как следствие, аллергизации населения, особенно детей;
- наличию серьезных побочных (токсических) воздействий на системы и органы;
- развитию лекарственной резистентности микроорганизмов к известным антимикробным средствам;
- нарушению нормального состава микрофлоры, приводящему к расширению спектра патогенной микрофлоры за счет микроорганизмов, ранее относившихся к условно-патогенным, и появлению новых инфекционных процессов (дисбактериозы, бактерионосительство и выделение патогенного возбудителя в окружающую среду).

Поэтому столь актуальна разработка оригинальных антимикробных средств иной природы – с новыми свойствами и другим механизмом действия.

Проводимые в ВИЛАРе исследования позволили выявить ряд растений, перспективных для создания эффективных лечебных препаратов, одним из которых является Сангвиритрин [1, 2], Последний представляет собой смесь бисульфатов 2 близких по структуре и свойствам четвертичных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина.