

УДК 615.281.035

## Фузидовая кислота в современной клинической практике

(Обзор литературы)

Ю.А. Белькова

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Широкое распространение множественно-резистентных грам(+) возбудителей, особенно метициллинорезистентных стафилококков, заставляет пересмотреть отношение к такому «старому» препарату, как *фузидовая кислота*, и обратить внимание на возможность ее применения в терапии инфекций, вызванных этими микроорганизмами. В обзоре литературы представлены сведения о химических и физических свойствах, антимикробной активности, механизме действия, фармакокинетики, показаниях к применению и клинической эффективности фузидовой кислоты, а также о спектре возмож-

ных нежелательных лекарственных реакций. Фармакологический профиль фузидовой кислоты, хорошая переносимость, низкий уровень резистентности и отсутствие перекрестной резистентности с другими антибиотиками, а также возможность ступенчатой терапии позволяют рекомендовать этот препарат к более широкому применению, особенно при инфекциях, вызванных *Staphylococcus aureus*, в том числе и метициллинорезистентными штаммами.

**Ключевые слова:** фузидовая кислота, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, *S. aureus*, MRSA.

### Role of Fusidic Acid in Clinical Practice

(Literature Review)

J.A. Belkova

Research Institute for Antimicrobial Therapy, Smolensk, Russia

The widespread of multy-resistant Gram-positive pathogens, especially methicillin-resistant staphylococci made us to reconsider our attitude to such an «old» drug as *fusidic acid* and to draw attention to its usefulness in therapy of the infection caused by these microorganisms. In present review the information on chemical and physical properties, antimicrobial activity, mechanism of action,

pharmacokinetic, pharmacodynamic, clinical indications, clinical efficacy and spectrum of possible adverse drug reactions of fusidic acid is given. Pharmacological profile, safety, low level of resistance, absence of cross-resistance with other antimicrobials and possibility of step therapy allow to recommend fusidic acid to more frequent clinical use, especially in infections caused by methicillin-resistant strains *Staphylococcus aureus*.

**Key words:** fusidic acid, antimicrobial therapy, antimicrobial resistance, *S. aureus*, MRSA.

Контактный адрес:

Юлия Андреевна Белькова

214019, Смоленск, Россия, а/я 5

Факс: (0812) 61-12-94

E-mail: belkova@antibiotic.ru

## Введение

*Фузидовая кислота* (ФК) –  $C_{31}H_{48}O_6 \times 1/2 H_2O$  (молекулярная масса – 525,7) по химической структуре является тетрациклическим тритерпеноидом. Она продуцируется грибами *Fusidium coccineum* [1] и является единственным, используемым в клинической практике, представителем класса фузиданов.

ФК была впервые выделена в 1960 г. специалистами компании «*Leo Laboratories*» (Дания). С 1962 г. она применяется в лечении как системных, так и поверхностных стафилококковых инфекций. Несмотря на наличие других структурных аналогов, только 24, 25-дигидрофузидовая кислота была эквивалентна ФК по микробиологической активности [2].

Широкое распространение в последние годы метициллинорезистентных стафилококков вновь привлекло внимание клиницистов к данному препарату. Предприняты также попытки создания новых структурных аналогов ФК [3], однако ни один из них клинически не применяется.

Основным производным ФК, используемым в клинической практике, является ее натриевая соль –  $C_{31}H_{47}NaO_6$  (молекулярная масса – 538,7), которая отличается от ФК хорошей растворимостью в воде, что позволяет использовать ее для внутривенного введения [1].

## Механизм действия

Антибактериальный эффект ФК основан на ингибировании синтеза бактериальных белков посредством взаимодействия с фактором элонгации G (ФЭ-G) – жизненно важным для бактериальной клетки белком, участвующим в процессе трансляции на рибосоме при образовании пептидной связи.

ФК связывает в единый комплекс ФЭ-G с органическими фосфатами – гуанозиндифосфатом (ГДФ) и гуанозинтрифосфатом (ГТФ) и стабилизирует комплекс на рибосоме, нарушая таким образом ГТФазную функцию ФЭ-G. При этом нарушается гидролиз гуанозинфосфатов, что ведет к прекращению удлинения пептидной цепи [4].

У прокариот существует только один тип фактора элонгации – ФЭ-2, который чувствителен к действию ФК, в то время как эукариотические клетки имеют другие факторы – ФЭ-Т<sub>1</sub> и ФЭ-1, что позволяет эукариотической клетке преодолевать ингибирующее воздействие ФК на белковый синтез [5].

Кроме того, показано, что в высоких концентрациях ФК способна ингибировать связывание аминоксил-тРНК с донорским участком рибосом [6].

## Антимикробная активность

ФК обладает бактериостатической, а в очень высоких дозах и бактерицидной активностью преимущественно против грам(+) бактерий; для стафилококков, например, минимальная бактерицидная концентрация (МБК) в 8–32 раза превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) [7].

Спектр антимикробной активности ФК уникален, так как в пределах одного рода различные виды микроорганизмов могут обладать различной чувствительностью к препарату (табл.1).

Наибольшей активностью ФК обладает против *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, включая метициллинорезистентные штаммы. На большинство других видов стафилококков и на стрептококки она действует умеренно, высокоактивна против коринебактерий, менингококков и нейссерий. Грам(–) аэробные палочки в подавляющем большинстве резистентны к ФК.

ФК обладает высокой активностью против грам(+) анаэробов, включая клостридии, пептококки, пептострептококки, значительно менее активна против грам(+) анаэробов, таких, как бактероиды и фузобактерии, и некоторой активностью против ряда простейших, включая *Giardia lamblia* и *Plasmodium falciparum*.

## «Неантибактериальные» эффекты

Помимо антибактериального ФК обладает слабым иммуномодулирующим действием, которое связывают с подавлением продукции и секреции цитокинов, особенно интерлейкинов (ИЛ), и фактора некроза опухоли (ФНО). К. Bendtzen и соавт. [32] показали, что ФК подавляет продукцию ИЛ-1, ИЛ-2 и  $\gamma$ -интерферона и не влияет на продукцию ИЛ-6 и ФНО. В то же время другие авторы предполагают, что подавляется также продукция ФНО [33].

Показано, что ФК в клинических концентрациях является ингибитором хемотаксиса нейтрофилов и подавляет функцию Т-лимфоцитов [34], а в более высоких концентрациях может нарушать белково-синтетические процессы в нейтрофилах.

Иммуномодуляторные эффекты отмечены у ряда пациентов, лечившихся препаратами ФК по другим причинам. Описаны случаи улучшения течения иммуноопосредованных патологических состояний, болезней Бехчета [35], Крона [36], склеродермии [37]. Отмечается положительное влияние приема ФК на течение инсулинозависимого сахарного диабета, поскольку одним из факторов его прогрессии является аутоиммунная реакция против  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы [38]. Однако специальных исследований клинической эффек-

Таблица 1. Активность фузидовой кислоты *in vitro* против различных микроорганизмов

Микроорганизм	Диапазон МПК, мг/л	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Предположитель- ная клиническая активность	Литература
1	2	3	4	5	6
<b>Аэробы</b>					
<i>Staphylococcus aureus</i> :					
метициллиночувствительные штаммы	0,008–4	0,03–0,2	0,06–1,56	+	[8, 9, 10]
метициллинорезистентные штаммы	0,008–64	0,03–3,13	0,06–4	+	[8, 11, 12, 13]
Коагулазонегативные стафилококки:					
<i>S. epidermidis</i>	0,024–8	0,12–0,25	0,25–0,5	+	[8, 11, 14]
<i>S. hominis</i>	≤0,12–4	0,25	0,25	+	[14]
<i>S. haemolyticus</i>	0,12–2	0,25	0,25	+	[14]
<i>S. saprophyticus</i>	0,048–8	2–4	3,12–4	–	[11, 15]
Стрептококки:					
<i>S. agalactiae</i>	32	8	8	–	[16]
<i>S. pneumoniae</i>	2–8	2–8	4–8	–	[17]
<i>S. pyogenes</i>	4–8	2–8	4–8	±*	[17]
<i>Enterococcus</i> spp.	1–32	3,12–25	4–25	–	[11, 14, 17, 18]
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,04–12,5	0,03–0,04	0,06–2	+	[19]
<i>Erysipelothrix rhusiopathie</i>	0,03	НД**	НД	+	[16]
<i>Listeria monocytogenes</i>	4	НД	НД	–	[16]
<i>Nocardia asteroides</i>	0,78–6,25	3,12	6,25	±	[20]
<i>Nocardia caviae</i>	12–25	12,5	25	–	[20]
<i>Streptomyces somaliensis</i>	0,06–0,5	НД	НД	+	[21]
<i>Bordetella pertussis</i>	0,03–0,5	0,1	0,2	+	[22]
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,06–0,12	0,12	0,12	+	[17]
<i>Legionella pneumophila</i>	0,5	НД	НД	+	[23]
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,25–2	0,5–0,6	0,5–2	+	[17]
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,015–0,5	0,03–0,12	0,12–0,25	+	[17]
Микобактерии:					
<i>M. avium</i>	1–>128	32	64	–	[24]
<i>M. leprae</i>	0,16–20	НД	НД	–	[25]
<i>M. tuberculosis</i>	4–64	8–32	16–64	–	[26]
<b>Анаэробы</b>					
<i>Bacteroides distasonis</i>	0,12–8	1	2	–	[27]
<i>Bacteroides fragilis</i>	0,2–8	2	2–16	–	[27, 28]
<i>Bacteroides ovatus</i>	0,25–4	0,5	4	–	[27]
<i>Bacteroides ureolyticus</i>	0,12–0,5	0,25	0,5	±	[27]
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,12–4	0,5	1	±	[27]
<i>Prevotella melaninogenica</i>	≤0,25–200	≤0,25–12,5	0,5–50	–	[28]
<i>Prevotella bivia</i>	≤0,25–1,6	0,5	0,5–4	–	[28]
<i>Prevotella intermedia</i>	≤0,06–1	0,25	1	±	[27]
<i>Prevotella oralis</i>	0,12–0,5	0,25	0,5	±	[27]
<i>Fusobacterium</i> spp.	≤0,25–>128	1–16	32–64	–	[27, 28]
<i>Veillonella parvula</i>	0,5–8	2	4	–	[27]
<i>Actinomyces israelii</i>	6,5–25	6,3	12,5	–	[29]
Клостридии:					
<i>C. bifermentans</i>	≤0,06–0,25	0,12	0,25	+	[27]
<i>C. cochlearum</i>	0,25–1	0,5	1	+	[27]
<i>C. difficile</i>	≤0,25–64	≤0,25–2	0,25–2	+	[28, 30]

1	2	3	4	5	6
<i>C. histolyticum</i>	≤0,06–0,5	0,12	0,5	+	[27]
<i>C. innocuum</i>	0,12–1	0,2	1	+	[27]
<i>C. paraputrificum</i>	≤0,06–0,25	0,12	0,25	+	[27]
<i>C. perfringens</i>	≤0,06–1	0,12–0,25	0,5–2	+	[27, 28]
<i>C. ramosum</i>	≤0,06–0,5	0,12	0,5	+	[27]
<i>C. subterminale</i>	0,12–0,5	0,25	0,5	+	[27]
<i>C. tertium</i>	0,12–1	0,25	1	+	[27]
<i>Eubacterium lentum</i>	≤0,06–1	0,12	0,5	+	[27]
<i>Peptococcus</i> spp.	≤0,06–0,5	0,12–0,25	0,25–4	+	[27, 28]
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	≤0,06–1	0,25	0,5–4	+	[27, 28]
<i>Propionibacterium acnes</i>	≤0,06–2	0,25	1	+	[27, 28]

\* Несмотря на относительно высокую МПК фузидовой кислоты для стрептококков, есть данные об успешном системном применении ее в лечении инфекций кожи и мягких тканей (эффективность – 75–85%) [31]. Она может также применяться местно при поверхностных стрептококковых инфекциях, так как создается ее высокая концентрация.

\*\* НД – нет данных.

тивности ФК как иммуномодулятора не проводилось.

Высокие концентрации ФК способны *in vitro* подавлять репликацию некоторых вирусов, включая ВИЧ. Первые сообщения об этом появились в 1987 г. [39]. Однако вплоть до настоящего времени данный эффект остается не подтвержденным. Скорее всего проявляется общее цитотоксическое действие. Ряд исследователей связывает эффект с ингибированием синтеза ФНО. Однако в клинических исследованиях какого-либо улучшения течения болезни у ВИЧ-инфицированных, принимавших ФК, по сравнению с таковым у не принимавших ее не отмечено [40].

### Резистентность к фузидовой кислоте и ее возможные механизмы

Описаны следующие механизмы резистентности микроорганизмов к ФК:

- структурные изменения фактора элонгации;
- снижение проницаемости клеточной стенки;
- ферментативная инактивация препарата.

*Структурные изменения фактора элонгации* обусловлены хромосомными мутациями, которые встречаются с частотой  $1 \times 10^{-6}$  –  $1 \times 10^{-7}$  [8, 27]. Такой механизм резистентности встречается у *Staphylococcus* spp. и ряда грам(–) бактерий, МПК которых значительно превышают таковые в общей популяции [41].

*Снижение проницаемости клеточной стенки* является плазмидно-обусловленным. Данный механизм является преобладающим у *S. aureus* (около 70% резистентных штаммов) [42]. При этом резистентность к ФК нередко сочетается с устойчивостью к антибактериальным препаратам других групп [43].

По данным зарубежных исследователей, частота резистентности к ФК у метициллиночувствительных штаммов *S. aureus* составляет 1–3%, аналогичные показатели для метициллинорезистентных штаммов несколько выше – 2–5,7% [44].

По данным С.В. Сидоренко и соавт., 95% выделенных в Москве и Санкт-Петербурге штаммов MRSA оказались чувствительными к ФК, остальные 5% были умеренно резистентными [45]. При изучении антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *S. aureus* в различных регионах России в рамках исследования *СтЭнт* резистентных к ФК изолятов не выявлено (данные готовятся к печати).

*Ферментативная инактивация препарата.* Показано, что хлорамфениколацетилтрансфераза I, обнаруженная у бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, способна инактивировать ФК [46]. Другие типы хлорамфениколацетилтрансферазы не обладают подобным эффектом. В. von der Naag и соавт. описали резистентность *Streptomyces* spp. к ФК посредством инактивации ее молекулы ферментом эстеразой [47].

### Эволюция резистентности стафилококков к фузидовой кислоте

Потенциальными селективирующими факторами в развитии резистентности считаются монотерапия и высокая бактериальная обсемененность. Вследствие этого наибольший риск развития резистентности к ФК наблюдается у пациентов с ожогами. Однако, несмотря на длительное использование ФК, в том числе и в виде местной терапии (практически с момента разработки препарата), число резистентных клинических изолятов остается низким – в пределах 1–2% [1].

По данным М. Faber и V.T. Rosdahl, с 1967 по 1983 г. резистентность стафилококков к ФК возросла с 0,8 до 1% [48]. Приведенные J.D. Turnidge и соавт. данные на 1994 г. об уровне резистентности метициллиночувствительных и метициллинорезистентных стафилококков (1,9 и 3,1% соответственно) незначительно отличаются от таковых в предыдущие 5 лет [49]. Высказано мнение, что низкий уровень приобретенной резистентности связан с ограниченным применением препарата в клинической практике. Однако Н. Roser убедительно показал, что, несмотря на увеличение частоты как системного, так и местного применения ФК, частота резистентных штаммов возросла незначительно – до 1% [50].

Тем не менее при тяжелых инфекциях и при длительном применении рекомендуется использовать ее в комбинации с другими антибактериальными препаратами, активными в отношении предполагаемого возбудителя, что позволяет снизить риск развития приобретенной резистентности [44].

#### Определение чувствительности и интерпретация результатов

В наиболее широко используемых в мире рекомендациях *Национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам* (NCCLS) США нет указаний по интерпретации данных определения чувствительности к ФК. Предлагаемые *Комитетом по антибиотикам французского общества микробиологов* (Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie) [51] пограничные концентрации и диаметры ингибирования зон роста микроорганизмов представлены в табл. 2.

Таблица 2. **Рекомендуемые пограничные концентрации фузидовой кислоты и диаметр зоны подавления роста микроорганизмов [51]**

Чувствительность	МПК, мг/л	Зона подавления роста, мм
Чувствителен	≤2	≥22
Резистентен	>16	<15

L.A. Mandell [52] рекомендует критерии резистентности к ФК для *S. aureus* (табл. 3).

Необходимо отметить, что при добавлении к питательной среде плазмы или крови наблюдается значительное повышение МПК вследствие того, что часть препарата связывается с белками [53]. На МПК влияет количество бактерий в инокулюме. Так, для *S. aureus* отмечено 4-кратное возрастание МПК при увеличении содержания микроорганизмов с  $10^3$  до  $10^9$  КОЕ/мл [54].

Таблица 3. **Рекомендуемые пограничные концентрации фузидовой кислоты и диаметр зоны подавления роста для стафилококков [52]**

Чувствительность	МПК, мг/л	Зона подавления роста, мм
Чувствителен	≤0,25	≥22
Умеренно резистентен	0,5–1	>17 – <22
Резистентен	≥2	≤17

#### Фармакокинетика

**Всасывание.** Натриевая соль ФК (выпускается в виде покрытых оболочкой таблеток) хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Ее биодоступность достигает 91% [55], для суспензии, содержащей гемигидрат ФК, этот показатель несколько ниже. Отмечено более быстрое всасывание препаратов у детей, чем у взрослых. При приеме препаратов одновременно с пищей скорость абсорбции снижается, тогда как на объем всасывания одновременность приема с пищей не оказывает выраженного влияния [1].

При внутривенном введении 500 мг ФК пиковая концентрация в плазме составляла 23–52,4 мг/л (в среднем – 35,8 мг/л). При приеме внутрь аналогичной дозы препарата пиковая концентрация в плазме достигалась через 2–3,2 ч и была несколько ниже – от 14,5 до 33,3 мг/л (в среднем – 26,2 мг/л) [56].

**Распределение.** ФК при системном применении хорошо проникает во многие ткани и биологические жидкости организма. Очень высокая концентрация препарата (в 1,7–6,4 раза превышающая концентрацию в сыворотке крови) создается на ожоговых поверхностях, что объясняют большим содержанием там белков. Хорошо проникает в гнойное отделяемое, достигая концентрации, близкой к таковой в сыворотке, в синовиальную жидкость (28–78% от сывороточной концентрации), костную ткань (16–24%), подкожно-жировую клетчатку (17%) и миокард (33%).

ФК плохо проникает в невоспаленную мозговую ткань, несколько выше ее проницаемость в абсцессы мозговой ткани. В цереброспинальную жидкость проникает в незначительных количествах. В мокроте ФК определяется в низких концентрациях (6–8% от сывороточной концентрации) [56]. Проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком [1].

Необходимо отметить, что даже после однократного внутривенного введения 500 мг ФК ее концентрация в плазме через 8 и 12 ч составляет 11–16 и 8–10 мг/л соответственно, а при приеме внутрь – 8–12,5 и 7,5–10 мг/л, что значительно

превышает МПК для чувствительных микроорганизмов [56].

ФК обладает высокой протеинсвязывающей способностью – свыше 95% препарата циркулирует в крови в связанном с белками состоянии.

Для препаратов ФК характерен эффект кумуляции, который проявляется при введении с интервалом в 8 ч и практически не наблюдается при введении с интервалом в 12 ч [57]. При применении в дозе 500 мг натриевой соли ФК 3 раза в день уже через 4 дня концентрация в плазме достигает 100 мг/мл или более [1].

**Метаболизм.** Большая часть введенной дозы подвергается метаболизму в печени (табл. 4). Метаболиты ФК также обладают антибактериальной активностью.

Таблица 4. Основные метаболиты фузидовой кислоты [58]

Метаболит	Концентрация в желчи, %	МПК для <i>S. aureus</i> , мг/л
Конъюгат глюкуронида	15	12
Дикарбоксилированный метаболит	10	30
? Гидроксилированный метаболит	3	16
3-кетометаболит	?	0,3
Три других неидентифицированных метаболита	?	?
Неизменная фузидовая кислота	0,3	0,1

**Выведение.** Препараты ФК выводятся преимущественно в виде метаболитов с желчью. Лишь небольшое количество введенной дозы выделяется в неизменном виде: около 2% – с фекалиями и менее 0,5% – с мочой [1]. Максимальная концентрация препарата, определяемая в моче, не превышает 0,5–0,8 мг/л [59], почечный клиренс, составляющий, по данным ряда исследований, 0,03–0,05 мл/мин, очень мал по сравнению с общим клиренсом – 11–21 мл/мин [60].

Более подробно фармакокинетическая характеристика ФК представлена в табл. 5 и 6.

На фармакокинетику препарата влияет снижение концентрации альбуминов в плазме крови, что ведет к повышению содержания свободной ФК и вследствие этого – к повышению ее клиренса. При холестазах клиренс ФК, напротив, снижается, по предположению ряда авторов, вследствие нарушения глюкуронидазного звена метаболизма при повышенной концентрации билирубина в плазме крови [61]. Изменения функции почек не влияют на выведение ФК.

**Местное применение.** При местном применении препарата показано, что проницаемость через неповрежденную кожу составляет для натриевой соли ФК 0,18–2,3%, механические травмы и заболевания кожного покрова значительно ее повышают [62].

При инстилляции в конъюнктивальную полость 1% раствор ФК (глазные капли) проникает через роговицу в переднюю камеру глаза, создавая там терапевтическую концентрацию [63].

### Переносимость

По данным литературы, *нежелательные лекарственные реакции* (НЛР) при системном применении препаратов ФК наблюдаются в 11–21% случаев [64, 65]. Преимущественно это гастроинтестинальные нарушения в виде диспепсии и легкие формы других НЛР. Развитие тяжелых реакций встречается крайне редко.

Диспептические и диспепсические явления развиваются при приеме ФК внутрь. Наиболее частыми из них являются дискомфорт в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, тошнота, диарея, рвота, абдоминальные боли. Все явления обратимы, исчезают после отмены препарата.

Отмечена прямая зависимость между дозой препарата и частотой развития НЛР. W.D. Carr и соавт. в двойном слепом рандомизированном дозозависимом исследовании показали, что при назначении натриевой соли ФК в дозе 250–500 мг 2 раза в сутки вместо 500 мг 3 раза в сутки значительно снижается частота НЛР. При этом какой-либо разницы в терапевтическом эффекте не выявлено, что позволило им, а также другим исследователям рекомендовать именно такой режим применения ФК [64].

Прием ФК может вызвать нарушения функции печени или усугубить уже имеющиеся [66]. Гепатотоксичность проявляется преимущественно повышением активности печеночных ферментов, редко желтухой и холестазом и обусловлена тем, что метаболизм препарата происходит преимущественно в печени, вследствие чего нарушаются процессы транспорта и секреции желчных пигментов [52].

Кроме того, *in vitro* показана способность ФК конкурировать с билирубином за связывание с альбуминами плазмы крови. По прекращении приема препарата функция печени, как правило, восстанавливается. Тем не менее ФК не рекомендуется назначать пациентам с патологией гепатобилиарной системы.

У новорожденных препараты ФК должны применяться с большой осторожностью из-за опасности развития ядерной желтухи [1].

Гранулоцитопения и тромбоцитопения относятся к числу крайне редких осложнений. Они полностью компенсируются вскоре после отмены препа-

Таблица 5. Фармакокинетика фузидовой кислоты у взрослых при приеме 500 мг внутрь [56]

Лекарственная форма	Время приема	$C_{\max}$ , мг/л	$T_{\max}$ , ч	$C_{8\text{ ч}}$ , мг/л	$C_{12\text{ ч}}$ , мг/л	Время определения ПФК, ч	ПФК, мг × ч/л	$t_{1/2\beta}$ , ч
Капсулы	Натощак	27,5	2	10,7	НД	НД	НД	НД
Капсулы	Натощак	14,5	2	8,4	НД	0–24	173	НД
Капсулы	Натощак	31,4	3,0	≈12	НД	0–8	162	НД
Суспензия	Натощак	23,0	2,6	≈8	НД	0–8	107	НД
Таблетки	Натощак	30,6	2,2	НД	НД	0–∞	329	8,9
Таблетки	После еды	22,7	3,2	НД	НД	0–∞	276	9,5
Таблетки	Натощак	33,3	2,1	≈12,5	≈10	0–∞	368	16
Таблетки	НД	24,7	≈2	≈10	≈7,5	0–24	238	НД
Таблетки	Натощак	30,0	≈2	НД	8,5	0–∞	315	11,0
Таблетки	Натощак	НД	НД	НД	НД	0–12	187	НД

**Примечание:**  $C_{\max}$  – пиковая концентрация,  $T_{\max}$  – время достижения пиковой концентрации,  $C_{8\text{ ч}}$  – концентрация через 8 ч после введения,  $C_{12\text{ ч}}$  – концентрация через 12 ч после введения, ПФК – площадь под фармакокинетической кривой,  $t_{1/2\beta}$  – период полувыведения фазы элиминации, НД – нет данных.

Таблица 6. Фармакокинетика фузидовой кислоты у взрослых при внутривенном введении [56]

Лекарственная форма	Доза	$C_{\max}$ , мг/л	$T_{\max}$ , ч	$C_{8\text{ ч}}$ , мг/л	$C_{12\text{ ч}}$ , мг/л	Время определения ПФК, ч	ПФК, мг × ч/л	$t_{1/2\beta}$ , ч
Диэтаноламиновая соль	100 мг, болюсное введение	21	0,25	2	НД	0–8	165	5,6
Диэтаноламиновая соль	500 мг в течение 2 ч	43,1	2,25	≈16	НД	0–8	235	НД
Натриевая соль	500 мг в течение 2 ч	52,4	2	≈15	≈10	0–∞	411	9,8
Натриевая соль	500 мг в течение 2 ч	23,6	2	≈11	≈8	0–∞	204	14,5

**Примечание:**  $C_{\max}$  – пиковая концентрация,  $T_{\max}$  – время достижения пиковой концентрации,  $C_{8\text{ ч}}$  – концентрация через 8 ч после введения,  $C_{12\text{ ч}}$  – концентрация через 12 ч после введения, ПФК – площадь под фармакокинетической кривой,  $t_{1/2\beta}$  – период полувыведения фазы элиминации, НД – нет данных.

рата. Их развитие связывают с антительно-гаптеновым механизмом и формированием IgG к форменным элементам крови [67].

Спазм венозных сосудов, тромбофлебит, гемолиз могут наблюдаться при внутривенном введении препаратов ФК. Для профилактики данных НЛР рекомендуется вводить препарат в буферном растворе<sup>1</sup> (рН 7,5) очень медленно (в течение 2–4 ч) в крупную вену с хорошим кровотоком.

Необходимо учитывать, что при введении больших доз ФК, разведенной в фосфатно-цитратном буфере, может развиваться гипокальциемия. Внутримышечное и подкожное введение противопоказано, так как может привести к развитию тканевых некрозов [52].

При местном применении препаратов ФК могут наблюдаться реакции гиперчувствительности в форме раздражения и сыпи. При системном приме-

нении они развиваются редко. Развитие аллергических реакций может быть индуцировано другими компонентами, содержащимися в формах для местного применения (бензалкониум хлорид в глазных каплях) [68].

### Противопоказания

Абсолютное противопоказание – наличие у пациента гиперчувствительности к данной группе препаратов. Нежелательно использование ФК у пациентов с патологией гепатобилиарной системы, у новорожденных с желтухой, а также у недоношенных детей.

Внутривенное введение противопоказано при наличии у пациента облитерирующих заболеваний сосудов.

### Лекарственные взаимодействия

Холестирамин способен связывать ФК по тому же принципу, по которому связывает желчные кис-

<sup>1</sup> Прилагается в комплекте с порошком натриевой соли ФК.

лоты, и таким образом ослаблять ее терапевтический эффект. В высоких дозах он способен полностью нарушить всасывание ФК [69].

Данные о лекарственных взаимодействиях ФК с другими антибактериальными препаратами не однозначны. Так, в исследованиях показан как синергизм [17, 70], так и антагонизм [71] или отсутствие взаимодействия [10, 70] между ФК и  $\beta$ -лактамами.

Гликопептиды, по данным большинства исследователей, действуют как антагонисты ФК [10, 72]. Синергизм отмечен при одновременном приеме ФК с аминогликозидами [10, 70], эритромицином [71]. У рифампицина одни исследователи показали отсутствие взаимодействия [73, 74], тогда как другие выявили антагонизм [70] или синергизм [10, 70, 74].

Взаимодействие с фторхинолонами является антагонистическим [70, 75].

### Показания к применению и клиническая эффективность

Спектр заболеваний, при которых применяются препараты ФК, широк и включает инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов, глаз, эндокардит, стафилококковый сепсис и ряд других болезней.

**Инфекции кожи и мягких тканей.** ФК применяется в лечении ряда инфекций кожи и мягких тканей, включая гнойничковые заболевания кожи, акне, абсцессы, раневую и ожоговую инфекции, вторичную инфекцию на фоне чесотки, укусов насекомых.

Столь широкое применение препарата объясняется его высокой активностью против наиболее вероятного возбудителя – *S. aureus*, включая метициллинорезистентные штаммы. ФК является од-

ним из препаратов выбора при вторично-инфицированном атопическом дерматите, так как более чем у 90% пациентов с данной патологией наблюдается стафилококковая колонизация кожи [76].

В ряде исследований показано, что клиническая эффективность при системном применении ФК в терапии инфекций, вызванных *S. aureus*, достигает 91–99% [64, 77], эффективность системной терапии инфекций, обусловленных *Streptococcus pyogenes*, достигает 75–85% [31], несмотря на то что в исследованиях *in vitro* МПК ФК для стрептококков была высокой.

Препарат может применяться для лечения инфекций кожи и мягких тканей как системно, так и местно. По результатам трех рандомизированных исследований, два из которых были двойными слепыми, ФК не уступала по клинической активности флуклоксацилину и пристионамицину (табл. 7). Она была одинаково эффективна в дозах 500 мг, 1 г и 1,5 г в сутки. Однако более высокая частота НЛР в группе пациентов, получавших высокие дозы препарата, позволила авторам рекомендовать применение ФК в дозе 500 мг/сут для лечения инфекций кожи и мягких тканей [64, 65, 77].

При поверхностных инфекциях кожи препараты ФК применяются местно. При сравнении активности ФК с другими антибиотиками обнаружено, что в лечении поверхностных инфекций кожи она не уступает мупироцину (клиническая эффективность – 94–95,2 и 97–98% соответственно) [78, 79] и комбинации триметоприма с полимиксином (клиническая эффективность 78 и 84% соответственно) [80].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании показана одинаковая эффективность

Таблица 7. Эффективность системного применения фузидовой кислоты в лечении инфекций кожи и мягких тканей

Автор, ссылка, дизайн	Количество исследуемых пациентов	Препарат сравнения	Режим дозирования	Клиническая эффективность, %	
				5-й день	Окончание терапии
W.D. Сагг и соавт. [64], Р, ДС	207	ФК	250 мг 2 раза в сутки	90,8	91,3
	206	ФК	500 мг 2 раза в сутки	95,0	95,5
	204	ФК	500 мг 3 раза в сутки	91,8	92,9
L. Machet и соавт. [65], Р	90	ФК	500 мг/сут		92
	90	ФК	1 г/сут	НД	99
	93	Прист	2 г/сут		96
P. Nordin, H. Mobacken [77], Р, ДС	181	ФК	250 мг 2 раза в сутки	93,2	93,2
	181	ФК	500 мг 2 раза в сутки	91,0	94,5
	178	Флу	500 мг 3 раза в сутки	90,8	92,6

**Примечание:** Флу – флуклоксациллин, Прист – пристионамицин, Р – рандомизированное исследование, ДС – двойное слепое исследование, НД – нет данных.

мазей ФК и бензойной кислоты при эритразме, вызываемой *Corynebacterium minutissimum* [81].

**Инфекции костей и суставов.** Стафилококки являются основными этиологическими агентами гнойно-воспалительных заболеваний костей и суставов, таких, как острый и хронический остеомиелит, септические артриты, вторичное инфицирование протезов и средств остеосинтеза. ФК как антистафилококковый препарат успешно применяется в комбинации с другими антибиотиками в лечении данной группы болезней (табл. 8).

Эффективность комбинированной системной терапии достигает 98–100% при остром остеомиелите [82, 83], 63–86% – при хроническом [84, 85] и 94–100% при септическом артрите [86, 87].

Описано также местное применение препаратов ФК в виде гипсовых шариков и пилуль из костно-

го цемента. Они вводятся после удаления некротизированных костных секвестров для обеспечения дренажа и создают высокую местную концентрацию препарата. Орошаются также костные полости раствором ФК [92, 93]. Однако нельзя однозначно рекомендовать такие методы применения, так как их эффективность и безопасность не доказаны.

**Эндокардиты и инфекции крови.** Одно из показаний к применению ФК – стафилококковый сепсис и эндокардит. В ретроспективном исследовании Р.Е. Gosden и соавт. из 316 пациентов 108 получали ФК в комбинации с флуклоксациллином. Отмечено значительное (на 70%) снижение частоты рецидивов и осложнений. Авторы объясняли такой эффект способностью препарата проникать через сосудистую стенку в ткани и воздействовать там на вторичные очаги инфекции, в то время как

Таблица 8. Эффективность фузидовой кислоты в лечении инфекций костей и суставов

Автор, ссылка, год	Количество пациентов	Препарат	Режим дозирования	Путь и сроки введения	Клиническая эффективность, %
<b>Острый остеомиелит*</b>					
T. O'Brian и соавт. [82], 1982	45	ФК+ Клокса	30 мг/кг/сут 100 мг/кг/сут	Оба препарата: 3 нед – внутривенно, затем 6 нед – внутрь	98,0
I.D. Learmonth и соавт. [83, 88], 1984	45	ФК+ Эритро	30 мг/кг/сут НД	Оба препарата: 2 сут – внутривенно, затем 21 сут – внутрь	100,0
A. Lane-O'Kelly, A.C. Maloney [89], 1995	80	ФК+Флу + Ампи (возраст <3 лет)	НД	Сначала внутривенно, затем 6 нед – внутрь	98,7
<b>Хронический остеомиелит</b>					
J. Ernst, [84], 1969	32	ФК	750 мг 4 раза в сутки	Внутрь	37,5
	41	ФК + др.	1500 мг/сут	Внутрь	63,9
D.E. Rowling, [85], 1970	29	ФК + Фенокси	2672 мг/сут 1600 мг/сут	Оба препарата – внутрь, 2 нед – полная доза, 6–8 нед – 1/2 дозы	86,0
N.S. Jones и соавт. [90], 1987	20	ФК + Флу/Эритро	НД	НД	75,0
<b>Септический артрит</b>					
R.R.H. Coombs и соавт. [86], 1987	16	ФК + др.	НД	НД	94,0
B. Peggouin-Verbe и соавт. [88], 1994	9	ФК + Ванко + ФК/Прист	НД	4–6 нед 3 мес	100,0
<b>Вторичное инфицирование протезов и средств остеосинтеза</b>					
R.R. Coombs, A.P. Menday [91], 1985	20	ФК	10–54 мг/кг/сут, в среднем 21 мг/кг/сут	6–43 сут, в среднем 20 сут	95,0
R.R.H. Coombs и соавт. [86], 1987	69	ФК	В среднем 1,22 г/сут	В среднем 30 сут	81,0

**Примечание:** Клокса – клоксациллин, Эритро – эритромицин, Флу – флуклоксациллин, Ампи – ампициллин, Фенокси – феноксиметилпенициллин, Ванко – ванкомицин, Прист – пристицилин, НД – нет данных.

\* Большинство доступных в литературе исследований по терапии острого остеомиелита препаратами фузидовой кислоты связано с остеомиелитом в детском возрасте. Описанные единичные случаи лечения данной патологии у взрослых не позволяют сделать какого-либо заключения.

Таблица 9. Эффективность фузидовой кислоты в лечении инфекций, вызванных MRSA

Автор, ссылка	Количество пациентов	Препарат	Режим дозирования	Клиническая эффективность, %
D.M. Harris [108]	4	ФК	НД	25
K. Jensen [103]	38	ФК + Рифа	НД	87
	10	ФК + Ново	НД	60
T.S. Sorrel и соавт. [105]	7	Ванко 13–28 сут, Затем 4–19 сут ФК+Рифа	НД	86
			НД	
			1,5 г/сут 600 мг/сут	
H. Portier [106]	19	ФК+др.	500 мг 3 раза в сутки внутривенно	74
R.A. Cox и соавт. [107]	8	ФК+ Рифа	500 мг 3 раза в сутки 600 мг/сут	100

**Примечание:** Рифа – рифампицин, Ново – новобиоцин, Ванко – ванкомицин, др. – другие антибиотики, НД – нет данных.

на летальность ФК не оказала значительного влияния [95].

В исследованиях, предпринятых в госпитале Св. Томаса (Лондон), отмечена большая эффективность комбинации ФК с антистафилококковыми пенициллинами, чем при других режимах терапии (летальность 22% по сравнению с 31%) [95, 66].

Некоторые авторы предлагают применять ФК для лечения эндокардитов, вызванных коринебактериями, как правило, в комбинации с эритромицином [96].

**Инфекции глаз.** В терапии стафилококковых и стрептококковых инфекций глаз, таких, как бактериальный конъюнктивит, кератит, блефарит, эндофтальмит, ФК применяется местно в виде глазных капель. Описана способность препарата проникать через роговицу в переднюю камеру глаза в терапевтических концентрациях, что обуславливает хороший лечебный эффект [63].

В исследованиях показана большая эффективность 1% капель ФК, чем 0,5% капель хлорамфеникола при остром конъюнктивите (84–93 и 74–81% соответственно). Кроме того, при использовании ФК отмечены значительно меньшая частота возникновения резистентности и низкая частота НЛР [97, 98].

По данным K.F. Tabbara и соавт., благодаря местному применению ФК при кератитах, вызванных *Staphylococcus epidermidis*, 85% больных выздоровели [99].

**Другие инфекции.** У пациентов с муковисцидозом часто присоединяются стафилококковые инфекции легких, требующие длительной терапии. Прием ФК позволяет снизить частоту рецидивов и развития резистентных штаммов [100].

S. Cronberg и соавт. применяли ФК при антибиотикоассоциированной диарее, вызванной *Clostri-*

*dium difficile*. По клинической и бактериологической эффективности ФК не уступала метронидазолу и ванкомицину [101], а количество выявляемых резистентных к ней штаммов *Clostridium difficile* оказалось невеликим [102].

Имеются отдельные сообщения об успешном использовании ФК в лечении легионеллезных пневмоний [103]. Однако сделать на их основании какой-либо определенный вывод об эффективности применения ФК при данной патологии не представляется возможным.

**Лечение инфекций, вызванных MRSA.** *In vitro* исследования убедительно демонстрируют высокую активность ФК против MRSA [44].

О клиническом использовании препарата в лечении данной группы инфекций имеются отдельные сообщения. Большинство авторов применяло ФК в комбинации с другими антибиотиками (табл. 9). Результаты комбинированной терапии были достаточно хорошими: выздоровели 60–100% больных [104, 105, 106, 107], тогда как данные о монотерапии ФК крайне ограничены. В связи с этим нельзя однозначно рекомендовать монотерапию пациентам с угрожающими жизни инфекциями, вызванными MRSA.

При лечении инфекций, обусловленных MRSA, следует также учитывать экономическую ситуацию в России и низкую частоту резистентности MRSA к ФК *in vitro*. Необходимо отметить, что ФК может применяться перорально в отличие от гликопептидов, требующих исключительно парентерального введения. Исходя из этого ФК может использоваться как альтернативный препарат для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *S. aureus* при недоступности ванкомицина. Целесообразно также комбинированное применение ФК с другими антибактериальными препаратами.

ми при длительной терапии инфекций, вызванных MRSA, с целью снижения риска развития резистентности в процессе лечения.

### Формы выпуска, способ применения и дозы

ФК выпускается в виде лекарственных форм для системного и местного применения (табл. 10). Для приема внутрь она представлена в виде ряда лекарственных форм, последовательно сменявших друг друга. В 60–70-е годы прошлого века применялась в виде *капсул*, содержащих натриевую соль ФК. В последующие годы данная форма была заменена *таблетками*, покрытыми оболочкой для энтерального растворения, которые в 80-е годы были, в свою очередь, заменены таблетками, покрытыми желатиновой пленкой, обеспечивающей лучшую переносимость и более высокую биодоступность [56].

ФК в виде *суспензии* внедрена в клиническую практику с момента разработки препарата. Изначально суспензия содержала диэтаноламиновую соль ФК, которая затем с целью повышения биодоступности была заменена гемигидратом ФК.

Лекарственные формы для внутривенного введения также изменились: изначально применявшаяся диэтаноламиновая соль (молекулярная масса – 622) была заменена натриевой солью ФК (молекулярная масса – 539). Внутривенно вводить препарат следует в буферном растворе очень медленно (в течение 2–4 ч) в крупную вену с хорошим кровотоком. Внутримышечное и подкожное введения про-

тивопоказаны, так как могут обусловить развитие некрозов тканей [52].

Местные формы ФК:

– *крем*, представляющий 2% ФК в масляно-водной основе, содержащей этиловый спирт, парафин, полисорбат 60, бутилгидроксианизол и очищенную воду с 0,27% сорбатом калия;

– *мазь*, содержащая 2% натриевую соль ФК, этиловый спирт, ланолин и парафин;

– *гель*, содержащий 2% натриевую соль ФК, карбомер, диметикон, полисорбат 80, троламин, очищенную воду и консерванты.

Все перечисленные лекарственные формы для местного применения используются при инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи, преимущественно стафилококкового и стрептококкового генеза, так как при местном применении ФК на коже создается высокая концентрация препарата, достаточная для эффективного воздействия не только на *S. aureus*, но и на стрептококки. Формы ФК для местного применения используются также в лечении вторично инфицированных атопических дерматитов и экзем.

Стерильный *перевязочный материал*, пропитанный мазью ФК, используется в лечении инфекционных болезней кожи и раневой инфекции.

Выпускаются комбинированные препараты ФК с глюкокортикоидами для лечения инфекционных болезней кожи, в этиологии которых присутствует аллергический компонент:

– *фуцидин Г* (Fucidin H) – 2% ФК + 1% гидрокортизона ацетат;

Таблица 10. Лекарственные формы и дозирование препаратов фузидовой кислоты

Путь введения	Форма выпуска	Препарат	Доза	Кратность приема в сутки
Внутривенно	Порошок для инъекций – 500 мг во флаконе 10 мл (прилагается флакон с растворителем)	Натриевая соль ФК	При массе тела >50 кг – 500 мг При массе <50 кг – 7 мг/кг	3 раза
Внутрь	Таблетки, покрытые оболочкой – 250 мг	Натриевая соль ФК	500 мг	3 раза
	Суспензия – 50 мг/мл во флаконе – 90 мл	Гемигидрат ФК	Детям в возрасте: от 0 до 1 года – 0,3 мл/кг 1–5 лет – 5 мл 6–12 лет – 10 мл Взрослым – 15 мл	3 раза
Местно	Крем 2% – тубы 15 г	ФК	–	2 раза
	Мазь 2% – тубы 15 г	Натриевая соль ФК	–	2 раза
	Гель 2% – тубы 15 г	Натриевая соль ФК	–	2 раза
	Глазные капли – 1% раствор, флакон – 5 г	ФК	–	2 раза
	Фуцидин Г – крем в тубах 15 г	ФК+ гидрокортизона ацетат	–	–
	Фуцикорт – крем в тубах 15 г	ФК+бетаметазон-17-валерат	–	–

– фуцикорт (FuciBet) – 2% ФК + 0,1% бетаметазон-17-валерат;

– 1% глазные капли (фуциталмик) представляют собой 1% раствор ФК для лечения инфекционных заболеваний глаз.

Рекомендуемые пути, частота введения и дозы представлены в табл. 10.

### Заключение

В настоящее время открываются перспективы к расширению применения ФК в клинической практике. Препарат эффективен в лечении системных и местных стафилококковых инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов, крови, эндокарда, глаз, в том числе вызванных метициллинорезистентными штаммами.

Кроме того, ФК может использоваться в качестве

альтернативного препарата при ряде инфекций нестафилококковой этиологии. Она хорошо переносится больными, имеет низкие уровни токсичности, резистентности и аллергических реакций. Перекрестная резистентность с другими антибиотиками отсутствует.

Преимущество препарата – возможность пероральной и ступенчатой терапии инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* (в отличие от гликопептидов, требующих парентерального введения).

Изложенное позволяет включить ФК в один ряд с современными антибактериальными препаратами и рекомендовать ее к более широкому использованию, особенно при инфекциях, вызванных метициллинорезистентными штаммами *S. aureus*.

### Литература

1. Reynolds J.I.F., editor. Martindall The Extra Pharmacopoeia. 31st ed. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996. p. 233-5.
2. Von Daehne W., Godtfredsen W.O., Rasmussen P.R. Structure-activity relationships in fusidic acid-type antibiotics. *Adv Appl Microbiol* 1979; 25:95-146.
3. Henriksen A.S., Duvold T. New potent analogues of fusidic acid. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl 1):458.
4. Cundliffe E. The mode of action of fusidic acid. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 46:1794-801.
5. Mazumder R. Sites of action of fusidic acid in eukaryotes; inhibition by fusidic acid of a ribosome-independent GTPase from *Artemia salina* embryos. *Eur J Biochem* 1975; 58:549-54.
6. Otaka T., Kaji A. Evidence that fusidic acid inhibits the binding of aminoacyl-tRNA to the donor as well as the acceptor site of the ribosomes. *Eur J Biochem* 1973; 38:46-53.
7. Perry M.J., Hendricks-Gittins A., Stacey L.M., Adlard M.W., Noble W.C. Fusidan antibiotics produced by dermatophytes. *J Antibiot (Tokyo)* 1983; 36:1659-63.
8. Verbist L. The antimicrobial activity of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl B):1-5.
9. Kanazaki H., Akiyama H., Kanamoto A., et al. Outbreak of fusidic acid resistant *Staphylococcus aureus*. *Nippon Hifuca Gakkai Zasshi* 1989; 99:507-10.
10. Drugeon H.B., Caillon J., Juvin M.E. *In vitro* antibacterial activity of fusidic acid alone and in combination with other antibiotics against methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34:899-907.
11. Pohlod D.J., Saravolatz L.D., Somerville M.M. In-vitro susceptibility of Gram-positive cocci to LY146032 teicoplanin; sodium fusidate; vancomycin; and rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20:197-202.
12. Dixon S., Brunfitt W., Hamilton-Miller J.M. *In vitro* activity of six antibiotics against multiresistant staphylococci and other Gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4:19-23.
13. Maple P.A.C., Hamilton-Miller J.M.T., Brunfitt W. World-wide antibiotic resistans in methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1989; 1:537-40.
14. Toma E., Barriault D. Antimicrobial activity of fusidic acid and disk diffusion susceptibility testing criteria for Gram-positive cocci. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1712-5.
15. Coutant C., Olden D., Bell J., Turnidge J.D. Disk diffusion interpretive criteria for fusidic acid susceptibility testing of the staphylococci by the NCCLS method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996; 25:9-13.
16. Hart A.P., McColl K., Thomas C., Orr N.A. Performance profiles of topical antimicrobials in vitro. *J Appl Bacteriol* 1989; 67:317-27.
17. Barber M., Waterworth P.M. Antibacterial activity *in vitro* of Fucidin. *Lancet* 1962; 1:931-2.
18. Freeman C., Robinson A., Cooper B., Mazens-Sullivan M., Quintiliani R., Nightingale C. In vitro antimicrobial susceptibility of glycopeptide-resistant enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 21:47-50.
19. Heczko P.B., Kasproicz A., Pulverer G. Susceptibility of human skin aerobic diphtheroids to antimicrobial agents *in vitro*. *Antimicrob Chemother* 1977; 3:141-6.
20. Black W.A., McNellis D.A. Susceptibility of *Nocardia* specis to modern antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1970; 10:346-9.
21. Nasher M.A., Hay R.G., Mahgoub E.S., Gumaa S.A. *In vitro* studies of antibiotic sensitivities of *Streptomyces somaliensis* – a case of human actinomycetoma. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83:265-8.
22. Bannatyne R.M., Cheung R. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella pertussis* strains isolated from 1960 to 1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:666-7.
23. Friis-Moller A., Rechnitzer C., Nielsen L., Madsen S. Treatment of Legionella lung abscess with erythromycin and fusidic acid (letter). *Eur J Clin Microbiol* 1990; 4:513-5.

24. Van Caekenberghe D. Comparative *in vitro* activities of ten fluoroquinolones and fusidic acid against *Mycobacterium* spp. J Antimicrob Chemother 1990; 26:381-6.
25. Franzblau S.G., Biswas A.N., Harris E.B. Fusidic acid is highly active against extracellular and intracellular *Mycobacterium leprae*. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:92-4.
26. Hoffner S.E., Olsson-Liljequist B., Rydgard K.J., Svenson S.B., Kallenius G. Susceptibility of mycobacteria to fusidic acid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9:294-7.
27. Steinkraus G.E., McCarthy L.R. *In vitro* activity of sodium fusidate against anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1979; 16:120-2.
28. Hassan H., O'Hare M.D., Felmingham D. *In vitro* activity of teicoplanin, vancomycin, A16686, clindamycin, erythromycin and fusidic acid against anaerobic bacteria. Singapore Med J 1990; 31:56-8.
29. Spiekermann C. *In vitro* sensitivity of *Actinomyces israelii*, *Actinobacillus actinomycetem-comitans* and *Bacteroides melaninogenicus* to cephalothin, cephaloridin, gentamicin, fusidic acid and licomycin. Int Z klin Pharmakol Ther Toxikol 1970; 3:318-20.
30. Canzi A.M., Weber P., Boussougant Y. Activity of fusidic acid on strictly anaerobic bacteria. Pathol Biol (Paris) 1987; 35:577-80.
31. Spelman D. Fusidic acid in skin and soft tissue infections. Int J Antimicrob Agents 1999; 12:59-66.
32. Bendtzen K., Diamant M., Faber V. Fusidic acid, an immunosuppressive drug with functions similar to cyclosporin A. Cytokine 1990; 2:423-9.
33. Nicoletti F., Zaccone P., Di Marco R., et al. Effects of sodium fusidate in animal models of insulin-dependent diabetes mellitus and septic shock. Immunology 1995; 85:645-50.
34. Forsgren A., Schemling D., Banck G. Effects of antibiotics on chemotaxis of human polymorphonuclear leucocytes *in vitro*. Infection 1978; 6 (Suppl 1):102-6.
35. Langholz E., Brynskov J., Freund L.G., Bendtzen K. Fusidic acid for Behcet's colitis: a novel approach to T-cell specific immunosuppressive therapy. Dan Med Bull 1991; 38:284.
36. Langholz E., Brynskov J., Bendtzen K., Vilien M., Binder V. Treatment of Crohn's disease with fusidic acid: an antibiotic with immunosuppressive properties similar to cyclosporin. Aliment Pharmacol Therapeut 1992; 6:495-502.
37. Rubisz-Brzezinska J., Zebracka T., Mozdzanowska K., Mozdzanowski J. Treatment of systemic scleroderma with fucidin in relation to clinical evaluation and analysis to free amino acids in the serum. Przegl Dermatol 1986; 73:305-11.
38. Nicoletti F., Meroni P.L., Lunetta M., et al. Sodium fusidate and increased remission rate of insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1991; 337:1292.
39. Faber V., Dalgleish A.G., Newell A., Malkovsky M. Inhibition of HIV replication *in vitro* by fusidic acid. Lancet 1987; 2:827-88.
40. Hording M., Christensen K.C., Faber V. Fusidic acid treatment of HIV infection: no significant effect in a pilot trial. Scand J Infect Dis 1990; 22:649-52.
41. Richter Dahlfors A.A., Kurland C.G. Novel mutants of elongation factor G. J Mol Biol 1990; 20:549-57.
42. Lacey R.W., Rosdahl V.T. An unusual penicillinase plasmid of *Staphylococcus aureus*; evidence for its transfer under natural conditions. J Med Microbiol 1974; 7:117-25.
43. Lacey R.W., Grinstead J. Linkage of fusidic acid resistance to penicillinase plasmid in *Staphylococcus aureus*. J Gen Microbiol 1974; 83:375-87.
44. Turnidge J., Collignon P. Resistance to fusidic acid. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (Suppl 2):35-44.
45. Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудина С.А., Крогова Л.А., Стерхова Г.В. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге. Антибиот химиотер 1998; 43 (7):15-25.
46. Murray I.A., Cann P.A., Day P.J., et al. Steroid recognition by chloramphenicol acetyltransferase: engineering and structural analysis of a high affinity fusidic acid binding site. J Mol Biol 1995; 254:993-1005.
47. Von der Haar B., Rosenberg D., Dittrich W., Schrempf H. Inactivation of fusidic acid by resistant *Streptomyces* strains. Antibiot (Tokyo) 1991; 44:785-92.
48. Faber M., Rosdahl V.T. Susceptibility of fusidic acid among Danish *Staphylococcus aureus* strains and fusidic acid consumption. J Antimicrob Chemother 1990; 25:7-14.
49. Turnidge J.D., Nimmo G.R., Francis G. Evolution of resistance in *Staphylococcus aureus* in Australian teaching hospitals. Med J Aust 1996; 164:68-71.
50. Roser H. Determination of resistance to the antibiotic staphylomycin. Med Klin 1966; 61:919-21.
51. Statement 1996 CA-SFM Zone sizes and MIC breakpoints for non-fastidious organisms. Clin Microbiol Infect 1996; 2 (Suppl 1):46-49.
52. Mandell L.A. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Raphael D., editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 306-7.
53. Huebner J., Kropec A., Engels I., Daschner F. *In vitro* susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and slime-producing and non-slime-producing coagulase-negative staphylococci to fusidic acid. Chemotherapy 1992; 38:206-10.
54. Evans R.J., Waterworth P.M. Naturally-occurring fusidic acid resistance in staphylococci and its linkage to other resistances. J Clin Pathol 1966; 19:555-60.
55. Taburet A.M., Guibert J., Kitzis M.D., Sorensen H. Acar J.F., Singlas E. Pharmacokinetics of sodium fusidate after single and repeated infusions and oral administration of new formulation. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl B):23-31.
56. Turnidge J. Fusidic acid pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (Suppl 2):23-34.
57. Vaillant L., Machet L., Taburet A.M., Sorensen H., Lorette G. Levels of fusidic acid in skin blister fluid and serum

- after repeated administration of two doses (250 and 500 mg). *Br J Dermatol* 1992; 126:591-5.
58. Godtfredsen W.O., Vangedal S. On the metabolism of fusidic acid in man. *Acta Chem Scand* 1966; 20:1599-607.
  59. Wise R., Pippard M., Mitchard M. The disposition of sodium fusidate in man. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4:615-9.
  60. Reeves D.S. The pharmacokinetics of fusidic acid. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20:467-76.
  61. Peter J.D., Jehl F., Pottecher T., Dupeyron J.P., Monteil H. Pharmacokinetics of intravenous fusidic acid in patients with cholestasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:501-6.
  62. Brown N.M., Reeves D.S., McMullin C.M. The pharmacokinetics and protein binding of patients with severe renal failure requiring either haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:803-9.
  63. Robert P.Y., Adenis J.P. Comparative review of topical ophthalmic antibacterial preparations. *Drugs* 2001; 61 (Suppl 2):175-85.
  64. Carr W.D., Wall A.R., Georgala-Zervogiani S., Stratigos J., Gouriotou K. Fusidic acid tablets in patients with skin and soft-tissue infection: A dose-finding study. *Eur J Clin Res* 1994; 5:87-95.
  65. Machet L., Puissant A., Vaillant L., et al. Treatment of skin infections with two dosages of fusidic acid (500 mg/day and 1 g/day) compared with pristinamycin 2 g/day: A multicenter randomised study. *Nouvelles Dermatol* 1994; 13:520-4.
  66. Eykyn S.J. Staphylococcal bacteremia and endocarditis and fusidic acid. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl B):33-8.
  67. Leibowitz G., Golan D., Yeshurun D., Brezis M. Leukopenia and thrombocytopenia due to fusidic acid (letter). *Postgrad Med J* 1991; 67:591-2.
  68. Lewis F.M., Gawkrödger D.J., Bleeheh S.S., Nelson M.E. Multiple contact sensitivity to eye drops. *Contact Dermatitis* 1993; 28:246-7.
  69. Johns W.H., Bates T.R. Drug-cholestyramine interactions. II. Influence of cholestyramine on GI absorption of sodium fusidate. *J Pharm Sci* 1972; 61:735-9.
  70. Fosse T., Appert A., Delpéch D., Laffont C. *In vitro* activity of fusidic acid in combination with various antibiotics against *Staphylococcus epidermidis*. *Pathol Biol (Paris)* 1988; 36:621-5.
  71. Mouton R.P., Koelman A. The interaction patterns of combined antibacterial agents; experiments with two agar diffusion methods. *Chemotherapy* 1966; 11:10-26.
  72. Simon V.C., Simon M. Antibacterial activity of teicoplanin and vancomycin in combination with rifampicin, fusidic acid or fosfomycin against staphylococci on vein catheters. *Scand J Infect Dis* 1990; Suppl 72:14-9.
  73. Foldes M., Munro R., Sorrell T.C., Shanker S., Toohey M. In-vitro effects of vancomycin, rifampicin, and fusidic acid, alone and in combination, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11:21-6.
  74. Farber B.F., Yee Y.C., Karchmer A.W. Interaction between rifampicin and fusidic acid against methicillin-resistant coagulase-positive and -negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30:174-5.
  75. Uri J.V. Antibacterial antagonism between fusidic acid ciprofloxacin. *Acta Microbiol Hung* 1993; 40:141-9.
  76. Abeck D., Mempel M. *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; 139 Suppl 53:13-6.
  77. Nordin P., Mobacken H. A comparison of fusidic acid and flucloxacillin in the treatment of skin and soft-tissue infection. *Eur J Clin Res* 1994; 5:97-106.
  78. Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20:1083-7.
  79. Langdon C.G., Mahaputra K.S. Efficacy and acceptability of fusidic acid cream and mupirocin ointment in acute skin sepsis. *Curr Ther Res* 1990; 48:174-80.
  80. El Mofty M., Harvey S.G., Gibson J.R., Calthrop J.G., Marks P. Trimethoprim-polymyxin B sulphate cream compared with fusidic acid cream in the treatment of superficial bacterial infection of the skin. *J Int Med Res* 1990; 18:89-93.
  81. Somerville D.A., Noble W.C., White P.M., Seville R.H., Savin J.A. Fusidic acid in the treatment of erythrasma. *Br J Dermatol* 1971; 85:450-3.
  82. O'Brien T., McManus F., MacAuley P.H., Ennis J.T. Acute haematogenous osteomyelitis. *J Bone Joint Surg (Br)* 1982; 64:450-3.
  83. Learmonth I.D., Dall G., Pollock D.J. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. A simple approach to treatment. *S Afr Med J* 1984; 65:117-20.
  84. Ernst J. Fucidin treatment of chronic staphylococcal osteitis and osteomyelitis. *Acta Orthop Scand* 1969; 40:677.
  85. Rowling D.E. Further experience in the management of chronic osteomyelitis. *J Bone Joint Surg (Br)* 1970; 52:302-7.
  86. Coombs R.R.H., Mehtar S., Menday A.P. Fusidic acid in orthopaedics. *Curr Ther Res Clin Exp* 1987; 42:501-8.
  87. Learmonth I.D., Dall G., Pollock D.J. Antibiotic therapy in acute infections of bone and joints in children. *S Afr Med J* 1984; 65:121-2.
  88. Perrouin-Verbe B., Poirier P., Touchais S., Richard I., Mathe J.F., Bainvel J.V. Hip sepsis associated with pressure sore in paraplegic patients. Value of one-time surgical treatment. *Ann Readapt Med Phys* 1994; 37:297-304.
  89. Lane-O'Kelly A., Moloney A.C. Acute haematogenous osteomyelitis-evaluation of management in the 1990s. *Ir J Med Sci* 1995; 164:285-8.
  90. Jones N.S., Anderson D.J., Stiles P.J. Osteomyelitis in a general hospital. *J Bone Joint Surg (Br)* 1987; 69 (Suppl B):779-83.
  91. Coombs R.R., Menday A.P. Fusidic acid in orthopaedic infections due to coagulase-negative staphylococci. *Curr Med Res Opin* 1985; 9:587-90.
  92. Mackechnie-Jarvis A.C. Simple wound irrigation system to treat staphylococcal infection of intramedullary nails (letter). *Lancet* 1985; 1:1035-6.
  93. Medcraft J.W., Gardner A.D.H. The use of antibiotic bone cement combination as a different approach to the

- elimination of infection in total hip replacement. Medlab Technol 1974; 31:347-53.
94. Gransden W.R., Eykyn S.J., Phillips I. *Staphylococcus aureus* bacteraemis: 400 episodes in St. Thomas's Hospital. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 288:300-3.
95. Gosden P.E., Reeves B.C., Osborn J.R.S., Turner A., Millar M. Retrospective study of outcome in patients treated for *Staphylococcus aureus* bacteraemia. Clin Microbiol Infect 1997; 3:32-40.
96. Jackson G., Saunders K. Prosthetic valve diphtheroid endocarditis treated with sodium fusidate and erythromycin. Br Heart J 1973; 35:931-6.
97. Hvidberg J. Fusidic acid in acute conjunctivitis. Single-blind, randomized comparison of fusidic acid and chloramphenicol viscous eye drops. Acta Ophthalmol (Copenh) 1987; 65:4347.
98. Dirdal M. Fucithalamic in acute conjunctivitis. Open, randomized comparison of fusidic acid, chloramphenicol and framycetin eye drops. Acta Ophthalmol (Copenh) 1987; 65:129-33.
99. Tabbara K.F., Antonios S., Alvarez H. Effects of fusidic acid on staphylococcal keratitis. Br J Ophthalmol 1989; 73:136-9.
100. Jensen T., Lanng S., Faber M., Rosdahl V.T., Holby N., Koch C. Clinical experiences with fusidic acid in cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother 1990; 25: 45-52.
101. Cronberg S., Castor B., Thoren A. Fusidic acid in the treatment of antibiotic associated colitis induced by *Clostridium difficile*. Infection 1984; 12:276-9.
102. Collignon P., Turnidge J. Fusidic acid in vitro activity. Int J Antimicrob Agents 1999; 12 (Suppl 2):45-58.
103. Jensen K. Methicillin-resistant staphylococci. Lancet 1968; 16:1078.
104. Frlis-Moller A., Rechnitzer C., Nielsen L., Madsen S. Treatment of Legionella lung abscess in a renal transplant recipient with erythromycin and fusidic acid (letter). Eur J Clin Microbiol 1985; 4:513-5.
105. Sorrell T.C., Packham D.R., Shanker S., Foldes M., Munro R. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Fnn Int Med 1982; 97: 344-50.
106. Portier H. A multicenter, open, clinical trial of a new intravenous formulation of fusidic acid in severe staphylococcal infections. J Antimicrob Chemother 1990; 25 (Suppl B):39-44.
107. Cox R.A., Mallaghan C., Conquest C., King J. Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Controlling the spread outside hospital. J Hosp Inf 1995; 29:107-19.
108. Harris D.M. Clinical implications of methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus*. Guys Hosp Rep 1970; 119:145-54.