

Телаванцин — новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. Клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах

А.В. Дехнич¹, Н.А. Зубарева², Р.С. Козлов¹, Д.А. Попов³,
А.В. Романов¹, В.А. Руднов⁴

¹ Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии
ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Пермь, Россия

³ ФГБНУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева»,
Москва, Россия

⁴ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

Телаванцин — первый представитель нового поколения гликопептидных антибиотиков — полусинтетических липогликопептидов. Препарат используется для терапии нозокомиальной пневмонии, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию, и инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грам(+) бактериями, в том числе с полирезистентностью к антибиотикам. Еще одной перспективной сферой применения телаванцина являются грам(+) инфекции кровотока — бактериемия и инфекционный эндокардит. Препарат активен в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грам(+) бактерий, в том числе устойчивых к другим антибиотикам. В спектр его действия входят: метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативных стафилококков, штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительно-

стью к ванкомицину (VISA) и даптомицину, пенициллинорезистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*, ампициллинорезистентные штаммы энтерококков и штаммы энтерококков с VanB фенотипом устойчивости к ванкомицину. Телаванцин обладает быстрым бактерицидным эффектом за счет двойного механизма действия, активен в отношении внуклеточно расположенных бактерий и микробных биопленок. В статье приведены современные данные *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований телаванцина, а также информация об особенностях клинического применения данного препарата.

Ключевые слова: телаванцин, гликопептиды, MRSA, инфекции кожи и мягких тканей, нозокомиальная пневмония, инфекции кровотока.

Telavancin — New Antimicrobial Active Against Multiresistant Gram-Positive Pathogens. Clinical and Microbiological Features in Questions and Answers

A.V. Dekhnich¹, N.A. Zubareva², R.S. Kozlov¹, D.A. Popov³,
A.V. Romanov¹, V.A. Rudnov⁴

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

² Perm State Medical University, Perm, Russia

³ Scientific Centre of Cardiac Surgery named after A.N. Bakulev, Moscow, Russia

⁴ Ural State Medical University, Perm, Russia

Telavancin is a first marketed representative of semisynthetic lipoglycopeptides — new generation of glycopeptide antimicrobials. Telavancin is registered for the treatment of nosocomial pneumonia and skin and soft tissue infections caused by Gram(+) microorganisms, including multiresistant strains. Another perspective area of telavancin use — bloodstream infections, such as bacteremia and endocarditis. Telavancin is *in vitro* active against broad range of Gram(+) aerobic and anaerobic bacteria, including strains resistant to other antimicrobials: MRSA, MRSE, VISA, daptomycin non-susceptible

strains of *S. aureus*, penicillin-resistant *S. pneumoniae*, ampicillin-resistant enterococci and enterococci with VanB phenotype of resistance to vancomycin. Telavancin is rapidly bactericidal due to its dual mechanism of action; it is active against intracellular bacterial cells and biofilm-forming cells. Article reviews data of current *in vitro* and *in vivo* studies of telavancin, as well as clinical trials results.

Key words: telavancin, glycopeptides, MRSA, skin and soft tissue infections, nosocomial pneumonia, bloodstream infections.

В 2015 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый липогликопептидный антимикробный препарат телаванцин. Данный антибиотик уже в течение нескольких лет разрешен к применению в США и странах Европы для терапии нозокомиальной пневмонии и инфекций кожи и мягких тканей, вызванных грамположительными (в том числе полирезистентными) микроорганизмами. Далее мы попытаемся ответить на основные вопросы, которые могут возникнуть у клиницистов и микробиологов при применении этого нового антибиотика.

Классификация

К какому классу антимикробных препаратов относится телаванцин?

Обычно в медицинской литературе данная группа антибиотиков обозначается как гликопептиды. На самом деле единственным клинически используемым гликопептидом является только ванкомицин. Остальные же препараты (тейкоплагин, рамоплагин, телаванцин, далбаванцин, оритаванцин) по химическому строению являются липогликопептидами. Все гликопептиды и липогликопептиды имеют ряд общих характеристик, но также и ряд важных отличий. Итак, давайте попытаемся более подробно разобраться в классификации этого класса антибиотиков.

Первый представитель гликопептидов — ванкомицин был открыт еще в 1956 г. и до сих пор

применяется в клинике для терапии инфекций, вызванных полирезистентными грам(+) бактериями. Несколько позднее (в 1978 г.) выделенный природный гликолипопептид тейкоплагин отличается от ванкомицина фактически только более длительным периодом полувыведения и возможностью внутримышечного введения [1].

Телаванцин является полусинтетическим липогликопептидом — первым представителем нового поколения гликопептидов, в отличие от ванкомицина и тейкоплагина — немодифицированных молекул природного происхождения [2].

Таким образом, телаванцин открыл новую страницу в развитии уже давно известной группы антибиотиков, когда в имеющуюся структуру молекулы препарата вносились направленные изменения, повышающие антимикробную активность и модифицирующие фармакокинетику [3].

По химическому строению все гликопептидные антибиотики могут быть разделены на четыре группы. Отличительной особенностью гликопептидов IV группы, куда относится телаванцин, является более высокая антимикробная активность за счет «заякоривания» липофильной группы молекулы препарата на мембране микробной клетки (обусловлено связыванием с липидом II). Это повышает локальную концентрацию препарата на цитоплазматической мембране микробной клетки и нарушает ее функцию [4–6]. Кроме того, наличие липофильных цепей в структуре ведет к димеризации

молекул препарата, что, в свою очередь, также повышает антимикробную активность за счет кооперативного связывания димеров с мишенью [6, 7].

Антимикробная активность

На какие клинически значимые микроорганизмы действует телаванцин?

In vitro телаванцин оказывает быстрый бактерицидный эффект в отношении большинства клинически значимых грам(+) бактерий, включая полирезистентные штаммы, такие как метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA), штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA), пенициллинорезистентные штаммы *Streptococcus pneumoniae*. Спектр активности телаванцина включает также другие стрептококки, энтерококки (кроме штаммов с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину), *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium* spp., а также грам(+) анаэробы (актиномицеты, клостридии, *Propionibacterium* spp., лактобактерии) [8–14].

Очень важный момент состоит в том, что недавно был изменен протокол определения чувствительности к телаванцину (так же как и для двух других липогликопептидов — оритаванцина и далбаванцина). Изменение состоит в том, что теперь в среду для тестирования необходимо добавлять полисорбат-80. Это делается для предотвращения прилипания препарата к стенкам пластиковых пробирок. Данное изменение не только повысило воспроизводимость результатов определения чувствительности, но также привело к существенному, в среднем на 2 разведения, снижению получаемых значений *минимальных подавляющих концентраций* (МПК) и, соответственно, пересмотру критериев интерпретации результатов определения чувствительности [15]. Поэтому в публикациях разных лет можно встретить существенно различающиеся значения МПК для телаванцина. В данной статье мы приводим только результаты, полученные с использованием обновленного протокола тестирования.

В табл. 1 приведены результаты недавнего (штаммы собраны в 2013 г.) и наиболее крупного исследования *in vitro* активности телаванцина [16]. В целом, МПК₅₀ и МПК₉₀ телаванцина для стафилококков (*S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки) составляют 0,03 и 0,06 мг/л соответственно, вне зависимости от географического региона и наличия/отсутствия устойчивости к β-лактамам. *E. faecalis* также отличается высокой *in vitro* чувствительностью к телаванцину (МПК_{50/90} —

0,12/0,12 мг/л). В упомянутом выше исследовании 98,4% всех штаммов и >99,9% ванкомицинчувствительных штаммов *E. faecalis* подавлялись концентрациями телаванцина ниже пограничных концентраций, рекомендованных FDA для чувствительных штаммов энтерококков (≤0,25 мг/мл). В отношении ванкомициночувствительных штаммов *E. faecium* телаванцин еще более активен, чем против *E. faecalis* (МПК_{50/90} — ≤0,015/0,03 мг/л) [16]. Суммарно для стрептококков значения МПК_{50/90} телаванцина составили ≤0,015 мг/л и 0,03 мг/л, с незначительными межвидовыми вариациями [16].

Действует ли телаванцин на грам(–) бактерии и анаэробы?

Телаванцин неактивен в отношении грам(–) бактерий, как аэробных, так и анаэробных. Против грам(+) анаэробов обладает высокой *in vitro* активностью.

Насколько сравнима in vitro активность телаванцина с другими антибиотиками?

Соотношение значений МПК телаванцина и ванкомицина для *S. aureus* представлено в табл. 2 [16].

В табл. 3 приведена сравнительная *in vitro* активность телаванцина и других антимикробных препаратов отношении штаммов, выделенных в 2013 г. из различных регионов мира [16].

По значениям МПК₅₀ и МПК₉₀ в отношении MRSA телаванцин (0,03 и 0,06 мг/л) в 8 раз активнее даптомицина (0,25 и 0,5 мг/л) и в 16–32 раза активнее ванкомицина (1 и 1 мг/л) и линезолида (1 и 1 мг/л) [16].

Активность телаванцина (МПК_{50/90} — 0,03/0,06 мг/л) против коагулазонегативных в 8–16 раз выше по сравнению с даптомицином (МПК_{50/90} — 0,25/0,5 мг/л) и линезолидом (МПК_{50/90} — 0,5/1 мг/л) и в 32 раза выше по сравнению с ванкомицином (МПК_{50/90} — 1/2 мг/л) [16].

При сравнении активности в отношении ванкомициночувствительных штаммов *E. faecalis* телаванцин (МПК_{50/90} — 0,12/0,12 мг/л) в 8–16 раз активнее ванкомицина (МПК_{50/90} — 1/2 мг/л), даптомицина (МПК_{50/90} — 1/1 мг/л), линезолида (МПК_{50/90} — 1/1 мг/л) и ампициллина (МПК_{50/90} — 1/2 мг/л). Уровни МПК_{50/90} для ванкомициночувствительных штаммов *E. faecium* еще ниже (≤0,015/0,03 мг/л), чем для *E. faecalis*. Более того, телаванцин сохраняет активность (МПК_{50/90} — 0,015/0,25 мг/л) против штаммов *E. faecium* с VanB фенотипом устойчивости к ванкомицину. Однако штаммы энтерококков с VanA фенотипом устойчивы к телаванцину (МПК_{50/90} — 1/2 мг/л) [16].

Таблица 1. Антимикробная активность телаванцина в отношении наиболее клинически значимых грам(+) кокков [16]

Микроорганизм (число штаммов)	МПК, мг/л		Число (кумулятивный%) штаммов, ингибируемых различными концентрациями телаванцина (мг/л) ¹								
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	<0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	>2
<i>S. aureus</i> (6843)	0,03	0,06	324 (4,7)	4741 (74,0)	1770 (99,9)	8 (100)					
MSSA (4230)	0,03	0,06	241 (5,7)	2931 (75,0)	1056 (99,9)	2 (100)					
MRSA (2613)	0,03	0,06	83 (3,2)	1810 (72,4)	714 (99,8)	6 (100)					
CoNS (875)	0,03	0,06	153 (17,5)	397 (98,3)	13 (99,8)	2 (100,0)					
<i>E. faecalis</i> (702)	0,12	0,12	2 (0,3)	20 (3,1)	228 (35,6)	431 (97,0)	10 (98,4)	1 (98,6)	0 (98,6)	2 ² (98,9)	8 ² (100)
<i>E. faecium</i> (437): ванко-чувств. (228)	0,03	2	156 (35,7)	72 (52,2)	9 (54,2)	1 (54,5)	8 (56,3)	39 (65,2)	79 (83,3)	57 (96,3)	16 (100)
VanA(196)	<0,015	0,03	149 (65,4)	70 (96,1)	8 (99,6)	1 (100)					
VanB(13)	1	2	0 (0,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0,0)	5 (2,6)	39 (22,4)	79 (62,8)	57 (91,8)	16 (100)
<i>S. pneumoniae</i> (1878)	<0,015	0,25	7 (53,8)	2 (69,2)	1 (76,9)	0 (76,9)	3 (100)				
Стрептококки группы <i>viridans</i> (522)	<0,015	<0,015	1867 (99,4)	11 (100)							
<i>S. anginosus</i> group (176)	<0,015	0,03	332 (63,6)	178 (97,7)	12 (100)						
β -Гемолитические стрептококки (1057):	<0,015	0,03	111 (63,1)	62 (98,3)	3 (100)						
<i>S. pyogenes</i> (478)	<0,015	0,03	684 (64,7)	333 (96,2)	36 (99,6)	4 (100)					
<i>S. agalactiae</i> (438)	<0,015	0,03	416 (87,0)	41 (95,6)	20 (99,8)	1 (100)					
<i>S. dysgalactiae</i> (140)	0,03	0,03	139 (31,7)	283 (96,3)	13 (99,3)	3 (100)					
	<0,015	<0,015	128 (91,4)	9 (97,9)	3 (100)						

Примечание. VanA — МПК ванкомицина и тейкопланина >4 и >8 мг/л соответственно; VanB — МПК ванкомицина и тейкопланина >4 и <8 мг/л соответственно.

¹ Модальные значения МПК выделены жирным шрифтом.

² Все штаммы с VanA фенотипом устойчивости к ванкомицину.

In vitro активность телаванцина в отношении стрептококков и пневмококков (МПК_{50/90} ≤ 0,015/≤ 0,03 мг/л) также превышает таковую для большинства других антибиотиков (см. табл. 3) [16].

Таким образом, если оценивать активность антибиотиков по значениям МПК, то, в целом, телаванцин является наиболее активным из зарегистрированных в РФ препаратов в отношении большинства наиболее клинически значимых грам(+) микроорганизмов (за исключение штаммов энтерококков и стафилококков с высокими уровнями резистентности к ванкомицину).

Телаванцин является бактерицидным или бактериостатическим препаратом?

Телаванцин, как и другие гликопептиды и липопептиды, является бактерицидным препаратом. Но, в отличие от ванкомицина, оказывающего очень медленный эффект на жизнеспособность бактериальных клеток, телаванцин обладает быстрой и сильно выраженной бактерицидной активностью как *in vitro*, так и *in vivo* [17–19].

Антимикробная активность телаванцина зависит от концентрации препарата и наилучшим образом описывается соотношением площади под фармакокинетической кривой (ПФК) к МПК [20]. В *in vitro* модели минимальное соотношение ПФК/МПК, необходимое для снижения числа жизнеспособных бактериальных клеток на 13lg без развития феномена повторного роста составило 50 (в перерасчете на режим дозирования 10 мг/кг). А максималь-

Таблица 2. Диаграмма рассеяния МПК телаванцина, сопоставленная с МПК ванкомицина для 6843 штаммов *S. aureus*, выделенных в Европе, Северной Америке, Латинской Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе [16]

МПК ванкомицина, мг/л	4						
	2		9	51	1		
	1	109	3402	1593	7		
	0,5	202	1328	125			
	0,25	14	2				
	≤0,12						
		≤0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5
МПК телаванцина, мг/л							

Модальные значения МПК телаванцина для штаммов с МПК ванкомицина 0,25, 0,5, 1 и 2 мг/л соответственно выделены жирным шрифтом.

ной выраженности киллинг достигал при значении соотношения ПФК/МПК=404 [21].

Также важно, что добавление человеческой сыворотки крови не влияло на выраженность бактерицидного эффекта телаванцина (эффект ингибирования бактерицидного эффекта сывороткой крови имеет место, например, для даптомицина) [21].

Кроме того, телаванцин оказывает бактерицидное действие не только на клетки *S. aureus*, находящиеся в фазе активного роста, но и на клетки в стационарной фазе [21].

Важным моментом является сохранение бактерицидности в отношении ванкомицинолентных и умереннорезистентных к ванкомицину штаммов *S. aureus* (VISA) [19].

Эффективность телаванцина оценивалась при изучении на ряде животных моделей. Так, например, у мышей с нейтропенией и стафилококковой бактериемией телаванцин значительно более существенно снижал титр жизнеспособных клеток MRSA и VISA в крови и тканях селезенки по сравнению с ванкомицином [22, 23]. Схожие результаты наблюдались на модели пневмонии у мышей [24]. На модели эндокардита аортального клапана у кроликов телаванцин был сравним с ванкомицином по эффективности стерилизации вегетаций от MRSA и значительно более эффективен в отношении VISA [25]. В *in vitro* модели телаванцин проявлял бактерицидную активность в перитонеальной диализной жидкости [26]. На данной модели в концентрации, имитирующей режим дозирования 10 мг/кг/сут, телаванцин продемонстрировал значительно большую бактерицидную активность по сравнению с цефазолином и ванкомицином в отношении *S. aureus*.

Что особенного в механизме действия телаванцина?

Телаванцин оказывает быстрый бактерицидный эффект на широкий спектр грам(+) бактерий за счет двойного механизма действия (рис. 1):

1) как и ванкомицин, телаванцин ингибирует финальные стадии синтеза клеточной стенки за счет связывания с D-аланин-D-аланин остатками мономеров пептидогликана, что приводит к нарушению полимеризации и формирования поперечных сшивок между цепями пептидогликана [27];

2) в отличие от ванкомицина, телаванцин также нарушает функционирование мембраны бактериальной клетки, приводя к повышению ее проницаемости с последующим выходом из бактериальной клетки АТФ и калия, что сопровождается нарушением мембранного потенциала (деполяризацией мембраны) [27].

Подобный комбинированный механизм действия объясняет существенно большую скорость и степень бактерицидности телаванцина по сравнению с ванкомицином, а также активность телаванцина в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину и даптомицину [28–30].

Интересно, что даже касаясь первого, классического для гликопептидов механизма действия, степень ингибирования синтеза пептидогликана клеточной стенки телаванцином в 14 раз выше таковой для ванкомицина. Это, вероятно, объясняется высокой способностью телаванцина к димеризации, что, наряду с «заякориванием» молекулы телаванцина на мембране микробной клетки посредством связывания с липидом II, значительно повышает концентрацию молекул препарата на поверхности микробной клетки [29–30].

Таблица 3. Сравнительная активность телаванцина и других антимикробных препаратов в отношении штаммов, выделенных в 2013 г. из различных регионов мира [16]

Препарат	МПК, мг/л			% чувствительных/промежуточно-резистентных/ резистентных штаммов		
	диапазон	МПК ₅₀	МПК ₉₀	FDA	CLSI	EUCAST
1	2	3	4	5	6	7
MRSA (n=2613)						
Телаванцин	<0,015–0,12	0,03	0,06	100,0/-/-	-/-/-	100/-/-
Ванкомицин	0,25–2	1	1		100/0/0	100/0/0
Даптомицин	<0,06–1	0,25	0,5		100/-/-	100/0/0
Линезолид	<0,12 – >8	1	1		99,9/0/0,1	99,9/0/0,1
Левифлоксацин	<0,12 – >4	4	>4		28,2/1,3/70,5	28,2/1,3/70,5
Эритромицин	<0,12 – >16	>16	>16		17,6/2,5/79,9	17,8/0,7/81,5
Клиндамицин	<0,25 – >2	<0,25	>2		66,6/0,1/33,3	66,3/0,3/33,4
Гентамицин	<1 – >8	<1	>8		88,9/0,3/10,8	88,2/0/11,8
Тетрациклин	0,06 – >32	0,12	2		90,9/0,4/8,7	90,0/0,5/9,5
Ко-тримоксазол	<0,5 – >4	<0,5	<0,5		97,4/0/2,6	97,4/0,1/2,5
Коагулазонегативные стафилококки (n=875)						
Телаванцин	<0,015–0,25	0,03	0,06	-/-/-	-/-/-	-/-/-
Оксациллин	<0,25 – >2	>2	>2		21,7/0/78,3	21,7/0/78,3
Ванкомицин	<0,12–2	1	2		100/0/0	100/0/0
Даптомицин	<0,06–4	0,25	0,5		99,8/-/-	99,8/0/0,2
Линезолид	0,25 – >8	0,5	1		99,7/0/0,3	99,7/0/0,3
Левифлоксацин	<0,12 – >4	0,5	>4		52,8/2,4/44,8	52,8/2,4/44,8
Эритромицин	<0,12 – >16	>16	>16		35,9/0,9/63,2	35,9/0,6/63,5
Клиндамицин	<0,25 – >2	<0,25	>2		66,5/1,2/32,3	65,7/0,8/33,5
Гентамицин	<1 – >8	<1	>8		61,8/6,7/31,5	57,9/0/42,1
Тетрациклин	<0,03 – >32	0,5	32		85,0/1,5/13,5	80,8/3,2/16,0
Ко-тримоксазол	<0,5 – >4	<0,5	>4		63,7/0/36,3	63,7/18,0/18,3
<i>E. faecalis</i> (n=702)						
Телаванцин	<0,015 – >2	0,12	0,12	98,4/-/-	-/-/-	-/-/-
Ампициллин	<0,25–4	1	2		100/0/0	100/0/0
Ванкомицин	0,5 – >16	1	2		98,4/0,2/1,4	98,4/0/1,6
Даптомицин	<0,06–4	1	1		100,0/-/-	-/-/-
Линезолид	0,25–2	1	1		100/0/0	100/0/0
Левифлоксацин	0,25 – >4	1	>4		73,5/0,6/25,9	74,1/0/25,9
Тетрациклин	0,06 – >32	>32	>32		21,5/0,8/77,7	-/-/-
Ванкомициночувствительные штаммы <i>E. faecium</i> (n=228)						
Телаванцин	<0,015–0,12	<0,015	0,03	-/-/-	-/-/-	-/-/-
Ампициллин	<0,25 – >8	>8	>8		11,0/0/89,0	9,6/1,4/89,0
Ванкомицин	0,5–4	1	1		100/0/0	100/0/0
Даптомицин	<0,06–4	2	2		100/-/-	-/-/-
Линезолид	0,5–2	1	1		100/0/0	100/0/0
Левифлоксацин	1 – >4	>4	>4		10,5/4,0/85,5	14,5/0/85,5
Тетрациклин	0,12 – >32	0,5	>32		52,9/0,8/46,3	-/-/-

Продолжение табл. 3

1	2	3	4	5	6	7
<i>S. pneumoniae</i> (n=1878)						
Телаванцин	<0,015–0,03	<0,015	<0,015	–/–/–	–/–/–	–/–/–
Пенициллин	<0,06–8	<0,06	2		90,9/8,2/0,9 ¹	–/–/–
Пенициллин	<0,06–8	<0,06	2		60,5/21,0/18,5 ¹	60,5/30,4/9,1
Ванкомицин	<0,12–0,5	0,25	0,5		100/–/–	100/0/0
Линезолид	<0,06–1	0,12	0,25		–/–/–	–/–/–
Левифлоксацин	<0,12–2	1	1		100/–/–	100/0/0
Эритромицин	0,25 – >4	1	1		98,9/0,2/0,9	98,9/0,0/1,1
Клиндамицин	<0,12 – >16	<0,12	>16		57,8/0,8/41,4	57,8/0,8/41,4
Тетрациклин	<0,25 – >2	<0,25	>2		75,3/0,4/24,3	75,7/0/24,3
Стрептококки группы <i>viridans</i> (n=522)						
Телаванцин	<0,015–0,06	<0,015	0,03	100,0/–/–	–/–/–	–/–/–
Пенициллин	<0,06 – >8	<0,06	0,5		77,0/19,7/3,3	84,9/11,8/3,3
Ванкомицин	<0,12–1	0,5	1		100/–/–	100/0/0
Даптомицин	<0,06–2	0,25	1		99,2/–/–	–/–/–
Линезолид	<0,12–4	0,5	1		99,8/–/–	–/–/–
Левифлоксацин	0,25 – >4	1	2		96,3/0,6/3,1	–/–/–
Эритромицин	<0,12 – >16	<0,12	16		58,7/2,7/38,6	–/–/–
Клиндамицин	<0,25 – >2	<0,25	>2		87,1/1,0/11,9	88,1/0/11,9
Тетрациклин	<0,03 – >32	0,5	>32		67,4/3,1/29,5	–/–/–
β-Гемолитические стрептококки (n=1057)						
Телаванцин	<0,015–0,12	<0,015	0,03	100,0/–/–	–/–/–	–/–/–
Пенициллин	<0,06–0,12	<0,06	<0,06		100/–/–	100/0/0
Ванкомицин	<0,12–0,5	0,25	0,5		100/–/–	100/0/0
Даптомицин	<0,06–1	<0,06	0,25		100/–/–	100/0/0
Линезолид	<0,12–1	1	1		100/–/–	100/0/0
Левифлоксацин	<0,12 – >4	0,5	1		99,3/0,2/0,5	95,4/3,9/0,7
Эритромицин	<0,12 – >16	<0,12	>16		72,6/1,1/26,3	72,6/1,1/26,3
Клиндамицин	<0,25 – >2	<0,25	>2		85,7/0,4/13,9	86,1/0,0/13,9
Тетрациклин	0,06 – >32	1	>32		51,3/1,9/46,8	50,2/1,1/48,7

Примечание. ¹ – для штаммов, выделенных из ликвора.

Есть ли у телаванцина постантибиотический эффект?

Длительность постантибиотического эффекта (ПАЭ) телаванцина для большинства грам(+) бактерий (включая MRSA и VISA) составляет 4–6 ч [31]. Для ванкомицина постантибиотический эффект составляет около 1 часа, а при применении антистафилококковых пенициллинов ПАЭ отсутствует.

Действует ли телаванцин на внутриклеточно расположенные микроорганизмы?

Телаванцин демонстрирует бактерицидную активность в отношении внутриклеточно распо-

ложенных форм *S. aureus* с различными фенотипами резистентности. Внутри эукариотических клеток телаванцин преимущественно локализуется в лизосомах [32]. На рис. 2 представлена разница в действии ванкомицина и телаванцина на клетки контрольного метициллинчувствительного штамма *S. aureus*, расположенные в человеческих ТНР-1 макрофагах [19].

Действует ли телаванцин на микроорганизмы в составе биопленки?

В клинически достижимых концентрациях телаванцин предотвращает образование и ингибирует рост биопленок, сформированных *S. aureus*,

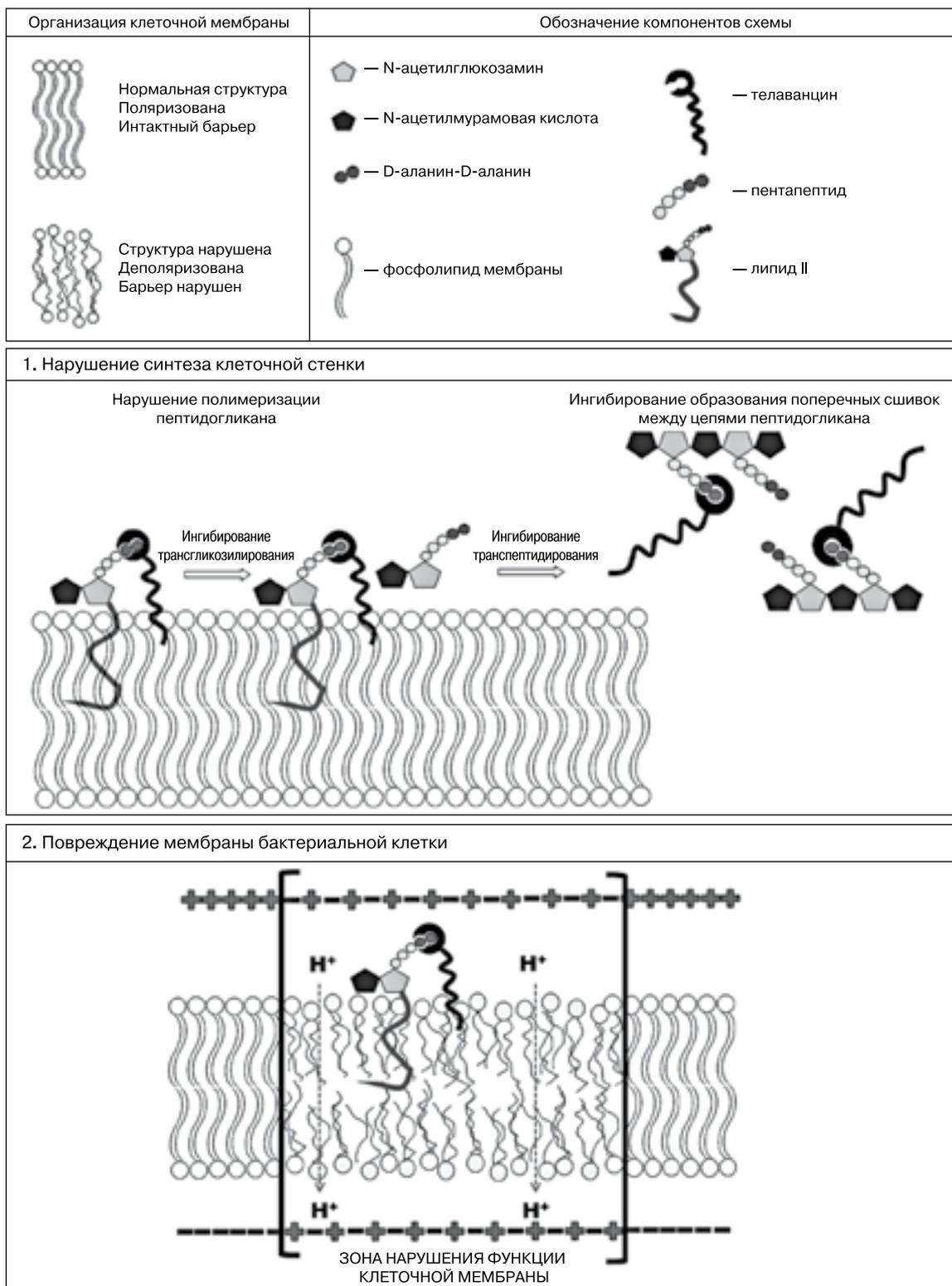


Рис. 1. Двойной механизм действия телаванцина [28].

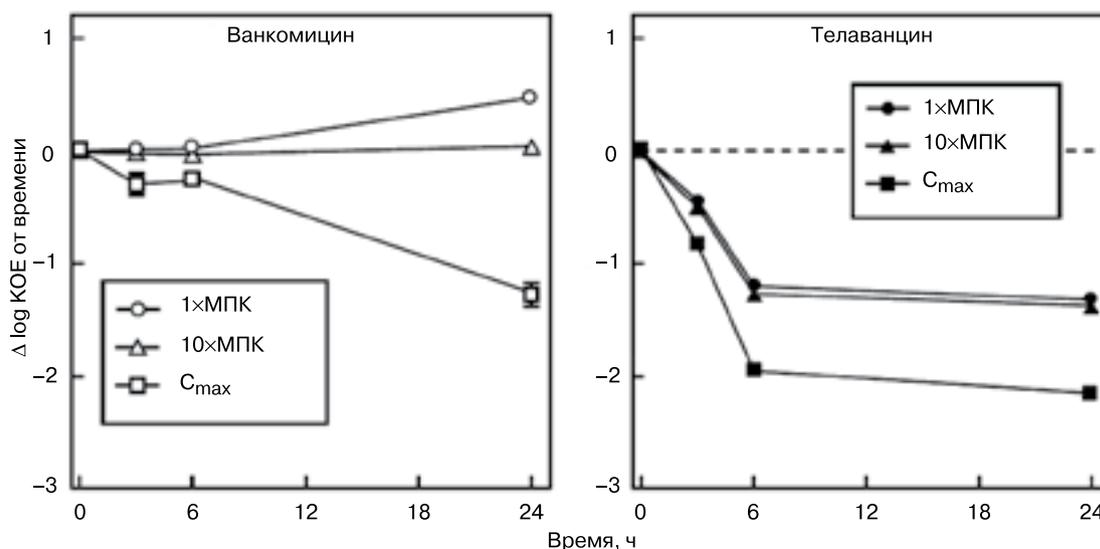


Рис. 2. Кинетика активности ванкомицина и телаванцина в отношении внутриклеточных форм *S. aureus* (штамм ATCC 25923) на модели человеческих THP-1 макрофагов (начальный бактериальный инокулюм — $10^{6.21}$ КОЕ/мл [19]).

Staphylococcus epidermidis и *Enterococcus faecalis*. Более того, телаванцин активнее ванкомицина в отношении биопленок, сформированных штаммами MRSA, MSSA, VISA [33, 34].

Имеет ли место синергизм/антагонизм телаванцина с другими антибиотиками?

Данные по влиянию антимикробных препаратов на активность телаванцина достаточно ограничены. В одном исследовании оценивалось влияние добавления к телаванцину ципрофлоксацина, цефепима, имипенема, пиперациллина/тазобактама на активность в отношении MRSA, VISA, VRSA, *Streptococcus agalactiae*, ванкомицинорезистентных штаммов *E. faecium*, ванкомициночувствительных штаммов *E. faecalis* и штамма *S. aureus*, нечувствительного к даптомицину [35]. Был отмечен синергизм комбинации телаванцина с имипенемом, пиперациллином/тазобактамом в отношении штамма VISA, а также комбинации телаванцина с цефепимом, имипенемом, пиперациллином/тазобактамом в отношении VRSA. Но действительно важным результатом данного исследования было документирование отсутствия антагонизма для всех вышеперечисленных комбинаций.

Теоретически антагонизм может наблюдаться между телаванцином и ингибиторами синтеза липида II (фосфомицин, циклосерин), поскольку они снижают концентрацию последнего, что снижает аккумуляцию молекул телаванцина на поверхности бактериальной клетки, и соответственно

приводит к снижению деполаризации мембраны телаванцином [36].

Насколько актуальна проблема резистентности к телаванцину?

Достаточно немного известно о возможности формирования устойчивости к телаванцину. Это связано, во-первых, с крайне низкой частотой встречаемости устойчивости к препарату. Во-вторых, в проведенных исследованиях искусственно селективировать устойчивость к телаванцину было крайне сложно. Так, в одном исследовании с включением полирезистентных штаммов энтерококков, стафилококков и стрептококков в течение 10 дней серийных пассажей на среде с содержанием субингибирующих концентраций телаванцина не удалось получить ни одной спонтанной мутации, приводящей к значимому снижению чувствительности к препарату [35]. В другом исследовании в течение 20-дневного эксперимента также не удалось добиться значимого роста МПК для исследуемых штаммов MRSA ($n=7$), MSSA ($n=1$) и ванкомициночувствительного *E. faecalis* ($n=1$) [37]. Таким образом, можно сделать вывод, что развитие устойчивости в процессе применения телаванцина как у отдельных пациентов, так и в общей популяции маловероятно. Фактически единственными микроорганизмами, для которых в настоящее время может констатироваться наличие устойчивости к телаванцину, это энтерококки с VanA фенотипом ванкомицинорезистентности.

Как определять чувствительность к телаванцину?

В рекомендациях Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST — www.eucast.org) описывается только методология количественного определения чувствительности к телаванцину стафилококков путем микроразведений в жидкой питательной среде (в соответствии со стандартом ISO-2076). При этом существует важное отличие от тестирования большинства других антибиотиков: при определении чувствительности к телаванцину в среду необходимо добавлять полисорбат-80 (до конечной концентрации 0,002%) для предотвращения прилипания препарата к пластику стенок пробирки. Чувствительными к телаванцину считаются штаммы с МПК $\leq 0,125$ мг/л, резистентными — с МПК 0,25 мг/л и выше. Для контроля качества определения чувствительности используется штамм американской типовой коллекции культур *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, диапазон приемлемых значений МПК для которого составляет 0,03–0,125 мг/л [38]. Для энтерококков и стрептококков пограничные значения МПК в стандартах EUCAST пока не определены.

Необходимо отметить, что в настоящее время есть удобные коммерчески доступные градиентные методы определения МПК: MIC Test Strip (Liofilchem®) и E-test (bioMerieux).

В рекомендациях Института по клиническим и лабораторным стандартам США (CLSI, 2015), пограничные концентрации для телаванцина не указаны, однако приводятся контрольные диапазоны МПК для референтных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (0,03–0,12 мг/л), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 (0,03–0,12 мг/л) и *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (0,004–0,015 мг/л). Кроме того, в рекомендациях CLSI (2015) указаны допустимые значения зоны подавления роста (диск с 30 мкг телаванцина) *Staphylococcus aureus* 25923 (16–20 мм) и *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 (17–24 мм) [39]. Хотя, конечно, применение диско-диффузионного метода для определения чувствительности к глико- и липопептидным антибиотикам является достаточно спорным.

Также существуют критерии, предлагаемые Администрацией по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA). Согласно данным критериям, как чувствительные к телаванцину расцениваются штаммы *Staphylococcus aureus* с МПК $\leq 0,12$ мг/л, *E. faecalis* — с МПК $\leq 0,12$ мг/л, *Streptococcus anginosus* и зеленящие стрептококки — с МПК $\leq 0,06$ мг/л, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и другие β -гемолитические

стрептококки — с МПК $\leq 0,12$ мг/л (Theravance Biopharma Antibiotics, Inc, 2014).

Что делать, если лаборатория вашего стационара не определяет чувствительность к телаванцину?

Часто, по крайней мере в ближайшее время, может наблюдаться ситуация, когда микробиологическая лаборатория не сможет предоставить клиницисту результаты определения чувствительности к телаванцину. Это связано как с вышеуказанным отсутствием интерпретационных критериев для микроорганизмов (кроме *S. aureus*) и критериев для диско-диффузионного метода, так и с техническими сложностями (сложность метода микроразведений для рутинных лабораторий, отсутствие данного антибиотика в большинстве панелей для различных микробиологических анализаторов, высокая стоимость E-тестов и MIC Test Strip).

Значит ли это, что мы не можем применять телаванцин клинически? Совсем нет. Так, например, в рекомендациях EUCAST указывается, что все чувствительные к ванкомицину изоляты *S. aureus* (MRSA) автоматически должны быть расценены как чувствительные к телаванцину [40]. А как быть с другими микроорганизмами? В целом, поскольку телаванцин превосходит по микробиологической активности ванкомицин в отношении всех грам(+) бактерий, можно предполагать, что все ванкомициночувствительные штаммы могут быть оценены как чувствительные и к телаванцину [41]. Более того, учитывая отсутствие проблем с чувствительностью к гликопептидам у стрептококков и крайне низкую частоту устойчивости у стафилококков, данные микроорганизмы могут расцениваться как чувствительные к телаванцину (как и к другим гликопептидам) при технической невозможности определения чувствительности. Более сложная ситуация с энтерококками. Для данной группы микроорганизмов определять чувствительность к гликопептидам нужно обязательно. Но в целом для этого может быть достаточно определения чувствительности только к ванкомицину. При этом штаммы, чувствительные к ванкомицину, можно расценивать как чувствительные и к телаванцину, а устойчивые к ванкомицину — соответственно как устойчивые и к телаванцину.

Фармакокинетические параметры**Каковы основные особенности фармакокинетики телаванцина?**

Все гликопептиды, включая телаванцин, являются крупными молекулами и обладают очень низкой биодоступностью при приеме внутрь. В этой

связи для терапии системных инфекций телаванцин применяется исключительно внутривенно, причем в виде медленной инфузии с целью профилактики нежелательных реакций, связанных с введением препарата [42].

В исследовании у здоровых добровольцев с множественным подбором доз телаванцин проявлял линейную фармакокинетику при введении в дозе от 1 до 12,5 мг/кг. Телаванцин имеет высокую степень связывания с белками плазмы крови (~93%).

В табл. 4 приведены основные фармакокинетические параметры телаванцина при применении в рекомендованной терапевтической дозе (10 мг/кг/сут) у взрослых здоровых добровольцев [42, 43].

Не было отмечено зависимости фармакокинетических параметров от пола [43].

Длительный период полувыведения в сочетании с наличием длительного постантибиотического эффекта позволяет вводить препарат 1 раз в сутки.

После введения 3 доз телаванцина (7,5 мг/кг/сут) 8 здоровым добровольцам, среднее значение максимальной концентрации (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой (ПФК) в плазме и жидкости волдырей составили 85 и 16 мг/мл, 604 и 241 мг/ч/мл соответственно. В среднем, значение ПФК препарата в жидкости волдырей составило 40% от ПФК в сыворотке крови [44].

Телаванцин хорошо проникает в жидкость, выстилающую альвеолы (ЖВА) и альвеолярные макрофаги [44]. Максимальных значений концентрации в ЖВА достигала через 8 ч (3,7 мг/мл) и снижалась до 0,9 мг/мл через 24 ч после введения препарата. Данные концентрации сопоставимы с соответствующими концентрациями несвязанной фракции телаванцина в плазме крови [45, 46]. Максимальная концентрация телаванцина (45 мг/мл) в альвеолярных макрофагах достигается через 12 ч после введения терапевтической дозы препарата [45]. В отличие от даптомицина легочный сурфактант не оказывает влияния на активность телаванцина.

Ни один из изоферментов CYP 450 (CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 3A5, 4A11) не метаболизирует телаванцин.

Из организма телаванцин выводится в основном с мочой. При этом 65–72% препарата выводятся в неизменном виде [43].

Клиренс телаванцина значимо не изменяется у здоровых пожилых людей, но существенно снижается при почечной недостаточности [47]. При 4-часовом сеансе гемодиализа удаляется только около 6% препарата [48]. Существенная часть телаванцина удаляется при вено-венозной гемодифльтрации (вне зависимости от типа используемого

Таблица 4. Фармакокинетические параметры телаванцина у взрослых добровольцев при применении в дозе 10 мг/кг

Параметр	Однократная инфузия	Многokратные инфузии
C_{max} , мкг/мл	93,6±14,2	108±26
ПФК _{0-∞} , мкг×ч/мл	747±129	— ¹
ПФК _{0-24 h} , мкг×ч/мл	666±107	780±125
$t_{1/2}$, ч	8,0±1,5	8,1±1,5
Cl, мл/ч/кг	13,9±2,9	13,1±2,0
V_{ss} , мл/кг	145±23	133±24

Примечание. C_{max} — средняя максимальная концентрация в плазме крови;
 ПФК — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время»;
 $t_{1/2}$ — период полувыведения;
 Cl — клиренс;
 V_{ss} — кажущийся объем распределения в равновесном состоянии;
¹ данные отсутствуют.

гемодифльтра), при этом выведение препарата пропорционально ускоряется при увеличении скорости ультрадифльтрации. В связи с этим у пациентов, получающих длительную вено-венозную гемодифльтрацию, видимо, необходима коррекция режима дозирования [49]. Так как почечная экскреция является основным путем выведения, то необходима коррекция дозы у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин.

У пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (Child-Pugh класс B) не происходит существенного изменения фармакокинетики телаванцина [50].

Результаты клинических исследований

По каким показаниям проводились многоцентровые международные рандомизированные контролируемые клинические исследования телаванцина?

На настоящий момент крупные многоцентровые клинические исследования проводились по двум показаниям: при нозокомиальной пневмонии (включая вентилятор-ассоциированную пневмонию) и при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей [51, 52].

Какие результаты были получены в исследованиях телаванцина при нозокомиальной пневмонии?

Было проведено 2 многоцентровых рандомизированных исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности применения тела-

ванцина при нозокомиальной пневмонии, вызванной грам(+) микроорганизмами (исследования «the Assessment of Telavancin for Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia» (ATTAİN); протоколы NCT00107952 и NCT00124020) [53].

Всего в ходе данных исследований хотя бы одну дозу телаванцина получили 1503 пациента из 274 исследовательских центров в 38 странах. В обоих исследованиях телаванцин применялся в дозе 10 мг/кг/сут и в качестве препарата сравнения выступал ванкомицин (режим дозирования 1 г 2 раза/сут); длительность терапии составляла 7–21 дней [53].

Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим данным и тяжести состояния пациентов (пропорция пациентов с оценкой по шкале APACHE-II ≥ 20 была 22% в группе телаванцина и 25% в группе ванкомицина, $p=0,18$).

Частота клинического выздоровления на контрольном визите была сопоставима в обеих группах и составила у пациентов, доступных для оценки клинической эффективности, 82,4 и 80,7% при терапии телаванцином и ванкомицином соответственно. В популяции пациентов, доступных для оценки микробиологической эффективности, частота выздоровления составила 79,0% в группе телаванцина и 76,8% в группе ванкомицина [53].

В каждом из исследований по отдельности и при совместном анализе исследований был достигнут критерий *non-inferiority* для телаванцина по сравнению с ванкомицином. При этом частота клинического выздоровления была статистически достоверно выше в группе телаванцина у пациентов с моноинфекцией, вызванной штаммами *S. aureus* с МПК ванкомицина ≥ 1 мг/л, вне зависимости от того, являлся ли штамм MRSA или MSSA ($p=0,03$) [53]. Для справки: клиническая эффективность линезолида в сравнении с ванкомицином при нозокомиальной пневмонии составила в ранее проведенных исследованиях 66,4–67,9% [54, 55] и 57,6–59,0% при пневмонии, вызванной MRSA [56, 57].

При обобщенном анализе двух исследований ATTAİN летальность в обеих группах терапии значимо не различалась (20,0% в группе телаванцина и 18,6% в группе ванкомицина). Частота серьезных *нежелательных побочных реакций* (НПР) и частота отмены препарата в связи с развитием НПР была выше у пациентов, получавших телаванцин (31 и 8% соответственно) в сравнении с пациентами, получавшими ванкомицин (26 и 5% соответственно). Наиболее частой НПР, приводившей к необходимости отмены терапии телаванцином, была острая почечная недостаточность (1,2%), а в группе ванкомицина — септический шок (0,7%) [53].

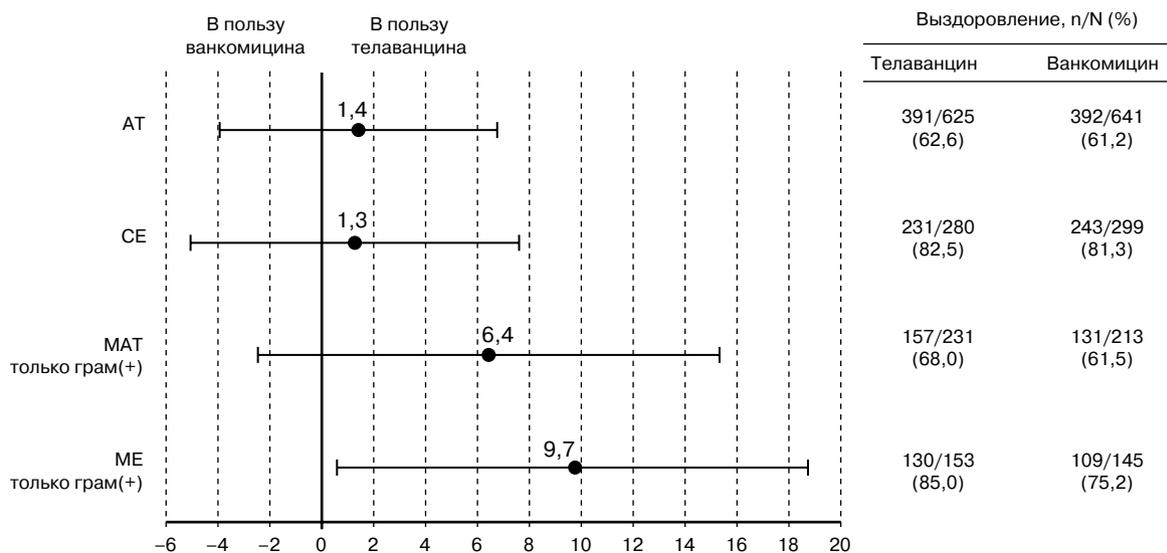
Но при исключении из анализа пациентов с наличием на момент начала терапии (позднее определенного при регистрации препарата в Европе) противопоказания для назначения телаванцина (клиренс креатинина < 30 мл/мин или нахождение пациента на гемодиализе) [58] показатели безопасности терапии телаванцином уже не отличались от таковых для ванкомицина [59]. А выживаемость на 28-й день после отмены терапии составила 88,9% в группе телаванцина и 85,5% в группе ванкомицина [59]. При этом клиническое выздоровление в микробиологически оцениваемой популяции пациентов чаще достигалось на терапии телаванцином (85,0%), чем на терапии ванкомицином (75,2%), см. рис. 3 [59].

Какие результаты были получены в исследованиях телаванцина при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей?

По данному показанию было проведено два исследования II фазы (FAST-1 и FAST-2) и два исследования III фазы (ATLAS-I и ATLAS-II).

В исследованиях II фазы оценивалась эффективность и безопасность телаванцина при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей (ИКМТ), вызванных грам(+) микроорганизмами в сравнении со стандартной терапией (ванкомицин или антистафилококковые пенициллины) [60].

В первом исследовании доступным для клинической оценки был 141 пациент. Клиническое выздоровление было достигнуто в 79% случаев в группе телаванцина и в 80% случаев в группе стандартной терапии [60]. При этом для пациентов, у которых на момент начала исследования была документирована MRSA-инфекция ($n=48$), клиническое выздоровление было достигнуто в 82% случаев терапии телаванцином и в 69% случаев стандартной терапии. НПР, расцененные как возможно обусловленные терапией, были зарегистрированы у 32% пациентов, получавших телаванцин, и у 29% пациентов контрольной группы. Частота серьезных НПР была несколько ниже при терапии телаванцином (3%), в сравнении с контрольной группой (7%) [60]. В исследовании FAST-2, в отличие от исследования FAST-1, включались также и пациенты с клиренсом креатинина < 50 мл/мин (в первом исследовании это было критерием исключения) [61]. В связи с этим в исследовании FAST-2 доза телаванцина корректировалась в зависимости от функции почек. Всего для клинической оценки было доступно 154 пациента. В группе телаванцина клиническое выздоровление было достигнуто в 96% случаев, в группе стандартной терапии (ванкомицин или антистафилококковый пенициллин) —



AT — все пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата; CE — пациенты, доступные для оценки клинической эффективности; MAT — пациенты, получившие хотя бы одну дозу препарата, у которых на момент начала терапии из респираторного образца и/или из крови выделен предполагаемый возбудитель; ME — пациенты, доступные для оценки клинической эффективности, у которых на момент начала терапии из респираторного образца и/или из крови выделен предполагаемый возбудитель

Рис. 3. Клиническая эффективность телаванцина и ванкомицина в различных субпопуляциях пациентов. Данные представлены в виде точечных оценок различий между группами терапии телаванцином и ванкомицином и 95% доверительных интервалов. Из анализа исключены пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин или нахождение на гемодиализе) на момент начала терапии [59].

в 94%. Частота НПР была сопоставима: 56% для телаванцина и 57% — для препаратов сравнения. Также сопоставима была и частота развития серьезных НПР (6% для телаванцина и 4% для стандартной терапии) [61].

В двух исследованиях III фазы (ATLAS-I и ATLAS-II) телаванцин (в дозе 10 мг/кг каждые 24 ч) сравнивался с ванкомицином (в дозе 1 г каждые 12 ч) при терапии осложненных ИКМТ [62]. Суммарно в оба исследования было включено 579 пациентов с осложненными ИКМТ, вызванными MRSA. Среди них достигли клинического выздоровления 91% пациентов в группе телаванцина в сравнении с 84% при терапии ванкомицином [62]. При подгрупповом анализе была констатирована более низкая клиническая эффективность телаванцина у пациентов с тяжелой и среднетяжелой почечной недостаточностью: при клиренсе креатинина ниже 50 мл/мин частота выздоровления была 67,4% в группе телаванцина в сравнении с 82,7% в контрольной группе [63]. Причина этого непонятна. Можно только отметить, что сыворотка крови пациентов с почечной недостаточностью, получавших телаванцин, *in vitro* подавляла рост контрольного штамма *S. aureus* так же, как и сыворотка от пациентов без почечной недостаточности [64].

Суммарно в исследованиях ATLAS развитие различных НПР было отмечено у 79% пациентов, получавших телаванцин, и у 72% пациентов, получавших ванкомицин. Наиболее частыми НПР в группе телаванцина были нарушение вкуса, тошнота/рвота и пенная моча. Серьезные НПР развились у 7 и у 5% пациентов, получавших телаванцин и ванкомицин соответственно [64].

По каким еще нозологиям есть данные, которые могут быть интересны с точки зрения клинического применения препарата?

Данных, которые бы касались применения телаванцина при других инфекциях, кроме ИКМТ и нозокомиальной пневмонии, относительно немного. Большая часть из них, так или иначе, касается инфекций кровотока — бактериемии и эндокардита. И это важно, поскольку, несмотря на кажущееся обилие в настоящее время препаратов, активных в отношении например MRSA, лишь немногие из них являются бактерицидными, что критично при лечении инфекций кровотока, особенно инфекционного эндокардита. Еще более ограничен перечень препаратов, потенциально бактерицидных в отношении энтерококков. Перед ванкомицином телаванцин имеет целый ряд теоретических преимуществ. В первую очередь, это более выраженный

и более быстрый бактерицидный эффект в отношении грам(+) бактерий, включая MRSA и штаммы со сниженной чувствительностью к ванкомицину. Также, как указывалось выше, для телаванцина характерна активность в отношении микробных клеток в составе биопленок.

Бактериемия

Эффективность телаванцина в сравнении с другими препаратами при бактериемии и эндокардите оценивалась на животных моделях. Например, в модели MRSA бактериемии у мышей с нейтропенией телаванцин приводил к значимо более существенному снижению числа жизнеспособных бактерий в крови и тканях селезенки по сравнению с ванкомицином ($p < 0,05$). Это сопровождалось также значимым снижением летальности у подопытных животных, получавших телаванцин, по сравнению с животными, получавшими ванкомицин, и контрольной группой, не получавшей антибиотика: 1/15 [7%], 15/15 [100%] и 15/15 [100%], соответственно [23]. В еще одной модели на мышах с нейтропенией сравнивалась эффективность телаванцина и ванкомицина при бактериемии, вызванной штаммом *S. aureus* с промежуточной устойчивостью к ванкомицину (проводились эксперименты с 3 различными штаммами). При этом телаванцин был эффективнее ванкомицина и его применение приводило к статистически значимому ($p < 0,05$) снижению бактериальной обсемененности тканей селезенки при инфекциях, вызванных всеми тремя использовавшимися штаммами. В еще двух моделях стафилококковой бактериемии у мышей были получены похожие результаты [65].

Поскольку в клинических исследованиях телаванцина при ИКМТ и нозокомиальной пневмонии были пациенты с сопутствующей бактериемией, анализ этих случаев представляет определенный интерес. В вышеупомянутых исследованиях ATLAS у 56 пациентов с осложненными ИКМТ имела место бактериемия (36 в группе телаванцина и 20 — в группе ванкомицина). К сожалению, нет опубликованных данных отдельного анализа этих случаев [66]. Среди пациентов с нозокомиальной грам(+) пневмонией, включенных в исследования ATTAİN, грам(+) бактериемия имела место у 73 пациентов (6,7% всех включенных в исследование пациентов), у 34 — в группе телаванцина и у 39 — в группе ванкомицина. Среди всех выделенных из крови возбудителей *S. aureus* составил 72,6%, причем большинство изолятов были метициллинорезистентными. Несмотря на то, что в общем в исследовании эффективность терапии и частота эрадикации возбудителя была сопоставима в обеих группах, в подгруппе пациентов, у

которых выделялся *S. aureus*, частота выздоровления была 60 и 33% для телаванцина и ванкомицина соответственно [66].

Было проведено исследование II фазы (исследование ASSURE) по лечению телаванцином в сравнении со стандартной терапией (ванкомицин или антистафилококковый пенициллин) неосложненной бактериемии, вызванной *S. aureus* [67]. Наиболее частым источником стафилококковой бактериемии в этом исследовании были центральные венозные катетеры, а среди штаммов *S. aureus* метициллинорезистентными были 50%. Частота выздоровления была сравнима между группами терапии. Однако число пациентов, доступных для клинической оценки (пациенты, получившие как минимум 12 дней терапии), было очень мало (8 — в группе телаванцина, 9 — в группе стандартной терапии) [67].

В 2014 г. на конференции Американского общества по инфекционным заболеваниям были представлены результаты исследования телаванцина в сравнении с ванкомицином при грам(+) инфекциях кровотока у онкологических пациентов ($n=78$) [68]. Возбудителями бактериемии были: *S. aureus* (51%), зеленящие стрептококки (23%), *Enterococcus* spp. (15%), коагулазонегативные стафилококки (8%) и β -гемолитические стрептококки (3%). Нейтропения на момент включения в исследование имела место у 51% пациентов. Наблюдалась видимая тенденция более высокой клинической эффективности телаванцина (83,3%) в сравнении с ванкомицином (63,2%), однако различия не достигли статистически значимого уровня ($p=0,051$) ввиду относительно небольшого числа пациентов [68].

Инфекционный эндокардит

Проводилось сравнение эффективности телаванцина и ванкомицина как *in vitro*, так и на модели эндокардита аортального клапана у кроликов, вызванного метициллинорезистентным (MRSA) и промежуточно-устойчивым к ванкомицину (VISA) штаммами *S. aureus* [69]. Телаванцин проявлял бактерицидную активность в исследованиях кривой гибели бактерий в концентрации 5 мг/л в отношении как MRSA, так и VISA. Ванкомицин в такой концентрации в отношении MRSA действовал бактериостатически, а бактерицидная активность развивалась только при концентрации 10 мг/л. В отношении штамма VISA ванкомицин в концентрации 10 мг/л оказывал только бактериостатическое действие. По сравнению с контрольной группой кроликов, не получавших антибиотикотерапии, применение телаванцина в течение 4 дней значимо снижало средний титр клеток MRSA в вегетациях, а у 6 из 11 животных привело к стерилизации вегетаций. При

введении ванкомицина в дозе 30 мг/кг стерилизация вегетаций произошла только в 3 случаях из 10, а снижение титра микробных клеток было менее выраженным. В другой модели телаванцин был значительно эффективнее ванкомицина при инфекции, вызванной VISA, что выражалось в значимо более высоком снижении числа жизнеспособных бактериальных клеток в вегетациях в сравнении с ванкомицином [70]. Кроме, в целом более высокой активности против грам(+) микроорганизмов, как уже указывалось выше, показаны преимущества телаванцина по действию на микробные клетки в составе биопленок, что потенциально важно как при терапии инфекционного эндокардита, так и при стафилококковой бактериемии, в том числе ассоциированной с центральными венозными катетерами.

Первый опубликованный случай использования телаванцина при правостороннем эндокардите, вызванном MRSA (МПК ванкомицина 0,5 мг/л, МПК даптомицина 1 мг/л), имел место у пациента с персистирующей бактериемией, у которого несмотря на терапию ванкомицином в дозе 15 мг/кг 2 р/сут (при остаточной концентрации ванкомицина 15–20 мг/л), микроорганизм выделялся из крови в течение 8 дней терапии. Через 24 часа после начала терапии телаванцином возбудитель из крови был эрадицирован и терапия привела к выздоровлению пациента [71]. В другом случае эндокардит был вызван штаммом *S. aureus* с промежуточной устойчивостью к ванкомицину. Изначально штамм был чувствителен к даптомицину, однако на фоне терапии этим препаратом МПК даптомицина возросла с 0,5 до 2,0 мг/л, что сопровождалось сохранением бактериемии и клинической неэффективностью. Назначение телаванцина привело к разрешению бактериемии в течение первых суток лечения и выздоровлению пациента [72]. Был опубликован еще один похожий случай успешного применения телаванцина после неэффективной предшествующей терапии даптомицином эндокардита митрального клапана, вызванного MRSA [73].

Безопасность

Насколько безопасно применение телаванцина?

Данные по безопасности телаванцина в сравнении с ванкомицином базируются на совместном анализе проведенных клинических исследований, в которые в общей сложности было включено 3565 пациентов [73]. Смертность была сопоставима — 8,9% vs 8,3%, ОШ=1,08 (95% ДИ, 0,84–1,38) при терапии телаванцином и ванкомицином соответственно [73]. Однако при подгрупповом анализе

28-дневной выживаемости у пациентов, получавших телаванцин, была выявлена зависимость риска летального исхода от функции почек [74]. Среди пациентов с тяжелой и среднетяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <50 мл/мин) 28-дневная выживаемость была ниже при терапии телаванцином (59%), чем при терапии ванкомицином (70%) [74]. При сравнении 28-дневной выживаемости у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) была выявлена такая же закономерность между группами терапии (47% — телаванцин, 62% — ванкомицин) [75]. В то же время для пациентов с уровнем клиренса креатинина >30 мл/мин достоверной разницы по выживаемости при терапии телаванцином и ванкомицином не было. Из вышесказанного можно заключить, что по безопасности применения у пациентов без тяжелой почечной недостаточности (при клиренсе креатинина >30 мл/мин) телаванцин не уступает ванкомицину [75].

В сравнении с ванкомицином при терапии телаванцином отмечалось меньше НПР, непосредственно связанных с инфузией препарата [74].

Кроме нарушения функции почек, среди нежелательных побочных реакций при применении телаванцина отмечались: нарушение вкуса (31,6%), тошнота (17,1%), головная боль (13,2%), запор (9,3%), бессонница (7,7%), анемия (6,3%), удлинение интервала QT (3,8%) [74].

Показания к применению

По каким показаниям телаванцин одобрен к применению?

На настоящий момент телаванцин применяется по 2 показаниям:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей;
- нозокомиальная пневмония (включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию).

По каким еще показаниям применение телаванцина может быть интересно?

Учитывая быстрое бактерицидное действие препарата на широкий круг грам(+) микроорганизмов, адекватную активность не только в отношении MRSA, но и MSSA, сохранение активности в отношении штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину и даптомицину, а также данные *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований, несомненно представляет интерес рассмотрение возможности применения телаванцина в терапии инфекций кровотока, включая бактериемию и инфекционный эндокардит.

Таблица 5. Потенциальные преимущества телаванцина в сравнении с другими препаратами, применяемыми для терапии тяжелых грам(+) инфекций

Препарат сравнения	Преимущества телаванцина
Ванкомицин	Быстрое бактерицидное действие Активность против штаммов со сниженной чувствительностью к ванкомицину Действие на внутриклеточно расположенные бактерии и микробные биопленки Более низкая частота НПР, связанных с инфузией препарата Отсутствие необходимости терапевтического лекарственного мониторинга
Даптомицин	Активность против устойчивых к даптомицину штаммов Возможность применения при пневмонии.
Линезолид	Быстрое бактерицидное действие Активность против устойчивых к линезолиду штаммов Отсутствие гематотоксичности
Оксациллин (и другие антистафилококковые β -лактамы)	Активность против устойчивых штаммов Действие на внутриклеточно расположенные бактерии и микробные биопленки Меньшая вероятность аллергических реакций
Тигециклин	Быстрое бактерицидное действие Активность против устойчивых к тигециклину штаммов Возможность применения при пневмонии

Противопоказания

У каких пациентов не следует применять телаванцин?

Телаванцин противопоказан при следующих ситуациях:

- острая почечная недостаточность;
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин);
- нахождение на гемодиализе;
- повышенная чувствительность к телаванцину или любому его вспомогательному веществу;
- одновременное внутривенное введение нефракционированного гепарина натрия (так как активированное частичное тромбопластиновое время продлевается от 0 до 18 часов после введения телаванцина);
- возраст до 18 лет;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

В каких случаях телаванцин следует применять с особой осторожностью?

Таковыми случаями являются:

- нарушение функции почек при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин;
- сопутствующая терапия нефротоксичными лекарственными препаратами;
- наличие сопутствующих заболеваний, часто сопровождающихся нарушением функции почек (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь и т. д.);

- удлинение интервала QT и применение других лекарственных средств, удлиняющих интервал QT ;
- наличие в анамнезе информации о гиперчувствительности к ванкомицину.

Дозирование

Как и в какой дозе применять телаванцин?

Взрослым пациентам телаванцин применяется в дозе 10 мг/кг путем внутривенной инфузии продолжительностью не менее 60 мин каждые 24 часа.

У пациентов с нарушением функции почек и при клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин телаванцин вводится в дозе 7,5 мг/кг каждые 24 часа.

Заключение

Таким образом, в нашем арсенале появился еще один препарат для терапии инфекций, вызванных грам(+) возбудителями. Причем телаванцин имеет ряд преимуществ при сравнении с другими применяемыми для этой цели антибиотиками (табл. 5), основным из которых является быстрый бактерицидный эффект, в том числе в отношении штаммов, устойчивых к другим препаратам, а также в отношении внутриклеточно расположенных микроорганизмов и микробных биопленок. Необходимо проведение дальнейших исследований для решения вопроса о потенциале применения этого нового препарата не только при инфекциях кожи и мягких тканей и нозокомиальной пневмонии, но и при инфекциях других локализаций, а также у пациентов в возрасте до 18 лет.

Литература

1. Bryskier A. Glycopeptides and lipoglycopeptides. In: Bryskier A. editor Antimicrobial Agents. ASM Press, Washington, DC. 2005.
2. Leadbetter M.R., Adams S.M., Bazzini B., et al. Hydrophobic vancomycin derivatives with improved ADME properties: discovery of telavancin (TD-6424). J Antibiot (Tokyo). 2004 May; 57(5):326-36.
3. Butler M.S., Hansford K.A., Blaskovich M., Halai R., Cooper M.A. Glycopeptide antibiotics: Back to the future. The Journal of Antibiotics 2014;1-14.
4. Higgins D. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:1127-34.
5. Lunde C.S., et al. Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor Lipid II. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:3375-83.
6. Trevino J., et al. New insights into glycopeptide antibiotic binding to cell wall precursors using SPR and NMR spectroscopy. Chem Eur J 2014; 20:7363-72.
7. Beauregard D.A., Williams D.H., Gwynn M.N., Knowles D. J. Dimerization and membrane anchors in extracellular targeting of vancomycin group antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:781-5.
8. Draghi D.C., Jones M.E., Flamm R.K., Thornsberry C., Sahn D.F. Telavancin activity against current and diverse populations of enterococci and *Streptococcus pneumoniae*. Presented at the 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, December 16-19, 2005, Washington, DC.
9. Mendes R.E., Sader H.S., Farrell D.J., Jones R.N. Worldwide appraisal and update (2010) of telavancin activity tested against a collection of Gram-positive clinical pathogens from five continents. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:3999-4004.
10. Song Y., Lunde C.S., Benton B.M., Wilkinson B.J. Further insights into the mode of action of the lipoglycopeptide telavancin through global gene expression studies. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 3157-64.
11. Eliopoulos G.M., Wennersten C.B., Sakoulas G., Moellering R.C. In vitro bactericidal activity of telavancin against *S. aureus* with relative tolerance to vancomycin. Presented at the 44th Annual International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, October 30- November 2, 2004, Washington, DC.
12. Madrigal A.G., Basuino L., Chambers H.F. Efficacy of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3163-5.
13. Draghi D.C., Benton B.M., Krause K.M., Thornsberry C., Pillar C., Sahn D.F. Comparative surveillance study of telavancin activity against recently collected Gram-positive clinical isolates from across the United States. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:2383-8.
14. Jansen W.T., Verel A., Verhoef J., Milatovic D. In vitro activity of telavancin against Gram-positive clinical isolates recently obtained in Europe. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3420-3424.
15. Farrell D.J., Mendes R.E., Rhomberg P.R., Jones R.N. Revised reference broth microdilution method for testing telavancin: effect on MIC results and correlation with other testing methodologies. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:5547-51.
16. Mendes R.E., Farrell D.J., Sader H.S., Streit J.M., Jones R.N. Update of the telavancin activity in vitro tested against a worldwide collection of Gram-positive clinical isolates (2013), when applying the revised susceptibility testing method. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2015; 81:275-9.
17. Leuthner K.D., Cheung C.M., Rybak M.J. Comparative activity of the new lipoglycopeptide telavancin in the presence and absence of serum against 50 glycopeptide non-susceptible staphylococci and three vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 2006 Aug;58(2):338-43.
18. Pace J.L., Krause K., Johnston D., et al. In vitro activity of TD-6424 against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3602-4.
19. Barcia-Macay M., Lemaire S., Mingeot-Leclercq M.P., Tulkens P.M., Van Bambeke F. Evaluation of the extracellular and intracellular activities (human THP-1 macrophages) of telavancin versus vancomycin against methicillin-susceptible, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2006; 58:1177-84.
20. Hegde S.S., Reyes N., Wiens T., et al. Pharmacodynamics of telavancin (TD-6424), a novel bactericidal agent, against gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:3043-50.
21. Odenholt I., Lowdin E., Cars O. Pharmacodynamic effects of telavancin against methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in the presence of human albumin or serum and in an in vitro kinetic model. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3311-6.
22. Reyes N., Skinner R., Benton B.M., et al. Efficacy of telavancin in a murine model of bacteraemia induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2006; 58:462-5.
23. Hegde S.S., Difuntorum S., Skinner R., Trumbull J., Krause K.M. Efficacy of telavancin against glycopeptides-intermediate *Staphylococcus aureus* in the neutropenic mouse bacteraemia model. J Antimicrob Chemother 2009; 63:763-6.
24. Reyes N., Skinner R., Kaniga K., et al. Efficacy of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal lipoglycopeptide with multiple mechanisms of action, in a murine model of pneumonia induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:4344-6.
25. Madrigal A.G., Basuino L., Chambers H.F. Efficacy of Telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis

- due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3163-5.
26. Clouse F.L., Hovde L.B., Rotschaffer J.C. *In vitro* evaluation of the activities of telavancin, cefazolin and vancomycin against methicillinsusceptible and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in peritoneal dialysate. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:4521-4.
 27. Higgins D.L., Chang R., Debabov D.V., et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 29:1127-34.
 28. Leonard S.N., Rybak M.J. Telavancin: An Antimicrobial with a Multifunctional Mechanism of Action for the Treatment of Serious Gram-Positive Infections. Pharmacotherapy 2008; 28(4):458-68.
 29. Lunde C.S., Hartouni S.R., Janc J.W., Mammen M., Humphrey P. P., Benton B.M. Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor lipid II. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:3375-83.
 30. King A., Phillips I., Kaniga K. Comparative in vitro activity of telavancin (TD-6424), a rapidly bactericidal, concentration-dependent anti-infective with multiple mechanisms of action against Gram-positive bacteria. J Antimicrob Chemother 2004; 53:797-803.
 31. Pace J.L., Krause K., Johnston D., et al. *In vitro* activity of TD-6424 against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3602-4.
 32. Barcia-Macay M., Mouaden F., Mingeot-Leclercq M., Tulkens P.M., Van Bambeke F. Cellular pharmacokinetics of telavancin, a novel lipoglycopeptide antibiotic, and analysis of lysosomal changes in cultured eukaryotic cells (J774 mouse macrophages and rat embryonic fibroblasts). Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2008; 61:1288-94.
 33. Gander S., Kinnaird A., Finch R. Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model. J Antimicrob Chemother 2005; 56:337-43.
 34. LaPlante K.L., Mermel L.A. *In vitro* activities of telavancin and vancomycin against biofilm-producing *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, and *Enterococcus faecalis* strains. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:3166-9.
 35. Sahn D.F., Benton B.M., Cohen M.A., et al. Telavancin demonstrates a low potential for in vitro selection of resistance among key target grampositive species. Paper presented at 46th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA; 2006 Sep.
 36. Lunde C.S., Hartouni S.R., Janc J.W., e. a. Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor lipid II. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(8):3375-83.
 37. Krause K.M., Benton B.M., Higgins D.L., et al. Telavancin possesses low potential for resistant mutant selection in serial passage studies of *Staphylococcus aureus* and enterococci. Paper presented at 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Copenhagen, Denmark; 2005 Apr.
 38. Quality Control table v 5.0. Available at URL: www.eucast.org
 39. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100S25 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Forth Informational Supplement. 2015.
 40. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST. Clinical breakpoints — bacteria (v 5.0). Available at URL: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 41. Dunne M.W., Sahn D., Puttagunta S. Use of vancomycin as a surrogate for dalbavancin in vitro susceptibility testing: results from the DISCOVER studies. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2015; 14(1):19.
 42. Shaw J.P., Seroogy J., Kaniga K., et al. Pharmacokinetics, serum inhibitory and bactericidal activity, and safety of telavancin in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:195-201.
 43. Wong S.L., Barriere S.L., Kitt M.M., Goldberg M.R. Multiple dose pharmacokinetics of intravenous telavancin in healthy male and female subjects. J Antimicrob Chemother 2008; 62:780-3.
 44. Sun H.K., Duchin K., Nightengale C.H., et al. Tissue penetration of telavancin after intravenous administration in healthy subjects. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:788-90.
 45. Gotfried M.H., Shaw J.P., Benton B.M., et al. Intrapulmonary distribution of intravenous telavancin in healthy subjects and effect of pulmonary surfactant on in vitro activities of telavancin and other antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:92-7.
 46. Lodise T.P., Gotfried M., Barriere S., Drusano G.L. Telavancin penetration into human epithelial lining fluid determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:2300-4.
 47. Duchin K., Shaw J., Seroogy J., et al. Single dose pharmacokinetics of telavancin in subjects with renal dysfunction [abstract p1028]. In: Program and abstracts of the 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease (Prague, Czech Republic). 2004.
 48. Duchin K., Shaw J., Seroogy J., et al. Effect of hemodialysis on single dose pharmacokinetics of telavancin [abstract P 897]. In: Program and abstracts of the 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease (Copenhagen, Denmark). 2005.
 49. Patel J.H., Grio M.C., Churchwell M.D., Seroogy J., Barriere S., Mueller B.A. Telavancin transmembrane clearance during in vitro continuous venovenous hemofiltration [abstract p1539]. In: Program and abstracts of the 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Nice, France). 2007.
 50. Wong S.L., Shaw J.P., Barriere S.L., et al. Pharmacokinetics of intravenous telavancin in subjects with hepatic impairment [abstract A-1951]. In program and abstracts of the 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco, CA). 2006.

51. Corey G.R., Kollef M.H., Shorr A.F., et al. Telavancin for hospital-acquired pneumonia: clinical response and 28-day survival. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2030-7.
52. Dunbar L.M., Tang D.M., Manausa R.M. A review of telavancin in the treatment of complicated skin and skin structure infections (cSSSI). *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4(1) 235-44.
53. Rubinstein E., Lalani T., Corey G.R., et al. Telavancin versus vancomycin for hospital-acquired pneumonia due to Gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* 2011; 52:31-40.
54. Rubinstein E., Cammarata S., Oliphant T., Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:402-12.
55. Wunderink R.G., Cammarata S.K., Oliphant T.H., Kollef M.H. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. *Clin Ther* 2003; 25:980-92.
56. Wunderink R.G., Rello J., Cammarata S.K., Croos-Dabrera R.V., Kollef M.H. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789-97.
57. Wunderink R.G., Niederman M.S., Kollef M.H., et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012; 54:621-9.
58. Telavancin summary of product characteristics (EU). First issued 2 September 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001240/WC500115364.pdf [accessed 8 May 2014].
59. Torres A., Rubinstein E., Corey G.R., Stryjewski M.E., Barriere S.L. Analysis of Phase 3 telavancin nosocomial pneumonia data excluding patients with severe renal impairment and acute renal failure. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:1119-26.
60. Stryjewski M.E., O'Riordan W.D., Lau W.K., et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and soft-tissue infections due to gram-positive bacteria. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1601-7.
61. Stryjewski M.E., Chu V.H., O'Riordan W.D., et al. Telavancin versus standard therapy for treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria: FAST 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:862-7.
62. Stryjewski M.E., Graham D.R., Wilson S.E., et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1683-93.
63. Nnedu O.N., Pankey G.A. Update on the emerging role of telavancin in hospital-acquired infections. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015; 11:605-10.
64. Barriere S.L., Farrell D.J., Rhomberg P. R., Jones R.N. Serum inhibitory and bactericidal activity of telavancin in non-infected subjects with severe renal impairment or end-stage renal disease. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80:327-9.
65. Corey G.R., Rubinstein E., Stryjewski M.E., Bassetti M., Barriere S.L. Potential role for telavancin in bacteremic infections due to Gram-positive pathogens: focus on *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2015; 60:787-96.
66. Barriere S.L. ATLAS trials: efficacy and safety of telavancin compared with vancomycin for the treatment of skin infections. *Future Microbiol* 2010; 5:1765-73. Keynan Y., Rubinstein E. Telavancin in the treatment of invasive Gram-positive infections. *Clinical Audit* 2012; 4:25-9.
67. Stryjewski M.E., Lentnek A., O'Riordan W., et al. A randomized Phase 2 trial of telavancin versus standard therapy in patients with uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia: the ASSURE study. *BMC Infect Dis* 2014; 14:289.
68. Chaftari A., Hachem R., Jordan M., et al. Evaluation of telavancin in the treatment of Gram-positive bloodstream infections in cancer patients. Poster presented at: IDWeek; October 8-12, 2014; Philadelphia, PA.
69. Madrigal A.G., Basuino L., Chambers H.F. Efficacy of telavancin in a rabbit model of aortic valve endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3163-5.
70. Miry J.M., Garcia-de-la-Maria C., Armero Y., et al. Efficacy of telavancin in the treatment of experimental endocarditis due to glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2373-7.
71. Nace H., Lorber B. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis with telavancin. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1315-6.
72. Marcos L.A., Camins B.C. Successful treatment of vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* pacemaker lead infective endocarditis with telavancin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:5376-8.
73. Joson J., Grover C., Downer C., Pujar T., Heidari A. Successful treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* mitral valve endocarditis with sequential linezolid and telavancin monotherapy following daptomycin failure. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2186-8.
74. Polyzos K.A., Mavros M.N., Vardakas K.Z., Makris M.C., Rafailidis P.I., Falagas M.E. Efficacy and safety of telavancin in clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(8):e41870.
75. Corey G.R., Kollef M.H., Shorr A.F., et al. Telavancin for hospital-acquired pneumonia: clinical response and 28-day survival. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2030-7.