

УДК 615.33.032

Мупиноцин: уникальный антибиотик для местного применения

Т.М. Богданович, Л.С. Страчунский

Институт антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

“Если надо было бы разработать антибиотик для местного применения в соответствии с нашими потребностями и желаниями, то это был бы препарат, который бы не использовался и не имел химического родства с антибиотиками для системного применения. Очевидный пример этому – мазь “Бактробан”.

J.J. Leyden

Введение

Начиная с 1867 г., когда Джозеф Листер впервые использовал местные аппликации карболовой кислоты при лечении открытого перелома кости, антисептики получили широкое распространение в клинической практике. При этом в отличие от препаратов для системного применения их редко изучали тщательно. Рост интереса к антимикробным препаратам для местного применения был вызван разработкой и внедрением в практику нового антибиотика – мупиноцина.

Ключевые слова: мупиноцин, местная антибиотикотерапия, MRSA, антибиотикопрофилактика.

История создания

Мупиноцин получен из культуры *Pseudomonas fluorescens*, антимикробная активность которой была впервые обнаружена еще в 1887 г. Однако только в конце 60-х годов A.T. Fuller et al. смогли выделить и очистить из культуры *P. fluorescens* NCIB 10586 монокарбохиновую кислоту, названную псевдомониевой кислотой [27].

Новое вещество, как выяснилось при более глубоком изучении, представляет собой смесь нескольких метаболитов. Псевдомониевая кислота А, составляющая до 90–95% всего семейства, отличается наибольшей антибактериальной активностью. Дру-

гие метаболиты с меньшей молекулярной массой, сходной химической структурой и антимикробным спектром получили название псевдомониевых кислот В, С и D [48]. Так как данные названия могли быть ошибочно связаны с их активностью в отношении представителей семейства *Pseudomonaceae*, Британский фармакопейный комитет и ВОЗ присвоили полученному веществу генерическое название мупиноцина.

Механизм действия

Мупиноцин имеет уникальное химическое строение и механизм действия, которые отличают его от всех остальных известных антимикробных веществ (рис. 1–2). Он содержит боковую цепь из короткой жирной кислоты, соединенную эфирной связью с мониевой кислотой [14]. Терминальная часть молекулы мониевой кислоты имеет большое структурное сходство с аминокислотой изолейцином. Мупиноцин, связываясь с ферментом изолейцил-тРНК-синтетазой (ИС), блокирует образование из соответствующей аминокислоты и тРНК комплекса изолейцил-тРНК.

Таким образом, антибактериальное действие мупиноцина заключается в нарушении синтеза РНК и белков в клетках бактерий [34, 35]. Недавно было показано, что мупиноцин связывается с ИС вблизи АТФ-связывающего участка. На основании этого сделано предположение, что мупиноцин имеет структурное сходство как с изолейцином, так и с АТФ, являясь аналогом изолейциладенилата [36].

В настоящее время известно только одно вещество – фурапомидин, полученное из *Streptomyces*

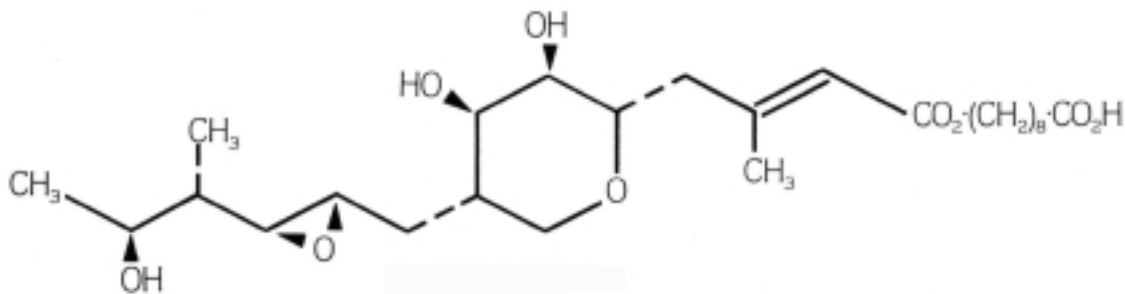
Контактный адрес:

Богданович Татьяна Михайловна

214019, Смоленск, а/я 5.

Факс: (0812) 55-0624

Эл. почта: tatyana@cliph.keytown.com

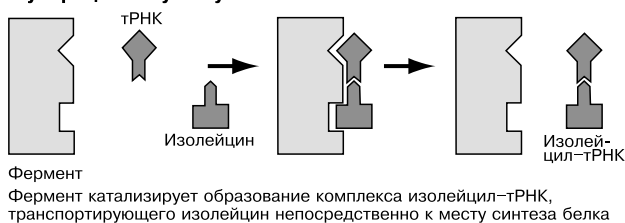


Химическое название – 9-4(-5-(2,3-эпокси-5-гидрокси-4-метилгексил)-3,4-дигидрокситетрагидропиран-2-ил)-3-метилбут-2-энокси) нонановая кислота.

Молекулярная масса – 500,6.

Рис. 1. Химическая структура мупироцина

Мупироцин отсутствует



Мупироцин присутствует

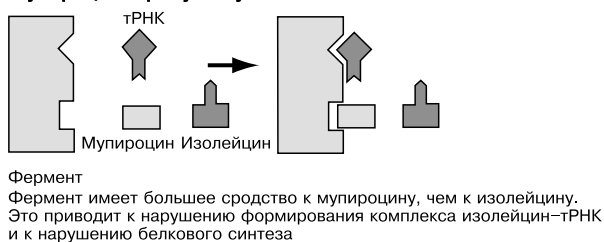


Рис. 2. Механизм действия мупироцина

spp., которое также ингибирует ИС бактерий, однако не применяется в клинической практике [40].

Итак, уникальный механизм действия и низкая частота резистентности, о которых сообщалось в первых исследованиях, дали основание прогнозировать сравнительно низкую вероятность появления высокого уровня резистентности к мупироцину.

Микробиологическая активность

Мупироцин оказывает бактериостатическое действие при низких концентрациях, близких к минимальной подавляющей концентрации (МПК). Бактерицидный эффект развивается при местном применении в течение 24–36 ч в результате создания очень высоких концентраций (20 000 мг/л) антибиотика [48, 56]. Мупироцин обладает высокой активностью *in vitro* в отношении:

1) стафилококков, в том числе метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA), и штаммов, устойчи-

вых к другим антимикробным препаратам (аминогликозидам, макролидам, линкосамидам, фузидиевой кислоте, хлорамфениколу, тетрациклинам);

2) стрептококков.

Спектр активности мупироцина представлен в табл. 1.

Мупироцин не активен в отношении энтерококков и представителей семейства Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* и анаэробов [56]. Считалось, что мупироцин не действует на грибы. Однако в последнее время появились сообщения о его антимикотической активности [46].

Важная особенность антимикробного спектра мупироцина – низкая *in vitro* активность против представителей нормальной микрофлоры кожи (*Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp. и *Propionibacterium* spp.), которые являются естественным защитным барьером макроорганизма.

Резистентность

Несмотря на уникальный механизм действия мупироцина, исследования *in vitro* и первые опыты клинического использования *in vivo* обнаружили появление резистентных штаммов. По уровню резистентности выделяют две популяции стафилококков:

- с низким уровнем резистентности (МуL штаммы) – МПК 4–256 мг/л;
- с высоким уровнем резистентности (МуH штаммы) – МПК \geq 512 мг/л.

Низкий уровень резистентности возникает, по-видимому, в результате мутаций в ИС. Она носит стабильный характер и не передается другим штаммам. Недавно было показано, что замещение одной аминокислоты в ИС значительно снижает чувствительность к мупироцину [36]. Не исключается возможность существования других механизмов резистентности, однако до настоящего времени не описана ферментативная инактивация мупироцина.

Высокий уровень устойчивости *in vivo* возникает в результате приобретения новой дополнительной ИС [26]. Был клонирован и изучен ген, локализованный на плазмиде и обуславливающий высокий уровень устойчивости. Он получил название *mupA* [33].

Ген *mupA* имеет только 57% соответствия с ИС у *S. aureus*, и, следовательно, может происходить от

другого микроорганизма. Однако активные поиски не смогли пока обнаружить возможный источник этого гена [33]. Кроме того, доказано, что *mupA* не является результатом мутаций гена, кодирующего исходный фермент у *S. aureus*.

Таким образом, происхождение высокого уровня резистентности к мупицину остается загадкой. Интересно, что он обнаружен и у музейных штаммов, выделенных до начала клинического использования мупицина: три MuH штамма *S. aureus* и *S. epidermidis* из Нигерии (1965 г), коагулаза(-) стафилококки, выделенные в Великобритании в 1967 г.

Начиная с первых вспышек MuH штаммов *S. aureus* были выявлены коагулаза(-) стафилококки с высоким уровнем устойчивости, которые могли служить резервуаром резистентности у пациентов, получавших мупицины. Описаны также перенос гена *mupA* от коагулаза(-) стафилококка к *S. aureus* [16] и появление MuH штаммов *Staphylococcus haemolyticus* в ожоговом отделении, где в течение 2 лет применялся мупицин [57].

MuH штаммы коагулаза(-) стафилококков выявлялись и в других исследованиях, в которых не было предшествующего использования мупицина.

Итак, потенциальным резервуаром высокого уровня устойчивости могут быть коагулаза(-) стафилококки, которые в свою очередь приобрели *mupA* от неизвестного источника. Возможно, такой экологической нишей являются хронические язвы, колонизированные *P. fluorescens* или другими псевдомонадами, которые продуцируют мупициноподобные вещества.

Клиническое значение низкого уровня резистентности к мупицину остается не совсем очевидным. Первоначальные сообщения о клинической неэффективности антибиотика при эрадикации MuL штаммов могут иметь другие объяснения. Например, наличие фарингеального или ректального/фекального резервуара бактерий и нерегулярные или неправильные аппликации мупицина могут иметь гораздо большее значение для исхода терапии.

Другая возможная причина неэффективности терапии – реинфекция от пациентов той же палаты, обычно через медицинский персонал, который является транзитным или постоянным носителем стафилококков. Изредка, в основном в кожных и ожоговых отделениях, определенное значение может иметь воздушно-капельный путь передачи или передача через предметы.

Таким образом, учитывая очень высокую местную концентрацию мупицина (до 20 000 мг/л) при правильном применении, маловероятно, чтобы

Таблица 1. Антимикробная активность мупицина [40, 48, 56]

Микроорганизмы	МПК, мг/л
Грам(+) кокки:	
<i>Streptococcus pyogenes</i> 421	0,12
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 1959	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 54815	0,5
<i>Streptococcus agalactiae</i> 9579	0,5
<i>Streptococcus sanguis</i>	1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 3395	32
<i>Enterococcus faecium</i> 98-D	32
<i>Enterococcus faecalis</i> I	64
<i>Peptococcus prevotii</i> 372.5	>128
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	>128
Грам(+) палочки:	
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,12
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	8
<i>Listeria monocytogenes</i> NCTC 5348	8
<i>Clostridium difficile</i> 12328	32
<i>Clostridium sporogenes</i> 532	32
<i>Bacillus anthracis</i> NCTC 8234	64
<i>Corynebacterium hofmannii</i> M8	64
<i>Corynebacterium xerosis</i> 9755	>128
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	>128
<i>Propionibacterium acnes</i> 10162	>128
Грам(-) кокки:	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> WHO V	0,05
<i>Neisseria meningitidis</i> 1990	0,05
<i>Moraxella catarrhalis</i> 1502	0,2
Грам(-) палочки:	
<i>Bordetella pertussis</i> 2420	0,02
<i>Haemophilus influenzae</i> Q1	0,12
<i>Pasteurella multocida</i> 1633	0,25
<i>Proteus vulgaris</i> X	64
<i>Enterobacter cloacae</i> 10005	64
<i>Enterobacter aerogenes</i> T660	128
<i>Citrobacter freundii</i> W18	128
<i>Escherichia coli</i> NTCT 10418	128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> A	128
<i>Proteus mirabilis</i> 889	128
<i>Serratia marcescens</i> US9	1600
<i>Morganella morganii</i> F	6400
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> R3	6400
<i>Bacteroides fragilis</i> BC4	>6400

низкий уровень устойчивости препятствовал эрадикации стафилококков.

Гораздо больше опасений вызывают MuH штаммы стафилококков. Несмотря на сообщения об эффективности мупироцина против MuH штаммов (с МПК 32 мг/л) [52], большинство исследователей считает, что препарат неэффективен для их эрадикации.

До настоящего времени не описано **перекрестной резистентности** мупироцина с другими антимикробными препаратами, что, по-видимому, обусловлено уникальным механизмом его действия. Однако доказана возможность селекции резистентности при применении других антимикробных субстанций (триклозан, тетрацилин, триметоприм) в результате совместного переноса генов, кодирующих их резистентность, с *mupA*, обуславливающим устойчивостью к мупироцину [17, 44].

Появление устойчивых к мупироцину штаммов стафилококков указывает на потенциальную возможность утраты одного из основных средств контроля за MRSA. В связи с этим необходимо тщательно планировать и проводить эрадикацию MRSA, а также постоянно контролировать резистентность к мупироцину.

Только соблюдение этих принципов позволит на ранних этапах выявить мупироцинорезистентные штаммы и предпринять соответствующие меры для уменьшения их распространения. Об этом необходимо помнить и при использовании других антибиотиков с целью контроля за MRSA. Ни один препарат не может заменить контроль за инфекцией и политику применения антибиотиков.

Определение чувствительности к мупироцину

В настоящее время доступны три метода определения чувствительности к мупироцину:

- диско-диффузионный метод (диск содержит 5 мкг мупироцина);
- определение МПК методом разведений в агаре или бульоне;
- определение МПК с помощью Е-тестов.

При определении чувствительности диско-диффузионным методом и методом разведений необходимо следовать общим принципам, изложенным в стандартах NCCLS (Национальный комитет по клиническому и лабораторному стандартам, США). Однако в них нет критериев интерпретации результатов определения чувствительности. При определении чувствительности методом Е-тестов следует использовать рекомендации производителя (AB Biodisk).

В табл. 2 представлены рекомендованные фирмой-производителем критерии интерпретации результатов определения чувствительности к мупироцину.

Фармакокинетика

Благодаря фармакокинетическим свойствам мупироцин как антибиотик подходит для местного применения. Он практически не абсорбируется с поверхности неповрежденного кожного покрова (0,24% за 24 ч), однако степень его всасывания может увеличиваться при наличии повреждений. Препарат хорошо проникает в поверхностные слои кожи, где длительно и стабильно сохраняется.

Полагают, что мупироцин может подвергаться частичному метаболизму в кожном покрове (до 3%) с образованием мониевой кислоты (рис. 3), не обладающей антибактериальной активностью. После приема внутрь или внутривенного введения он также превращается в мониевую кислоту, которая быстро выделяется, преимущественно с мочой ($t_{1/2} < 30$ мин) [12].

Мупироцин хорошо связывается с различными жидкостями в организме (кровь, сыворотка, гной). Его активность не уменьшается при контакте с выделениями из носа. *In vitro* активность мупироцина увеличивается при снижении pH среды, что является несомненным преимуществом при лечении инфекций кожи и мягких тканей (учитывая низкие значения pH кожи). По данным одного исследования, при pH 6,0 активность мупироцина в 4–8 раз выше, чем при pH 7,0 [56].

Переносимость

Мупироцин имеет хороший профиль безопасности в силу его низкого сродства с ИС человека. В экспериментах не выявлено его тератогенного и эмбриотоксического действия, влияния на фертильность и репродуктивную систему. Мупироцин плохо поглощает ультрафиолетовые лучи и не вызывает фотосенсибилизацию [41].

Форма выпуска

Для местного использования мупироцин выпускается под торговым названием “Бактробан” (SmithKline Beecham) в виде следующих форм.

2% мазь на полиэтиленгликолевой основе для лечения импетиго, вызванного золотистым стафилококком и бета-гемолитическими стрептококками. Полиэтиленгликолевая основа бактробана может вызывать раздражение (зуд, жжение, сыпь) при нанесении на поврежденную кожу и слизистые оболочки. Существует небольшой риск развития аллергического контактного дерматита.

Таблица 2. **Определение чувствительности стафилококков к мупироцину: критерии интерпретации и контроль качества (SmithKline Beecham)***

Показатель	Инфекции кожи		Назофарингеальное носительство		Контроль качества, <i>S. aureus</i> ATCC 25923
	Чувствительность	Резистентность	Чувствительность	Резистентность	
МПК, мг/л	≤4	≥8	≤256	≥512	0,12–0,5
Диско-диффузионный метод (диаметр зоны подавления роста, мм)	≥14	≤13	≥14	**	22–27

*Поскольку нет одобренных NCCLS критериев интерпретации результатов определения чувствительности к мупироцину, ее определяют только в исследовательских целях. Чувствительность *in vitro* не является показателем клинической эффективности.

**Колонизирующие штаммы *S. aureus* с диаметром зоны подавления роста ≥14 мм вокруг диска, содержащего 5 мкг мупироцина, могут быть интерпретированы как чувствительные. При диаметре зоны подавления роста ≤13 мм необходимо определение МПК.

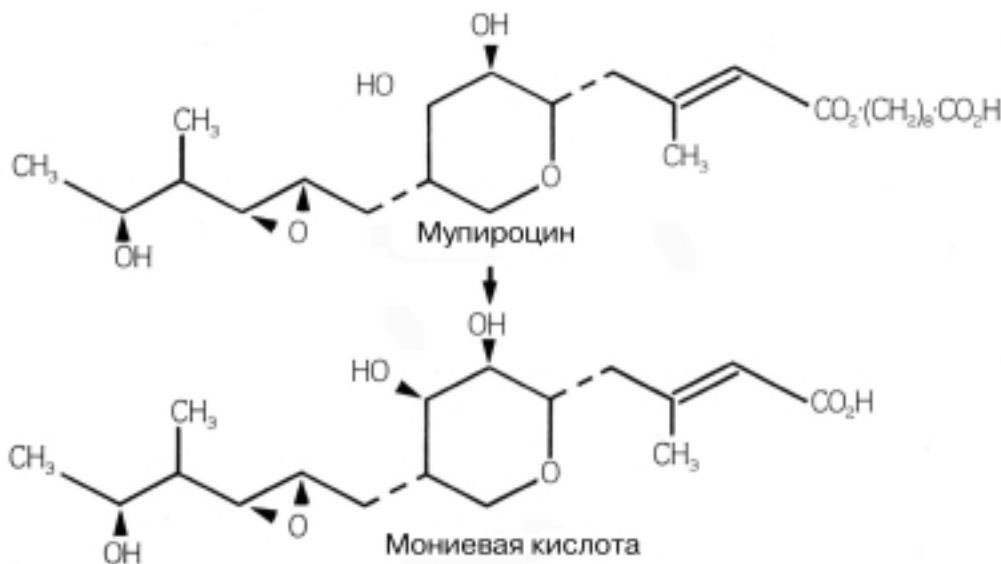


Рис. 3. Метаболизм мупироцина

Кроме того, мазь следует с большой осторожностью применять при обширных открытых повреждениях кожи или при ожогах у пациентов с нарушенной функцией почек. Это связано с опасностью развития нефротоксического действия при всасывании полиэтиленгликоля [9].

2% крем на парафиновой и водорастворимой основе для лечения вторичных инфицированных травматических повреждений кожи (площадью до 100 см²), вызванных чувствительными к мупироцину штаммами *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes*.

2% мазь для интраназального применения. Назначается с целью эрадикации назофарингеального носительства MRSA. Мупироцин следует вводить в наружные носовые ходы и мягко массировать крылья носа в течение, как минимум, 1 мин либо до тех пор, пока ощущается препарат. Это

обеспечит максимальное проникновение антибиотика к задней стенке глотки [22].

Показания к применению и клиническая эффективность

Можно выделить следующие основные показания для назначения мупироцина:

- 1) местное лечение первичных инфекций кожи (импетиго, фолликулит, фурункулез, эктима);
- 2) местное лечение вторично инфицированных экзем, псориазных поражений, ожогов, ран и язв;
- 3) эрадикация носительства в носовой полости и на коже *S. aureus* (в том числе MRSA);
- 4) профилактика катетер-ассоциированных инфекций.

Первичные инфекции кожи обычно вызываются *S. aureus* и *S. pyogenes*. Клиническая эффектив-

ность мупироцина при лечении импетиго, по данным многочисленных исследователей, составляла 81–100%. При этом эрадикация возбудителя достигалась у 67–100% пациентов [6, 7, 10, 21, 49, 60, 61]. Однако в этих исследованиях не учитывался антимикробный эффект, который могла оказывать полиэтиленгликолевая основа мази.

При сравнении эффективности препарата при импетиго обнаружено, что мупироцин значительно превосходил полиэтиленгликоль. Клиническая и бактериологическая эффективность мупироцина составляла 85–100 и 80–95%, полиэтиленгликоля – 12–84 и 12–63% [6, 15, 24, 40, 47].

Показано, что мупироцин превосходит многие антимикробные препараты, используемые местно при лечении импетиго (неомицин, бацитрацин, фузидиевая кислота, полимиксин В, хлортетрацилин). Более того, по данным ряда авторов, мупироцин не уступает или даже превосходит по эффективности отдельные пероральные антибиотики – эритромицин, ампициллин, цефалексин [2, 3, 6, 23, 30, 31, 42, 59]. Однако во многие исследования не включались пациенты с множественными повреждениями мягких тканей из-за опасения низкой комплаентности. Не проводились исследования, которые бы показали эффективность мупироцина в сравнении с системными антибиотиками при лечении распространенных и обширных инфицированных повреждений кожи.

При лечении вторично инфицированных экзем, ожогов, язвенных дефектов и ран также показана эффективность мупироцина. По данным одного исследования (30 центров, 1030 больных), мазь мупироцина по бактериологическому и клиническому эффектам значительно превосходила полиэтиленгликолевую основу [6]. Элиминация возбудителей достигнута в 87% (505/583) случаев при применении мупироцина и только в 53% (288/548) – в группе полиэтиленгликоля.

Исследования также показали эффективность мупироцина, сравнимую с другими местными и системными антимикробными препаратами при лечении вторичных инфекций кожи [23, 29, 31, 59].

Эффективность мупироцина сравнивалась с эффективностью цефалексина при приеме внутрь в рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях. Клиническая эффективность отмечена у 96,1% пациентов, получавших мупироцин, и у 93,1% пациентов, принимавших цефалексин. Эрадикация возбудителя достигнута у 100% пациентов в обеих группах [3].

Эрадикация носительства MRSA – одно из основных показаний для применения мупироцина. По данным трех слепых плацебо контролируемых

исследований, среди медицинских работников, являющихся носителями *S. aureus*, эрадикация в полости носа достигалась практически у всех, прошедших курс лечения мупироцином, по сравнению с 0–18% в группе плацебо [11, 51, 54].

Более того, в одном исследовании была показана высокая эффективность мупироцина для эрадикации носительства стафилококков на руках [51]. Однако у 19–59% исследуемых через 4–12 нед после завершения терапии возобновилось носительство в носовой полости. Это могло быть вызвано заносом стафилококков из участков, не подвергавшихся действию мупироцина (например, с поверхности кожи, промежности, прямой кишки), или в результате реинфекции новыми штаммами стафилококка после завершения терапии.

По результатам исследований P.F. Laterge et al. [39], при интраназальном применении мупироцина (даже в комбинации с хлоргексидином) у тяжелобольных эрадикация носительства MRSA не происходило. В связи с этим авторы не рекомендуют использовать этот препарат в отделениях интенсивной терапии у интубированных пациентов.

По данным B.G. Yangco et al. ($n=1440$), предоперационное интраназальное применение мупироцина в кардиохирургии значительно снижает риск возникновения послеоперационных стафилококковых стерильных инфекций. Однако оно не уменьшает частоту возникновения инфекций в течение 24 мес после операции [62].

Не всегда эрадикация стафилококкового носительства при применении мупироцина коррелирует со снижением частоты инфекций, вызванных MRSA. Так, по данным рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования (M.D. Kalmeijer et al.), эрадикация назофарингеального стафилококкового носительства не снижает частоту развития послеоперационных инфекций в ортопедической хирургии у пациентов после протезирования [37].

Много работ посвящено изучению эффективности мупироцина при носительстве эпидемических штаммов MRSA [1, 20, 39, 58]. Санация носителей MRSA в полости носа достигалась практически у всех пациентов и медицинского персонала. Однако, учитывая дизайн исследований, нельзя с уверенностью сделать заключение, что наблюдавшийся эффект не был обусловлен транзитным характером носительства MRSA. Была показана эффективность мупироцина при санации хронического носительства в носовой полости MRSA у пациентов в отделениях реабилитации [13, 19]. Однако при этом в одном исследовании у 44% пациентов наблюдалась транзитная реколонизация [13].

При профилактике катетер-ассоциированных инфекций изучалась возможность применения мупироцина для обработки кожи вокруг центральных венозных катетеров у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе. Показано, что использование мупироцина в дополнение к стандартной схеме ухода за катетерами снижало в 4,5 раза частоту колонизации катетеров – с 14,27 до 3,17 на 1000 пациентов в день ($p < 0,001$). Риск развития местных инфекций уменьшался с 23,9% в контрольной группе до 4,3%; бактериемий, вызванных *S. aureus*, – с 8,92 пациентов/день до 0,71 на 1000 пациентов в день ($p < 0,001$), время использования катетера возросло с 20 до 37 дней ($p < 0,01$) [55].

Некоторые авторы высказываются за использование мупироцина для эрадикации носительства *S. aureus* в носовой полости у пациентов, находящихся на гемодиализе, поскольку это уменьшает частоту развития инфекций с 55 до 45%, и, следовательно,

снижает затраты, которые бы пошли на лечение этих больных [5].

В другом рандомизированном исследовании было показано, что применение мупироцина в месте выхода катетеров у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, одинаково эффективно с циклической терапией рифампицином, назначенным внутрь для профилактики инфекций, вызванных *S. aureus*.

Перспективные направления местной антибиотикотерапии

В настоящее время компанией „SmithKline Beecham“ разрабатываются два новых производных *плеуромутилина* – SB-247386 [карбамат] и SB-268091 {мутилин 14-(хинуклидин-4-ил-сульфанил)-ацетат}, обладающих высокой активностью в отношении пиогенного стрептококка и стафилококков (как золотистого, так и коагулазонегативных), в том числе MRSA и штаммов, резистентных к мупироцину [4, 53].

Литература

1. Barret S.P. The value of nasal mupirocin in containing an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in an orthopedic ward // *J. Hosp. Infect.* – 1990. – Vol. 15. – P. 137–142.
2. Barton L.L., Friedman A.D., Sharkey A.M. Impetigo contagiosa. III. Comparative efficacy of oral erythromycin and topical mupirocin // *Pediatr. Dermatol.* – 1989. – Vol. 6. – P. 134–138.
3. Bass J.W., Chan D.S., Creamer K.M. et al. Comparison of oral cephalixin, topical mupirocin and topical bacitracin for treatment of impetigo // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – Vol. 16, N 7. – P. 708–709.
4. Berry V. et al. In vivo efficacy of novel topical pleuromutitilins, SB-247386 and SB-268091 // 39th ICAAC. – 1999. – Abstract 1702. – P. 337.
5. Bloom B.S., Fendrick A.M., Chernew M.E., Patel P. Clinical and economic effects of mupirocin calcium on preventing *Staphylococcus aureus* infection in hemodialysis patients: a decision analysis // *Amer. J. Kidney. Dis.* – 1996. – Vol. 27, N 5. – P. 687–694.
6. Booth J.H., Benrimoj S.I. Mupirocin in the treatment of impetigo // *Int. J. Dermatol.* – 1992. – Vol. 31. – P. 1–9.
7. Bork k., Brauers J., Kresken M. Efficacy and safety of 2% mupirocin ointment in the treatment of primary and secondary skin infections – an open multicentre trial // *Brit. J. Clin. Pract.* – 1989. – Vol. 43. – P. 284–288.
8. Bradley S.F. Effectiveness of mupirocin in the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Infect. Med.* – 1993. – Vol. 10. – P. 23–31.
9. Bruns D.E., Herold D.A., Rodeheaver G.T., Edlich R.F. Polyethylene glycol intoxication in burn patients // *Burns.* – 1992. – Vol. 9. – P. 49–52.
10. Buchvald J. An evaluation of topical mupirocin in moderately severe primary and secondary skin infections // *J. Int. Med. Res.* – 1988. – Vol. 16. – P. 66–70.
11. Casewell M.W., Hill R.L.R. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin (“pseudomonic acid”) – a controlled study // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1986. – Vol. 17. – P. 365–372.
12. Casewell M.W., Hill R.L.D. Mupirocin (“pseudomonic acid”) a promising new topical antimicrobial agent // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1987. – Vol. 19. – P. 1–5.
13. Cederna J.E., Terpenning M.S., Ensberg M. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a nursing home: eradication with mupirocin // *Infect. Cont. Hosp. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 11. – P. 13–16.
14. Chain E.B., Mellows G. Pseudomonic acid. Part I. The structure of pseudomonic acid A, a novel antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens* // *J. Chem. Soc. Perkin Transactions.* – 1977. – Vol. 1. – P. 294–309.
15. Colin M., Avon P. Comparative double-blind evaluation of a new topical antibacterial agent, mupirocin, compared with placebo in the treatment of skin and soft tissue infections // *Pharmatherapeutica.* – 1988. – Vol. 5. – P. 198–203.
16. Connolly S., Noble W.C., Phillips I. Mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci // *J. Med. Microbiol.* – 1993. – Vol. 39. – P. 450–453.
17. Cookson B.D., Farrelly H., Stapleton P. et al. Transferable resistance to triclosan in MRSA // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337. – P. 1548–1549.
18. Cookson B.D., Lacey R.W., Noble W.C. et al. Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Lancet.* – 1990. – Vol. 326. – P. 1095–1096.
19. Dariouche R., Wright C., Hamill R. Eradication of colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by using oral minocycline-rifampin and topical mupirocin

- // Antimicrob. Agent. Chemother. – 1991. – Vol. 35. – P. 1612–1615.
20. Davies E.A., Emmerson A.M., Hogg G.M. An outbreak of infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a special care baby unit: value of topical mupirocin and of traditional methods of infection control // *J. Hosp. Infect.* – 1987. – Vol. 1. – P. 120–128.
 21. De la Brassinne M., de Bersaques J., Vossaert K. Efficacy of mupirocin 2% ointment in skin infections: Belgian prospective open multicentre study // *Dermatologica.* – 1988. – Vol. 177. – P. 397–400.
 22. Doebbeling B., Boelart J. Workshop one in staphylococcal infections: proceedings of an advisory workshop // *J. Chemother.* – 1994. – Vol. 6, suppl. 2. – P. 25.
 23. Dux P.H., Fields L., Pollock D. 2% topical mupirocin versus systemic erythromycin and cloxacillin in primary and secondary skin infections // *Curr. Ther. Res.* – 1986. – Vol. 40. – P. 933–940.
 24. Eells L.D., Mertz P.M., Piovonetti Y. Topical antibiotic treatment of impetigo with mupirocin // *Arch. Dermatol.* – 1986. – Vol. 122. – P. 1273–1276.
 25. Farmer T.H., Gilbert J., Elson S.W. Biochemical basis of mupirocin resistance in strains of *Staphylococcus aureus* // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1992. – Vol. 30. – P. 587–596.
 26. Fuchs P.C., Jones R.N., Barry A.L. Interpretative criteria for disc diffusion susceptibility testing of mupirocin, a topical antibiotic // *J. Clin. Microbiol.* – 1990. – Vol. 28. – P. 608–609.
 27. Fuller A.T., Mellows G., Woodford M. et al. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens* // *Nature.* – 1971. – Vol. 234. – P. 416–417.
 28. Gilbert J., Perry C.R., Slocombe B. High-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus*: evidence for two distinct isoleucyl-tRNA synthetases // *Antimicrob. Agent. Chemother.* – 1993. – Vol. 37. – P. 32–38.
 29. Gilbert M. Topical 2% mupirocin versus 2% fusidic acid ointment in the treatment of primary and secondary skin infections // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1989. – Vol. 20. – P. 1083–1087.
 30. Goldfarb J., Grenshaw D., O'Horo J. Randomized clinical trial of topical mupirocin versus oral erythromycin for impetigo // *Antimicrob. Agent. Chemother.* – 1988. – Vol. 32. – P. 1780–1783.
 31. Gratton D. Topical mupirocin versus oral erythromycin in the treatment of primary and secondary skin infections // *Int. J. Dermatol.* – 1987. – Vol. 26. – P. 472–473.
 32. Hill L.R., Duckworth G.J., Casewell M.W. Elimination of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin during a hospital outbreak // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1988. – Vol. 22. – P. 377–384.
 33. Hodgson J.E., Curnock S.P., Dyke K.G.H. et al. Molecular characterisation of the gene encoding high-level mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* J2870 // *Antimicrob. Agent. Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – P. 1205–1208.
 34. Hughes J., Mellows G. Inhibition of isoleucyl-transfer ribonucleic acid synthetase in *Escherichia coli* by pseudomonic acid // *Biochem. J.* – 1978. – Vol. 176. – P. 305–318.
 35. Hughes J., Mellows G. On the mode of action of pseudomonic acid: inhibition of protein synthesis in *Staphylococcus aureus* // *J. Antibiot.* – 1978. – Vol. 31. – P. 330–335.
 36. Janagisawa T., Lee J.T., Wu H.C., Kawakami M. Relationship of protein structure of isoleucyl-tRNA synthetase with pseudomonic acid resistance of *Escherichia coli*. A proposed mode of action of pseudomonic acid as an inhibitor of isoleucyl-tRNA synthetase // *J. Biol. Chem.* – 1994. – Vol. 269. – P. 24304–24309.
 37. Kalmeijer M.D. et al. Perioperative eradication of Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* by Mupirocin Nasal Ointment (MUP) as prevention of surgical site infections (SSI) in orthopedic surgery. – 39th ICAAC. – 1999. – Abstract 514. – P. 591.
 38. Kauffman C.A., Terpenning M.S., He X. Attempts to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from a long-term-care facility with use of mupirocin ointment // *Amer. J. Med.* – 1993. – Vol. 94. – P. 371–378.
 39. Laterre P.F. et al. Failure of mupirocin and chlorhexidine to eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in an intensive care unit // 39th ICAAC. – 1999. – Abstract 1702. – P. 636.
 40. Leyden J.J. Mupirocin: a new topical antibiotic // *Semin. Dermatol.* – 1987. – Vol. 6. – P. 48–54.
 41. Leyden J.J. Studies on the safety of Bactroban ointment: potential for contact allergy, contact irritation, phototoxicity and photoallergy // R.L. Dobson, J.J. Leyden, W.C. Noble, J.D. Price, ed. *Bactroban (Mupirocin)*. Excerpta Medica Current Clinical Practice Series 16. – 1985. – P. 68–71.
 42. McLinn S. Topical mupirocin vs. systemic erythromycin treatment for pyoderma // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1988. – Vol. 7. – P. 785–790.
 43. Muder R.R. Mupirocin and MRSA: current status // *Infect. Med.* – 1993. – Vol. 10. – P. 21–22.
 44. Needham C., Rahman M., Dyke K.G., Noble W.C. An investigation of plasmids from *Staphylococcus aureus* that mediate resistance to mupirocin and tetracycline // *Microbiology.* – 1994. – Vol. 140. – P. 2577–2583.
 45. Neu H.C. The use of mupirocin in controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Infect. Cont. Hosp. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 11. – P. 11–12.
 46. Nicholas R.O., Berry V., Hunter P.A., Kelly J.A. The antifungal activity of mupirocin // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1999. – Vol. 43, N 4. – P. 579–582.
 47. Orecchio R.M., Mischler T.W. A double-blind multiclinic comparative trial of mupirocin topical and its vehicle in the treatment of bacterial skin infections // *Curr. Ther. Res.* – 1986. – Vol. 39. – P. 82–86.
 48. Pappa K.A. The clinical development of mupirocin // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1990. – Vol. 22. – P. 873–879.
 49. Philips L.M., Yogov R., Esterly N.B. The efficacy of mupirocin (pseudomonic acid) in the treatment of pyoderma in children // *Pediatr. Emerg. Care.* – 1985. – Vol. 1. – P. 180–183.
 50. Rachman M., Noble W.C., Cookson B.D. Mupirocin-

- resistant *Staphylococcus aureus* // *Lancet*. – 1987. – ii. – P.387.
51. Reagan D.R., Doebbeling B.N., Pfaller M.A. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment // *Ann. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 114. – P. 101-106.
52. Redheadf R.J., Lamb R.J., Rowsell R.B. The efficacy of calcium mupirocin in the eradication of nasal *Staphylococcus aureus* carriage // *Brit. J. Clin. Pract.* – 1991. – Vol. 45. – P. 252–254.
53. Rittenhouse S. et al. In vivo activity of two novel pleuromutilin derivates, SB-247386 and SB-268091 // 39th ICAAC. – 1999. – Abstract 1702. – P. 337.
54. Scully B.E., Briones F., Gu J.W. Mupirocin treatment of nasal staphylococcal colonization // *Arch. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 152. – P. 363–366.
55. Sesso R., Barbosa D., Leme I.L. et al. *Staphylococcus aureus* prophylaxis in hemodialysis patients using central venous catheter, effect of mupirocin ointment // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 1998. – Vol. 9, N 6. – P. 1085–1092.
56. Sutherland R., Boon R.J., Griffin K.E. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use // *Antimicrob. Agent Chemother.* – 1985. – Vol. 27. – P. 495–498.
57. Udo E.E., Jacob L.E., Mokadas E.M. Conjugative transfer of high-level mupirocin resistance from *Staphylococcus haemolyticus* to other staphylococci // *Antimicrob. Agent. Chemother.* – 1997. – Vol. 41. – P. 693–695.
58. Vanderbroucke-Grauls C.M., Frenay H.M.E., van Klingeren B. Control of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a Dutch university hospital // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 10. – P. 6–11.
59. Welsh O., Saenz C. Topical mupirocin compared with oral ampicillin in the treatment of primary and secondary skin infections // *Curr. Ther. Res.* – 1987. – Vol. 41. – P. 114–120.
60. Wuite J., Davies B.I., Go M.J. Pseudomonic acid, a new antibiotic for topical therapy // *J. Amer. Acad. Dermatol.* – 1985. – Vol. 12. – P. 1026–1031.
61. Wuite J., Davies B.I., Go M.J. Pseudomonic acid: a new topical antimicrobial agent // *Lancet*. – 1983. – Vol. 2. – P. 394.
62. Yangco B.G. Reduction of postoperative *Staphylococcus aureus* infections in open heart surgery by intranasal mupirocin // 39th ICAAC. – 1999. – Abstract 512. – P. 591.