



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacsmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacsmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- Колбин А.С.
164 Лечение COVID-19 антималярийными средствами с клинико-фармакологических позиций
Кулабухов В.В., Шабанов А.К., Андреева И.В., Стецюк О.У., Андреев В.А.
175 Биомаркеры инфекции в оптимизации антибактериальной терапии: оправданные ожидания
Попов Д.А.
189 Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками

Антимикробные препараты

- Веселов А.В.
197 Современное место эхинокандинов в терапии и профилактике инвазивных микозов: краткий обзор
Бонцевич Р.А., Адонина А.В., Гаврилова А.А., Батищева Г.А., Черенкова О.В., Гончарова Н.Ю., Биккинина Г.М., Барышева В.О., Кетова Г.Г., Бочанова Е.Н., Даулетбеков Н.Д., Тилекеева У.М.
212 Оценка уровня знаний студентов старших курсов медицинских вузов по вопросам рационального применения антимикробных препаратов в клинической практике: результаты проекта «KANT»

Опыт работы

- Гордеева С.А., Золотарёв А.Ю., Мовсисян М.Г., Розинко А.В.
221 Опыт практического применения микробиологического анализатора BactoSCREEN в работе лаборатории клинической микробиологии
Самойлова А.А., Краева Л.А., Лихачев И.В., Рогачева Е.В., Вербов В.Н., Михайлов Н.В., Зуева Е.В.
231 Апробация отечественного набора «МПК-МИКРО», предназначенного для определения антибиотикоуствительности микроорганизмов методом серийных микроразведений
Иванцов В.А., Богданович И.П., Лашковский В.В., Аносов В.С.
237 Клинические и микробиологические характеристики перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов
Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Ивжиц М.А., Батечко Ю.А., Иванова Е.Б., Якунина М.А.
242 Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста

Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками

Попов Д.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:
Дмитрий Александрович Попов
Эл. почта: da_popov@inbox.ru

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, антибиотикотерапия, цефтаролин, биопленки, инфекции кровотока.

Конфликт интересов: статья подготовлена Поповым Дмитрием Александровичем при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Стафилококковые инфекции широко распространены у амбулаторных и госпитализированных пациентов. Несмотря на кажущееся разнообразие «меню» антистафилококковых препаратов, результаты лечения ряда больных далеки от совершенства. Это связано со свойствами возбудителей, реализующих различные механизмы устойчивости к антибиотикам, включая образование биопленок; ограниченным проникновением препарата в очаг инфекции, что во многом определяется его локализацией; а также такими характеристиками антимикробного препарата, как активность, способность создавать бактерицидные концентрации в очаге инфекции и токсичность. В данном обзоре представлены современные сведения о путях повышения эффективности лечения больных с инфекциями, вызванными золотистыми стафилококками.

Review

Unresolved issues of antibiotic therapy of infections caused by *Staphylococcus aureus*

Popov D.A.

A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Contacts:
Dmitry A. Popov
E-mail: da_popov@inbox.ru

Key words: *Staphylococcus aureus*, antibiotic therapy, ceftaroline, biofilms, bloodstream infections.

Conflicts of interest: the article was prepared by Dmitry A. Popov with financial support from Pfizer. The opinion expressed in the article is that of the author and may not reflect the opinions of Pfizer.

Staphylococcal infections are widespread among outpatients and hospitalized patients. Despite the apparent diversity of the “menu” of anti-staphylococcal drugs, treatment results in several patients are not good as expected. This is due to the properties of pathogens exhibiting various mechanisms of antimicrobial resistance, including biofilm formation, limited penetration of the drug into the focus of infection, which is largely dependent on its location, as well as basic characteristics of antimicrobial agent (activity, ability to achieve bactericidal concentrations in infectious foci, and toxicity). This review provides up-to-date information on the ways to improve treatment of patients with infections caused by *Staphylococcus aureus*.

Стафилококки являются типичными представителями нормальной микрофлоры, колонизируя кожу и слизистые оболочки здоровых людей, при этом частота колонизации золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) открытых биоценозов составляет 25–30% [1]. Основной экологической нишей выступает преддверие носа. Вместе с тем стафилококки также являются широко распространенными патогенами, вызывающими различные инфекции человека и животных: от незначительных поражений кожи до таких серьезных и зачастую жизнеугрожающих состояний, как инфекции кровотока, пневмония, инфекции костей и суставов, менингит, ин-

фекционный эндокардит (ИЭ, включая протезированных клапанов) и т.д. [1].

В конце XX в. нозокомиальные инфекции, вызванные метициллинорезистентными *S. aureus* (MRSA), стали общемировой угрозой (hospital-acquired MRSA – HA-MRSA). В настоящее время в ряде стран эта проблема вышла за пределы стационаров, став актуальной как в местах длительного пребывания и ухода (домах престарелых, хосписах, казармах и других организованных коллективах), так и во внебольничной среде (community-acquired MRSA – CA-MRSA), когда инфицирование может происходить в обычных условиях (на-

пример, в быту, при занятиях фитнесом, контактными видами спорта и т.д.). CA-MRSA, являющиеся, по данным некоторых исследований, эволюцией внебольничных MSSA, по сравнению с HA-MRSA характеризуются несколько лучшим профилем чувствительности к антибиотикам (в частности, они сохраняют чувствительность к ряду не бета-лактамовых антибиотиков: линкозамидам, фторхинолонам, ко-тримоксазолу), однако обладают более высокой вирулентностью за счет продукции лейкоцидина Пантона – Валентина, ассоциированного с развитием тяжелых деструктивных поражений [2].

Разработка и внедрение политики противодействия распространению MRSA привело к существенному улучшению эпидемиологической ситуации в ряде стран мира. Помимо этого, к снижению частоты MRSA могла привести элиминация определенных эпидемических клонов, таких как ST239 [3].

По данным многоцентрового исследования «МАРАФОН», в котором изучалась антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *S. aureus* в стационарах России, частота выделения MRSA существенно снизилась: с 66,9% (2011–2012 гг.) до 24,9% (2013–2014 гг.) [4, 5].

В настоящее время проблема MRSA, особенно при тяжелых и жизнеугрожающих инфекциях, сохраняет высокую актуальность. Экспертами Всемирной организации здравоохранения MRSA внесен в список возбудителей заболеваний, для борьбы с которыми требуется срочное создание новых антибиотиков [6]. Особую угрозу представляют собой стафилококковые инфекции, ассоциированные с широким спектром имплантируемых материалов и устройств, которые все шире применяются в современной медицине: от сосудистых катетеров до протезов сердечных клапанов, вентрикулярных шунтов, искусственных желудочков сердца и др. Данные инфекции связаны с образованием биопленок, при которых стандартные подходы к терапии зачастую не позволяют достичь удовлетворительных клинических результатов.

Устойчивость стафилококков к метициллину кодируется генами *mecA* и *mecC*, которые находятся на стафилококковой хромосомной кассете (SCCmec) и кодируют синтез пенициллинсвязывающих белков, имеющих низкую аффинность к большинству бета-лактамовых антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины 1–4-го поколений, «неантистафилококковые» карбапенемы). Изоляты HA-MRSA содержат SCCmec типов I, II и III, что, помимо бета-лактамов, определяет высокую частоту ассоциированной устойчивости к ряду антибиотиков других классов. Для штаммов CA-MRSA, содержащих SCCmec типов IV или V, множественная лекарственная устойчивость не характерна, что позволяет осуществлять более широкий выбор вариантов антимикробной терапии [7].

Инфекции, вызванные MRSA, ассоциированы с худшими результатами лечения и прогнозом по сравнению с MSSA-инфекциями. Так, в проспективном когортном исследовании BURDEN было показано, что летальность при MRSA-бактериемии почти в 2 раза превышает таковую при бактериемии, вызванной MSSA (ОШ = 1,8, $p = 0,04$) [8].

На протяжении более полувека гликопептиды (основной представитель – ванкомицин) остаются препаратами, сохраняющими высокую активность в отношении MRSA [9]. Ванкомицин – антибиотик группы трициклических гликопептидов, оказывающий бактерицидное действие путем ингибирования синтеза клеточной стенки. До начала 2000-х гг. гликопептиды оставались практически безальтернативными препаратами для лечения инфекций, вызванных MRSA. Вместе с тем еще в 1997 г. были описаны штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (МПК 4–8 мкг/мл) за счет большей толщины клеточной стенки (vancomycin-intermediate *S. aureus* – VISA). Кроме VISA также известны устойчивые к ванкомицину *S. aureus* (vancomycin-resistant *S. aureus* – VRSA) с МПК ≥ 16 мкг/мл. Первый изолят VRSA был выделен в Мичигане (США) в 2002 г.; на сегодняшний день в мире выделено 52 штамма. В России до настоящего времени штаммов VRSA зарегистрировано не было. Эти изоляты имеют ген *vanA*, приобретенный путем плазмидного переноса от ванкомицинорезистентного *Enterococcus faecalis* (VRE) [10]. Важным клиническим феноменом является наличие изолятов стафилококков с умеренно повышенной МПК ванкомицина, лежащей в диапазоне 1–2 мкг/мл. Данные изоляты формально относятся к категории чувствительных по стандартам EUCAST, однако частота клинической неэффективности ванкомицина при вызванных ими инфекциях оказывается значимо выше по сравнению с изолятами, характеризующимися более низкой МПК ванкомицина. Если летальность при бактериемии, вызванной *S. aureus* с МПК ванкомицина 1 мкг/мл, принять за исходное значение, то риск неблагоприятного исхода при МПК возбудителя 1,5 и 2 мкг/мл увеличивается в 2,86 и 6,39 раз соответственно [11]. По данным российского многоцентрового исследования «МАРАФОН», в 2013–2014 гг. доля изолятов MRSA с МПК ванкомицина 1 мкг/мл составила 58,7%, а 2 мкг/мл – 3,9% [5].

Ванкомицин обладает неидеальными характеристиками, среди которых следует отметить сложность дозирования препарата, особенно у пациентов с измененным клиренсом; выраженную нефротоксичность; недостаточную по сравнению с бета-лактамами клиническую эффективность в отношении MSSA, особенно при инфекциях «сложной» локализации. Так, использование ванкомицина при лечении пациентов с MSSA-бактериемией характеризуется значимо большей частотой клинической неэффективности по сравнению с цефазолином (31,2% против 13%, $p = 0,02$) [12]. Аналогичные данные существуют и в отношении других инфекций: пневмонии, остеомиелита, ИЭ и др. Это в известной мере ограничивает эмпирическое применение ванкомицина при стафилококковых инфекциях. Повреждение почек на фоне терапии ванкомицином может развиваться у 43% пациентов, особенно при одновременном использовании других нефротоксичных препаратов [13].

Серьезным осложнением при стафилококковых инфекциях является персистирующая бактериемия. Длительность бактериемии, сохраняющейся на фоне антимикробной терапии, ассоциирована с увеличе-

нием риска формирования метастатических инфекционных очагов, а также другими осложнениями. По данным проспективного исследования Khatib R. и соавт., в котором были проанализированы исходы 245 эпизодов стафилококковой бактериемии (MRSA, $n = 125$; MSSA, $n = 120$), частота возникновения вторичных очагов инфекции при длительности бактериемии не более 1 суток составляла 4,5%, резко возрастала до 16%, если бактериемия персистировала в течение 3 дней и достигла 25% при сохранении положительной гемокультуры в течение 10 дней и более [14]. В работе Morata L. и соавт., включавшей 514 эпизодов бактериемии *S. aureus*, установлено, что персистирующая бактериемия является независимым фактором риска летального исхода (ОШ = 2,52, 95% ДИ 1,36–4,64, $p = 0,003$), сравнимым с неадекватной эмпирической антибиотикотерапией (ОШ = 2,03, 95% ДИ 1,04–4, $p = 0,039$) [15]. Таким образом, сокращение длительности бактериемии путем использования максимально эффективных антимикробных препаратов является важным аспектом улучшения результатов лечения пациентов со стафилококковыми инфекциями.

Учитывая изложенное выше, логичным путем явились разработка и внедрение в клиническую практику новых антибиотиков, имеющих лучшие по сравнению с ванкомицином фармакодинамические и фармакокинетические характеристики. Среди таких препаратов следует отметить даптомицин, обладающий быстрым и более выраженным по сравнению с ванкомицином бактерицидным эффектом, что нашло применение в лечении инфекций кровотока (включая ИЭ), а также инфекций кожи и мягких тканей [16]; телаванцин, высокоэффективный, в частности, при стафилококковой пневмонии [17]; оригаванцин и далбаванцин, обладающие сверхдлительным периодом полувыведения, что позволяет ограничивать курс терапии всего одной инфузией препарата [18]; «старые» и «новые» оксазолидиноны (линезолид и тедизолид) и др.

Существенный прогресс в лечении «проблемных» инфекций, вызванных грамположительными кокками, связан с появлением в клинической практике нового цефалоспоринового 5-го поколения с анти-MRSA-активностью – цефтаролина. Препарат выпускается в виде пролекарства – цефтаролина фосамила, после внутривенного введения быстро превращающегося в цефтаролин под действием фосфатаз крови. Цефтаролин на основании результатов соответствующих многоцентровых, рандомизированных клинических исследований III фазы (CANVAS 1 и 2 при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей [19, 20], FOCUS 1 и 2 при внебольничной пневмонии [21, 22]) в 2010 г. был одобрен Управлением США по контролю за лекарствами и продуктами питания (FDA), зарегистрирован для медицинского применения на территории России в 2012 г. и разрешен для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, а также внебольничной пневмонии у взрослых и детей старше 2 мес. В 2015 г. FDA дополнительно одобрило применение цефтаролина при внебольничной пневмонии с бактериемией, вызванной чувствительными к препарату микроорганизмами, за исключением MRSA.

Цефтаролин обладает благоприятными фармакокинетическими характеристиками и низкой токсичностью, характерными для цефалоспоринов. В отличие от цефалоспоринов 1–4-го поколений, цефтаролин имеет повышенное сродство к пенициллинсвязывающим белкам *S. aureus*, что обеспечивает бактерицидный эффект в отношении данных микроорганизмов, в том числе MRSA, VISA, VRSA, а также изолятов, устойчивых к другим препаратам, включая оксазолидиноны и даптомицин. При моделировании с использованием биореактора с полыми волокнами фармакокинетики линезолида и цефтаролина, наблюдающейся у человека при введении терапевтических доз этих препаратов, установлено, что цефтаролин обеспечивает более быстрый киллинг микроорганизмов и по интегральной активности в отношении MRSA превосходит линезолид в 1,35–1,45 раза [23]. Наличие высокой антипневмококковой активности, превосходящей таковую у цефалоспоринов 3-го поколения, а также бактерицидного действия в отношении ряда грамотрицательных бактерий (за исключением продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра, карбапенемаз, гиперпродуцентов ферментов AmpC, а также неферментирующих грамотрицательных бактерий) делает цефтаролин высокоэффективным препаратом при инфекциях, вызванных «проблемными» патогенами [24]. Цефтаролин также обладает сравнимой с амоксициллином/клавуланатом активностью в отношении грамположительных анаэробов [25]. Цефтаролин выводится в основном почками, что требует коррекции дозы препарата при сниженном почечном клиренсе. Наличие нарушений функции печени на режим дозирования препарата не влияет. Система цитохрома P450 не участвует в метаболизме цефтаролина, что определяет низкий риск развития лекарственных взаимодействий. Как и другие бета-лактамы, цефтаролин характеризуется хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности [24].

Метаанализ результатов 10 исследований сравнительной эффективности и безопасности цефтаролина при его применении по основным показаниям (осложненные инфекции кожи и мягких тканей, а также внебольничная пневмония) у взрослых и детей, показал более высокую эффективность данного препарата в сравнении со стандартными режимами терапии. Так, риск клинической неэффективности при применении цефтаролина оказался значимо ниже (ОШ = 0,79, 95% ДИ 0,65–0,95) по сравнению со стандартной терапией, причем частота развития нежелательных явлений была практически одинаковой (ОШ = 0,98, 95% ДИ 0,87–1,1). При отдельном анализе 6 исследований, включавших 357 пациентов с инфекциями, вызванными MRSA, цефтаролин также продемонстрировал более низкий риск клинической неэффективности (ОШ = 0,71, 95% ДИ 0,37–1,35) [26].

Широкое использование имплантируемых материалов делает актуальной проблему микробных биопленок – сложно организованной системы, состоящей из клеток и межклеточного матрикса. По сравнению с планктонными формами, микроорганизмы в составе биопленок характеризуются сниженной чувствительностью к различным антимикробным веществам, включая

антибиотики, что создает объективные трудности терапии таких инфекций [27].

В настоящее время можно выделить две основные стратегии, используемые при инфекциях, ассоциированных с формированием биопленок. Первой из них является использование различных покрытий имплантируемых материалов, препятствующих их колонизации и образованию биопленки. В качестве примера здесь можно привести импрегнированные серебром и антибиотиками сосудистые катетеры [28], позволяющие снизить вероятность развития катетер-ассоциированных инфекций кровотока. Аналогичные решения существуют для мочевых катетеров, венстрикулярных шунтов и ряда других имплантов. Вторым направлением является применение антимикробных препаратов (как правило, в комбинациях), подавляющих образование и рост биопленок. В большом количестве исследований показано, что такими свойствами в различной степени обладает ряд антибиотиков, среди которых чаще всего упоминаются макролиды и рифампицин [29, 30]. Это нашло отражение в клинической практике. Так, применение рифампицина в качестве компонента комбинированной антибиотикотерапии рекомендовано соответствующими современными руководствами при ИЭ протезированных клапанов стафилококковой этиологии. Особо отмечается, что рифампицин следует применять через 3–5 дней после начала основной антистафилококковой терапии (бета-лактамы, ванкомицин и др.), после того как бактериемия будет устранена. Эта рекомендация основана на вероятности антагонистического эффекта комбинации в отношении планктонных и активно размножающихся микроорганизмов и синергизма в отношении дормантных форм в составе биопленки [31].

Значимым эффектом в отношении стафилококковых биопленок в исследованиях *in vitro* и *in vivo* обладают также липо(глико)пептиды (в частности, даптомицин, телаванцин), тигециклин, фосфомицин и некоторые другие препараты [32–35]. В последнее время опубликованы результаты ряда работ, в которых изучалась активность цефтаролина в биопленках. В одном из таких исследований, проведенном с использованием модели биопленок *S. aureus* (MSSA и MRSA), созданных *in vitro* на поверхности сегмента катетера из политетрафторэтилена, было показано, что даптомицин и цефтаролин обладают сходной активностью, превышающей активность ванкомицина, телаванцина, оритаванцина, далбаванцина и тигециклина. Интересно, что активность оксациллина в отношении биопленки MSSA при этом была ниже, чем даптомицина и цефтаролина. В том же исследовании было установлено, что только цефтаролин обладал превышающей даптомицин активностью на модели катетерной инфекции, ассоциированной с биопленкой *in vivo* (на мышах) [36]. Результаты таких исследований могут свидетельствовать о необходимости изучения эффективности цефтаролина при лечении катетер-ассоциированных инфекций, вызванных *S. aureus*.

Высокая активность цефтаролина в отношении стафилококков и стрептококков, являющихся основными возбудителями ИЭ, а также его активность в биопленках обусловили интерес к изучению возмож-

ности применения данного препарата в качестве варианта лечения инфекций кровотока, включая ИЭ. В этом отношении интересны результаты анализа данных регистра CAPTURE, включающего современные результаты применения цефтаролина в ряде клиник США, в том числе его использование по показаниям off-label. В исследовании Destache C. и соавт. были проанализированы данные 55 взрослых пациентов из этого регистра, получавших терапию цефтаролином по поводу ИЭ, вызванного грамположительными возбудителями, среди которых доля MRSA составила 80%, MSSA – 7,3%, коагулазонегативных стафилококков – 7,3%. Цефтаролин у большинства пациентов использовался как препарат второй и последующих линий терапии, при этом в качестве стартового препарата он был применен у 7,3% пациентов. Монотерапия цефтаролином проводилась у 41,8% пациентов, остальные получали данный препарат в составе комбинаций. Применение цефтаролина было клинически успешным в 75% случаев при его использовании в качестве стартового препарата и в 70,6% случаев, когда он был выбран в качестве второй и последующих линий терапии. Монотерапия ИЭ цефтаролином показала клиническую эффективность у 19/23 (82,6%) пациентов [37].

Комбинированная терапия преследует несколько целей: повышение эффективности терапии за счет синергизма антибиотиков и воздействие на микробные биопленки. Видимо, именно поэтому комбинация антистафилококковых препаратов при MRSA-бактериемии дает наилучшие результаты по сравнению с монотерапией. В исследованиях *in vitro* показано, что добавление антистафилококкового бета-лактама к даптомицину может повышать или восстанавливать чувствительность к последнему изолятов *S. aureus* за счет повышения связывания даптомицина с цитоплазматической мембраной и снижения величины ее электрического потенциала (последнее оказалось более выражено в случае даптомицинорезистентных изолятов) [38].

В проспективном, рандомизированном исследовании, в которое были включены больные с MRSA-бактериемией на фоне различных первичных инфекционных очагов (инфекции кровотока (включая катетер-ассоциированные, инфекции искусственного желудка сердца и ИЭ), инфекции мочевых путей, дыхательных путей, кожи и мягких тканей, костей и суставов, а также интраабдоминальные инфекции), было показано, что больничная летальность при MRSA-бактериемии на фоне комбинированной терапии с применением даптомицина и цефтаролина ($n = 17$) отсутствовала, тогда как на фоне монотерапии ванкомицином ($n = 21$) или даптомицином ($n = 2$) она составила 6/23 (26%), $p = 0,029$. Исследование было досрочно прекращено по этическим соображениям (из-за неприемлемо высокой летальности в группе монотерапии) [39].

Экспериментальные и клинические данные о потенцировании активности базового антистафилококкового препарата (ванкомицина и даптомицина) при их сочетании не только с цефтаролином, но и другими антистафилококковыми бета-лактамами, обусловили проведение соответствующего многоцентрового, рандомизированного исследования. В это исследование с

августа 2015 г. по июль 2018 г. в 27 исследовательских центрах из 4 стран было включено 352 взрослых пациента с MRSA-бактериемией. Пациенты были рандомизированы в группы, получающие стандартную терапию (внутривенный ванкомицин или даптомицин, $n = 178$) и стандартную терапию в комбинации с антистафилококковым бета-лактамом (флуклоксациллин, клоксациллин или цефазолин, $n = 174$). Общая длительность терапии определялась исследователями; бета-лактамы вводились в течение 7 дней. К сожалению, результаты исследования не подтвердили исходную гипотезу: 90-дневная летальность от всех причин составила 21% в группе комбинированной терапии по сравнению с 16% в группе стандартной терапии, хотя персистирующая бактериемия на 5-й день терапии наблюдалась реже в исследуемой группе (11% против 20% соответственно). При исключении больных, находящихся на диализе на момент рандомизации, у 23% пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечено развитие острого повреждения почек, частота которого в группе монотерапии составила 6%. Исследование было прекращено досрочно из-за соответствия критерию безопасности пациентов в исследуемой группе [40].

Заключение

Инфекции, вызванные *S. aureus*, ввиду своей широкой распространенности в стационарах и амбулаторной практике представляют собой важную проблему

современного здравоохранения. Нередко данные инфекции характеризуются тяжелым и быстро прогрессирующим течением, трудно поддающимся коррекции даже с использованием современных препаратов. Особенно это касается случаев с так называемой трудной локализацией очага, в частности – инфекций костей и суставов, инфекций кровотока, включая ИЭ, в том числе при сниженной чувствительности возбудителя к базовым антимикробным препаратам (MRSA с повышенной МПК ванкомицина, VISA и др.) и при образовании биопленок. Это обуславливает высокий риск неудачи при проведении стандартной антибиотикотерапии. В этой связи существенный интерес представляет поиск дополнительных возможностей повышения эффективности лечения проблемных стафилококковых инфекций за счет использования новых препаратов, а также комбинаций антибиотиков. К сожалению, в настоящее время отсутствуют результаты исследований в этой области, характеризующиеся высоким уровнем доказательности: большинство публикаций представляют собой описание отдельных клинических случаев или малых серий пациентов. Тем не менее накопление опыта применения новых препаратов или известных препаратов с «новыми» для них показаниями при указанных инфекциях может существенно улучшить результаты их лечения. В этом контексте, опираясь на имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные, комбинации на основе цефтаролина представляются весьма перспективными.

Литература

- Rasigade J.P., Vandenesch F. *Staphylococcus aureus*: a pathogen with still unresolved issues. *Infect Genet Evol.* 2014;21:510–514. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.08.018
- Nikulin A.A., Dekhnich A.V. Overview of British Guidelines on the Management of CA-MRSA Infections. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2010;12(1):4-22. Russian. (Никulin A.A., Дехнич A.B. Обзор рекомендаций Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC) по диагностике и лечению инфекций, вызванных метициллино-резистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) во внебольничных условиях. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010;12(1):4-22.)
- Dai Y., Liu J., Guo W., Meng H., Huang Q., He L., et al. Decreasing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections is attributable to the disappearance of predominant MRSA ST239 clones, Shanghai, 2008–2017. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):471-478. DOI: 10.1080/22221751.2019.1595161
- Sukhorukova M.V., Skleenova E. Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., et al. Antimicrobial Resistance of Nosocomial *Staphylococcus aureus* Isolates in Russia: Results of National Multicenter Surveillance Study «MARATHON» 2011–2012. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2014;16(4):280-286. Russian. (Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2011–2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014;16(4):280-286.)
- Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E. Yu., Ivanchik N.V., Edelstein M.V., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2017;19(1):57-62. Russian. (Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Эйдельштейн М.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(1):57-62.)
- WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics. Available at: www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed. Accessed May 5, 2020. Russian. (Список ВОЗ приоритетных возбудителей заболеваний для НИОКР в области создания новых антибиотиков. Доступно по адресу: www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed. Ссылка активна на 5 мая 2020 г.)
- Rybak MJ, LaPlante KL. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a review. *Pharmacotherapy.* 2005;25:74-85. DOI: 10.1592/phco.25.1.74.55620
- de Kraker M.E., Wolkewitz M., Davey P.G., Koller W., Berger J., Nagler J., et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in

- European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(4):1598-605. DOI: 10.1128/AAC.01157-10
9. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., Craven D.E., Flynn P., O'Grady N.P., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45. DOI: 10.1086/599376
 10. Gould I.M. VISA-doomsday superbug or damp squib? *Lancet Infect Dis.* 2010;10(12):816-818. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70259-0
 11. Soriano A., Marco F., Martínez J.A., Pisos E., Almela M., Dimova V.P., et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):193-200. DOI: 10.1086/524667
 12. Stryjewski M.E., Szczech L.A., Benjamin D.K. Jr., Inrig J.K., Kanafani Z.A., Engemann J.J., et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):190-196. DOI: 10.1086/510386
 13. van Hal S.J., Paterson D.L., Lodise T.P. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(2):734-744. DOI: 10.1128/AAC.01568-12
 14. Khatib R., Johnson L.B., Fakh M.G., Riederer K., Khosrovaneh A., Shamse Tabriz M., et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(1):7-14. DOI: 10.1080/00365540500372846
 15. Morata L., Alejo I., Fernandez I., Cobos-Trigueros N., De la Calle C., Almela M., et al. Predictors of persistent *S. aureus* bacteraemia and impact in related mortality. *ECCMID 2014, Barcelona, Spain, eP098.*
 16. Popov D.A., Zubareva N.A., Dekhnich A.V. Evidence Based Review on Daptomycin Use in the Treatment of Gram-Positive Infections. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2016;18(4):270-281. Russian. (Попов Д.А., Зубарева Н.А., Дехнич А.В. Обзор доказательных данных по применению даптомицина при грамположительных инфекциях. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(4):270-281.)
 17. Dekhnich A.V., Zubareva N.A., Kozlov R.S., Popov D.A., Romanov A.V., Rudnov V.A. Telavancin — New Antimicrobial Active Against Multiresistant Gram-Positive Pathogens. *Clinical and Microbiological Features in Questions and Answers. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2015;17(2):127-145. Russian. (Дехнич А.В., Зубарева Н.А., Козлов Р.С., Попов Д.А., Романов А.В., Руднов В.А. Телаванцин - новый препарат, активный против полирезистентных грамположительных возбудителей. клинические и микробиологические аспекты в вопросах и ответах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015;17(2):127-145.)
 18. Roberts K.D., Sulaiman R.M., Rybak M.J. Dalbavancin and Oritavancin: An Innovative Approach to the Treatment of Gram-Positive Infections. *Pharmacotherapy.* 2015;35(10):935-948. DOI: 10.1002/phar.1641
 19. Corey G.R., Wilcox M.H., Talbot G.H., Thye D., Friedland D., Baculik T. et al. CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;(Suppl. 4):iv41-51. DOI: 10.1093/jac/dkq254
 20. Wilcox MH, Corey GR, Talbot GH, Thye D, Friedland D, Baculik T, et al. CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(Suppl. 4):iv53-iv65. DOI: 10.1093/jac/dkq255
 21. File T.M. Jr., Low D.E., Eckburg P.B., Talbot G.H., Friedland H.D., Lee J., et al. FOCUS 1: a randomized, double-blinded, multicenter, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Suppl. 3):iii19-32. DOI: 10.1093/jac/dkr096
 22. Low D.E., File T.M. Jr., Eckburg P.B., Talbot G.H., David Friedland H., Lee J, et al. FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicenter, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Suppl. 3):iii33-44. DOI: 10.1093/jac/dkr097
 23. Golikova M., Dovzhenko S., Kobrin M., Portnoy Y., Zinner S., Firsov A. Comparative pharmacodynamics of ceftaroline and linezolid against *Staphylococcus aureus* in an in vitro dynamic model. *ECCMID 2014, Amsterdam, Netherlands, P1196.*
 24. Duplessis C., Crum-Cianflone N.F. Ceftaroline: A New Cephalosporin with Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Clin Med Rev Ther.* 2011;10(3). pii: a2466. DOI: 10.4137/CMRT.S1637
 25. Citron D., Tyrrell K., Merriam C., Goldstein E. *In vitro* activity of ceftaroline against 623 diverse strains of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:1627-1632. DOI: 10.1128/AAC.01788-09
 26. Rosanova M.T., Aguilar P.S., Sberna N., Lede R. Efficacy and safety of ceftaroline: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Infectious Dis.* 2019;6:1-13. DOI: 10.1177/2049936118808655
 27. Del Pozo JL. Biofilm-related disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(1):51-65. DOI: 10.1080/14787210.2018.1417036
 28. Wang H, Tong H, Liu H, Wang Y, Wang R, Gao H, et al. Effectiveness of antimicrobial-coated central venous catheters for preventing catheter-related blood-stream infections with the implementation of bundles: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):71. DOI: 10.1186/s13613-018-0416-4
 29. Parra-Ruiz J., Vidaillac C., Rybak M.J. Macrolides and staphylococcal biofilms. *Rev Esp Quimioter.* 2012;25(1):10-16. PMID: 22488536
 30. Zimmerli W., Sendi P. Role of Rifampin against Staphylococcal Biofilm Infections In Vitro, in Animal Models, and in Orthopedic-Device-Related Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2). pii: e01746-18. DOI: 10.1128/AAC.01746-18
 31. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv319
 32. Cirioni O., Mocchegiani F., Ghiselli R., Silvestri C., Gabrielli E., Marchionni E., et al. Daptomycin and rifampin alone and in combination prevent vascular graft biofilm formation and emergence of antibiotic resistance in a subcutaneous rat pouch model of staphylococcal infection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;40(6):817-822. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.08.009

33. Chan C., Hardin T.C., Smart J.I. A review of telavancin activity in *in vitro* biofilms and animal models of biofilm-associated infections. *Future Microbiol.* 2015;10(8):1325-1338. DOI: 10.2217/fmb.15.53
34. Cafiso V., Bertuccio T., Spina D., Purrello S., Stefani S. Tigecycline inhibition of a mature biofilm in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*: comparison with other drugs. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2010;59(3):466-469. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00701.x
35. Mihailescu R., Furustrand Taffin U., Corvec S., Oliva A., Betrisey B., Borens O., et al. High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2547-2553. DOI: 10.1128/AAC.02420-12
36. Meeker D.G., Beenken K.E., Mills W.B., Loughran A.J., Spencer H.J., Lynn W.B., et al. Evaluation of Antibiotics Active against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Based on Activity in an Established Biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):5688-5694. DOI: 10.1128/AAC.01251-16
37. Destache C.J., Guervil D.J., Kaye K.S. Ceftriaxone fosamil for the treatment of Gram-positive endocarditis: CAPTURE study experience. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(5):644-649. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.01.014
38. Dhand A., Bayer A.S., Pogliano J., Yang S.J., Bolaris M., Nizet V., et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis.* 2011;53(2):158-163. DOI: 10.1093/cid/cir340
39. Geriak M., Haddad F., Rizvi K., Rose W., Kullar R., LaPlante K., et al. Clinical Data on Daptomycin plus Ceftriaxone versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(5). pii: e02483-18. DOI: 10.1128/AAC.02483-18
40. Tong S.Y.C., Iye D.C., Yahav D., Sud A., Robinson J.O., Nelson J., et al. Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(6):527-537. DOI: 10.1001/jama.2020.0103