

Спектр безопасности ванкомицина

Е.А. Овчинникова, Л.К. Овчинникова
ФГУ «НЦ ЭСМП», г. Москва

Ванкомицин – гликопептидный антибиотик, существующий на фармацевтическом рынке уже около пятидесяти лет – с середины пятидесятых годов. Он продуцируется микроорганизмом *Amycolatopsis orientalis* (прежнее название *Nocardia orientalis*), который культивируется в контролируемых условиях в крупных ферментационных танках [1].

Препарат действует бактерицидно, хотя может проявлять и бактериостатический эффект. Его противомикробное действие обязано блокаде синтеза клеточной стенки бактерий в участке, отличном от того, на который действуют пенициллины и цефалоспорины, прочно связываясь с D-аланил-D-аланиновой частью предшественника клеточной стенки, что приводит к лизису клетки. Ванкомицин, таким образом, блокирует синтез пептидогликана клеточной стенки грамположительных бактерий путем необратимого связывания с концевым участком аминокислотного мостика, участвующего в образовании поперечных швов между полисахаридными цепями D-Ala-D-Ala. Он способен также изменять проницаемость цитоплазматических мембран бактерий и избирательно тормозить синтез РНК [2].

Это антибиотик с узким спектром противомикробной активности. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (включая пенициллиназообразующие и метициллинорезистентные штаммы), *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* (включая штаммы, резистентные к пенициллину), *Corynebacterium spp.*, *Enterococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces spp.* Из всех перечисленных грамположительных микроорганизмов резистентность к ванкомицину может быть выявлена у отдельных штаммов энтерококков, однако крайне редко. В отношении грамотрицательных микроорганизмов ванкомицин не активен, поскольку его крупная молекула не способна проникать через внешнюю мембрану микробной клетки.

Он был предложен для лечения грамположительных инфекций [3]. Однако из-за высокой токсичности ванкомицина и появления альтернативного метицилина с менее выраженными побочными эффектами интерес к нему несколько угас. Возобновление активного использования препарата связано с увеличением количества метициллино-устойчивых штаммов микроорганизмов, в первую очередь, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [4-7]. С другой стороны, в последние двадцать лет улучшилось качество препарата – в практику вошла хроматографическая очистка ванкомицина, что позитивно отразилось на спектре безопасности лекарственного средства [8]. Примесям

приписывались чуть ли не все побочные эффекты. С улучшением очистки препарата снизилась частота развития побочных эффектов, но не их тяжесть. Однако данный постулат касается не абсолютно всех побочных реакций ванкомицина, поскольку основное их количество связано не с примесями, а непосредственно с самим действующим веществом.

В настоящее время ванкомицин используется для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, резистентными к бета-лактамам антибиотикам, а также при повышенной чувствительности или непереносимости бета-лактамов соединений [9-11]; псевдомембранозных колитов и энтероколитов, не поддающихся лечению метронидазолом; для профилактики эндокардитов [12]; для лечения инфекций костей и суставов, в том числе остеомиелитов; для противоинфекционной профилактики в травматологии при искусственном протезировании суставов [9, 13]; для лечения сепсиса, менингита, пневмоний, абсцессов легких, а также при некоторых заболеваниях кожи [14-16].

Препарат появился на фармацевтическом рынке в середине 50-х годов, когда в клиническую практику вводились средства, не прошедшие достаточного доклинического и клинического изучения, т.е. до момента внедрения системы Качественной Клинической Практики (GCP). Можно было ожидать, что за длительный срок существования этого препарата на рынке он был изучен досконально, однако ситуация с ванкомицином является весьма показательной в отношении существующих тенденций направленности изучения фармакологических свойств лекарств, когда наибольшее внимание уделяется эффективности и чрезвычайному мало – безопасности и переносимости. Поэтому, несмотря на то, что препарат уже более 50 лет используется в клинической практике, в спектре его безопасности остается еще много невыясненного [17]. Тем не менее, изучение безопасности лекарственных средств при проведении лекарственной терапии является обязательным шагом в процессе улучшения качества оказания медицинской помощи. В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование на основе литературных данных возможных неблагоприятных эффектов ванкомицина.

Ванкомицин дает ограниченный перечень побочных реакций, однако их частота делает препарат представителем группы антибиотиков резерва. Профиль нежелательных реакций ванкомицина включает нефротоксичность и ототоксичность, гематотоксичность и аллергические реакции; особое место среди нежела-

тельных реакций ванкомицина занимает так называемый синдром красного человека.

Формально, к побочным эффектам данного лекарственного средства относятся также случаи его неэффективности из-за развития толерантности микроорганизмов, однако в данном обзоре этой теме не будет уделяться внимание из-за достаточного освещения этой проблемы в медицинской печати.

Синдром красного человека

Клинические проявления иммунно-аллергических реакций очень разнообразны, однако, в основе их развития лежат общие принципы с вовлечением гуморальных и клеточных механизмов. Псевдоаллергические реакции имеют схожие клинические проявления, но их развитие связано с прямым или опосредованным высвобождением гистамина из тучных клеток и базофилов, происходящим под влиянием введенного лекарственного средства, без вовлечения специфических иммунных механизмов. Аллергические реакции могут возникать при использовании абсолютно любых препаратов. Псевдоаллергические реакции связывают со специфической действия лекарственных средств, они развиваются при использовании сравнительно небольшого их числа. К таким препаратам относятся, например, тубокурарин, морфин, арфонад, ципрофлоксацин, амфотерицин В, рифампин, рентгеноконтрастные средства.

Ванкомицин также способен вызывать дегрануляцию тучных клеток и базофилов с развитием симптомокомплекса, напоминающего клинические проявления классических аллергических реакций [18-21]. Это осложнение получило название синдром красного человека (СКЧ) или синдром красной шеи [22-24] из-за наиболее частого развития эритемы лица, шеи и верхней половины туловища [23, 25].

СКЧ типично начинается с покраснения шеи, ушей, лица пациента, а затем эритема быстро распространяется на грудь, спину и верхние конечности. Пациенты могут жаловаться на жжение и зуд кожи, общее недомогание [25-27]. Часто СКЧ сопровождается развитием беспокойства, головной боли, головокружения из-за снижения артериального давления, тахикардии [25, 26, 28, 29], лихорадки, парестезии вокруг рта, ангиоэдемы (перемещения внутрисосудистой жидкости во внеклеточное пространство), ринореи, слезотечения, металлического вкуса во рту [30, 25]. В серьезных случаях пациенты жалуются на загрудинную боль из-за угнетения сердечной деятельности и затруднение дыхания вследствие бронхоспазма [15, 28, 30-32]. Все проявления СКЧ являются характерными эффектами гистамина.

Различные исследователи называют довольно вариabельные цифры частоты данного осложнения ванкомицина. Прежде всего, это связано с существующими трудностями оценки распространенности неблагоприятных побочных реакций вообще. Наиболее часто используются результаты клинических исследований. Однако основной целью клинических испытаний яв-

ляется изучение эффективности препаратов, и только прикладной задачей — изучение спектра безопасности. Кроме того, условия жесткой рандомизации зачастую исключают из исследования пациентов повышенного риска развития тех или иных лекарственных осложнений, поэтому искажают истинные цифры распространенности побочных эффектов. В связи с этим наиболее ценными являются постмаркетинговые популяционные исследования, к сожалению, так же не лишённые недостатков. Все вышесказанное объясняет некоторое занижение выявления эпидемиологических характеристик побочных реакций лекарственных препаратов вообще и ванкомицина, в частности.

В начале появления ванкомицина на фармацевтическом рынке развитие СКЧ приписывалось содержащимся в препарате примесям. Однако позднее, при использовании более очищенного ванкомицина, данное осложнение сохранялось. На сегодняшний день частота СКЧ большинством исследователей оценивается в 8-11%, но некоторые указывают более высокие цифры — до 47% [22, 25-27, 31, 34, 35]; *Levy M.* и *Koren G.* указывают, что при введении 1 г ванкомицина в течение 60 минут СКЧ развивается в среднем у 50-90% пациентов [24]. *Valero R. et al.* провели исследования безопасности ванкомицина на 116 пациентах, получавших по 1 г препарата внутривенно в течение 30 минут. При развитии неблагоприятных реакций скорость инфузий снижалась. В результате СКЧ развился у 31 пациента (26,72%) в виде гипотензии (29 пациентов — 25%), сыпи (6,03%), причем у 5 больных в сочетании со снижением АД, у 1 пациента развился бронхоспазм [28].

Частота встречаемости этой побочной реакции зависит от скорости инфузии — и, соответственно количества высвобождающегося гистамина в результате дегрануляции тучных клеток [31, 27]. Дегрануляция тучных клеток при воздействии ванкомицина демонстрировалась *in vitro* и изучалась на здоровых добровольцах; при этом наблюдалось увеличение концентрации гистамина после введения препарата [37]. В другом исследовании определялась концентрация маркера дегрануляции гистамина — триптазы до и после перфузии ванкомицина. Концентрация триптазы в крови является дифференциальным признаком аллергических реакций, при которых ее уровень повышается. Было показано, что при СКЧ концентрация этого фермента не изменяется [38].

Развитие СКЧ не зависит от содержания ванкомицина в плазме крови. Интересным фактом является существование ряда пациентов, у которых СКЧ развивается вне зависимости от скорости инфузии, а также при иных путях введения антибиотика — например, при пероральном и внутривенном применении [39-42]. Это требует наблюдения за пациентом при любом способе введения препарата.

Изучение факторов риска развития различных лекарственных осложнений во многом помогает предотвращать эти побочные эффекты. Однако некоторые открытия могут быть только констатированы и не мо-

гут использоваться в практической медицине. К таким относится повышенная склонность ряда пациентов к активной дегрануляции гистамина в ответ на введение ванкомицина [40]. Было выявлено, что другим фактором риска является возраст до 40 лет, но особенно часто СКЧ развивается в детском возрасте, преимущественно у новорожденных [40].

Фактором риска развития СКЧ, который необходимо учитывать, является совместное назначение ванкомицина с другими лекарственными препаратами, способными вызывать либерацию гистамина.

В целом, частота возникновения СКЧ уменьшается при снижении скорости инфузии препарата. Зависимость частоты и тяжести развития СКЧ от скорости перфузии вынуждает большинство исследователей рекомендовать введение 1 грамма ванкомицина как минимум в течение 60 минут или со скоростью 10 мг/мин. [43, 44, 33]. Но даже при выполнении этих рекомендаций, а также при введении препарата в течение 90 и 120 минут у некоторых пациентов, получающих антибиотик без реакции в течение более 7 дней, регистрируются случаи развития СКЧ [38].

Другой превентивной мерой может служить увеличение кратности введения препарата. Многие исследователи отмечают значительное снижение частоты СКЧ при введении препарата через каждые 6, а не 12 часов, при этом суточная доза ванкомицина остается прежней [30, 38, 45].

В 2002 году израильскими учеными было проведено рандомизированное контролируемое исследование, включавшее 121 пациента в возрасте от 17 до 90 лет с инфекциями, вызванными MRSA, MRSE и энтерококками [45]. Ванкомицин назначался в дозе 30 мг/кг/сутки внутривенно. Первая группа больных получала антибиотик в виде однократной инъекции в течение 2-х часов. Второй группе суточную дозу препарата разделили на 2 инъекции, каждая продолжительностью 1 час. Результаты исследования показали, что СКЧ встречался чаще при однократном введении антибиотика – у 13,7% больных против 9,6% - при двукратном введении.

Несмотря на то, что СКЧ проявляется клинически типично как аллергическая реакция, она имеет иной механизм развития и поэтому тактика применения ванкомицина у больных с СКЧ является иной. Для всех аллергических реакций, особенно немедленного типа, является недопустимым повторное назначение препарата из-за опасности развития осложнений вновь в более тяжелой форме. Развитие СКЧ не является противопоказанием для дальнейшего использования препарата, более того, при повторных назначениях он становится менее выраженным или вовсе может отсутствовать [46, 31].

СКЧ легко дифференцировать от обычной аллергической реакции. Этот побочный эффект имеет высокую достоверность причинно-следственной связи «лекарственное средство – неблагоприятная побочная реакция». Это определяется тем, что СКЧ развивается во

время инфузии препарата и имеет тенденцию быстро регрессировать после отмены ванкомицина (в течение нескольких минут или часов после прекращения инфузии препарата). Реакция может возобновляться при повторном применении антибиотика, хотя и в менее выраженной форме [39]. Назначение антигистаминных средств является эффективной мерой коррекции СКЧ; их можно использовать с профилактической целью перед инфузией препарата [30].

Интересный случай развития СКЧ описали *Khurana С. и de Belder M.A.* [47]. Развитие нежелательной реакции послужило основанием для замены ванкомицина на тейкопланин, но при этом побочная реакция возобновилась. Устранить осложнение удалось только при полной отмене антибиотиков. Авторы подчеркивают возможность перекрестной реакции повышенной чувствительности между различными препаратами из группы гликопептидов, что также необходимо учитывать в клинической практике.

Флебиты

Флебиты являются ординарным побочным эффектом ванкомицина [48]. Они развиваются из-за раздражающего действия препарата на сосудистую стенку при внутривенном введении. В соответствии с наблюдением *Wang L.S. et al.* флебиты развились у 28,5% пациентов, получающих хроматографически очищенный ванкомицин [49]. Частота развития флебитов возрастает при увеличении кратности его введения. Так, было показано, что при однократном применении ванкомицина они развились у 13,7% больных, а при двукратном назначении такой же суточной дозы количество их возрастало до 23,0% [45].

Нефротоксичность

Нефротоксичность - наиболее характерная для ванкомицина, серьезная по проявлениям, неблагоприятная побочная реакция. Данное осложнение вызывает много дискуссий, как в отношении причинной связи с применением ванкомицина, так и в отношении возможностей ее предупреждения [4, 50]. Уже в первые годы использования препарата были зарегистрированы случаи развития почечной недостаточности [51-53]. Это побудило исследователей заниматься активным поиском путей предупреждения данного осложнения. Поскольку внедрению в клиническую практику ванкомицина не предшествовали его широкие клинические испытания, то в начале использования препарата основой для оценки его спектра безопасности могли служить только клинические наблюдения. На основании их было принято считать, что ванкомицин обладает высокой нефротоксичностью [51-53]. Позднее в экспериментах на животных эта проблема также не получила исчерпывающего разъяснения [17, 54-56]. Так, изучение нефротоксического действия ванкомицина и тобрамицина проводилось на крысах [54]. Было показано, что ванкомицин в монотерапии не проявлял нефротоксичности, тобрамицин показал невысокую нефроток-

сичность, а комбинация этих антибиотиков вызывала выраженную степень почечной токсичности; по сравнению с тобрамицином она развивалась раньше и была более серьезной. Таким образом, в экспериментах на животных не была подтверждена высокая нефротоксичность ванкомицина, возможно, из-за того, что данная экспериментальная модель не явилась подходящей для изучения действия данного препарата на почки.

Однако клиническая практика продолжает представлять много примеров нефротоксичности ванкомицина. Особенности его использования затрудняли доказательство причинно-следственной связи лекарственного препарата и токсической реакции. Определению причинно-следственной связи препятствовали следующие факторы: во-первых применение его для лечения тяжелых инфекционных заболеваний, осложнением которых может являться почечная недостаточность; во-вторых – частое использование одновременно других нефротоксических препаратов, в числе которых – аминогликозиды, ацикловир, амфотерицин В; в третьих – серьезность самой реакции делает неэтичным получение сведений о результате повторного назначения препарата [57-59]. Связать данное патологическое состояние с ванкомицином позволила постоянная частота развития нефротоксичности при его использовании, намного превышающая частоту идиопатической почечной недостаточности.

Доказательством одного из указанных положений, осложняющих определение причинности нарушения функции почек, является исследование нефротоксичности ванкомицина, гентамицина и их комбинации, проведенное *Rybak M.J. et al.* [60]. В исследовании принимали участие 234 пациента; длительность его составила 28 месяцев. Было показано, что нефротоксическое действие ванкомицина развивается у 5% пациентов, гентамицина – 11%, а при сочетании этих антибиотиков токсическое действие на почки регистрируется у 22% больных.

Как и в отношении других побочных реакций, в первые годы применения ванкомицина нефротоксичность была приписана его примесям [8]. В период применения высокоочищенного ванкомицина частота реакции немного снизилась, но нефротоксичность осталась наиболее значимой побочной реакцией, во многом ограничивающей его применение.

В настоящее время частота нефротоксического действия ванкомицина большинством клиницистов оценивается в пределах 5-7% [18, 55, 61-67]. Существуют и другие данные, указывающие как на большую, так и на меньшую распространенность этого осложнения. Так, в исследовании, определявшем частоту побочных эффектов ванкомицина, проведенного на 1750 пациентах, нефротоксические эффекты развивались только у 1,4% больных [65], в другом исследовании частота данного побочного эффекта была оценена в 33,3% [8].

Многие клиницисты связывали действие ванкомицина на почки с его концентрацией в крови. В связи с этим предлагалось проводить мониторинг уровня ан-

тибиотика в сыворотке крови с целью коррекции дозы препарата и тем самым обеспечить большую безопасность его применения [3, 34, 68, 69]. Этот вопрос активно обсуждается. Противники контроля обращаются к недостатку доказательств связи токсичности с концентрацией препарата в крови, сторонники подчеркивают экономические преимущества.

Так, рандомизированное клиническое исследование не выявило зависимости нефротоксичности от концентрации ванкомицина в крови, хотя исследовался широкий диапазон доз, создающих концентрации от 5 до 25 мг/мл [66]. *Karam C. M. et al.* не удалось доказать статистически достоверные преимущества мониторинга концентрации ванкомицина в крови с целью снижения его нефротоксичности. Они показали, что дозирование ванкомицина под контролем его концентрации сопровождалось развитием токсического действия на почки у 16,7% больных против 17,4% пациентов без проведения мониторинга [70].

Однако в противоположность этим данным *Kralovicova K. et al.* в клиническом исследовании на 198 пациентах выявили достоверную связь уровня антибиотика в крови и его осложнений на почки [71]. Другие исследователи показали, что нефротоксичность наиболее часто развивается при концентрациях ванкомицина в крови свыше 10 мг/мл [18, 60, 64, 72].

Как было сказано выше, в ряде публикаций была оспорена связь действия на почки с концентрацией препарата в крови. Поэтому в настоящее время остается актуальным вопрос рациональности и необходимости контроля концентрации ванкомицина в крови в конкретных ситуациях [43, 73-75].

Многими исследователями формулируется позиция, согласно которой необходимо проводить определение концентрации ванкомицина у пациентов с высоким риском развития нефротоксических эффектов [59, 76, 77].

Фармакокинетический профиль ванкомицина рекомендуется определять у пациентов следующих групп риска: а) получающих комбинацию ванкомицина с другими нефротоксичными лекарственными препаратами, например, аминогликозидами [17, 40, 43, 59, 64, 66, 76-80]; б) находящихся на диализе [17, 40, 41, 43, 59, 64, 66, 76-80]; в) получающих более высокие дозы ванкомицина, чем обычно, например, при лечении менингита [17, 40, 78, 81, 82], а так же у пациентов с измененным объемом распределения препарата - наркоманы [83], новорожденные и дети [84, 85, 78], беременные женщины [76, 86], пациенты, получающие длительные курсы терапии ванкомицином [87, 60].

Исследование, проведенное *Darko W. et al.*, показало нерентабельность определения концентрации ванкомицина у всех пациентов [8]. Однако, фармакокинетический контроль концентрации препарата у больных, получающих одновременно другие нефротоксические средства, и онкологических пациентов оказался экономически обоснованным. При этом для оценки стоимости лечения нефротоксических ослож-

нений ванкомицина учитывались затраты на определение концентрации ванкомицина в крови, включая работу персонала, в том числе медицинских сестер и клинического фармаколога. Согласно данным, полученным в этом исследовании, частота нефротоксичности на фоне применения ванкомицина составляла 33,3% - для пациентов без контроля фармакокинетического профиля ванкомицина и 13% - для пациентов, у которых проводился контроль концентрации препарата в крови.

Beringer P.M. et al. также предлагают проводить мониторинг концентрации антибиотика в крови с целью снижения затрат на лечение пациентов с нефротоксическими поражениями, вызванными ванкомицином, которые в США по состоянию на 1990 год составляли 2500\$ на каждого больного [88].

Были выяснены некоторые особенности развития и течения нефротоксических эффектов ванкомицина, которые могут проявляться симптоматикой острой почечной недостаточности с клинической картиной нефрита или без него.

S.I-Hong Hsu сравнил клинические особенности 11 случаев острого тубулоинтерстициального нефрита (ОТН), опосредованного ванкомицином [89]. В 4 случаях из 11 ОТН вновь развивался при повторном назначении после периода его отмены [90-93]. Это характеризует высокую степень достоверности причинно-следственной связи «ванкомицин – побочная реакция». Быстрая регрессия симптоматики ОТН на фоне прекращения терапии ванкомицином была отмечена в 7 случаях [92-98]. У 5 больных диагноз ОТН был подтвержден почечной биопсией [90, 92-95]. У всех пациентов наблюдалась лихорадка, однако другие классические особенности лекарственного ОТН, такие как кожные высыпания, эозинофилия, эозинофилурия, наблюдались не во всех случаях. Однако вследствие почечной недостаточности у пациентов эозинофилурия могла отсутствовать, хотя при почечной биопсии было обнаружено большое количество эозинофилов. Период от начала терапии ванкомицином до развития почечной недостаточности составлял от 1 дня до 6 недель. Развитию ОТН тяжелого течения, в части случаев с летальным исходом, способствовал преклонный возраст больных, а также значительная степень поражения кожных покровов [90, 91, 93, 99].

Кроме того, некоторые исследователи отмечают, что, как правило, нефротоксичность развивается при терапии ванкомицином в период более 5 дней [70], а также что нефротоксичность при прерывистой терапии выше, чем при непрерывном назначении препарата [45, 50, 60, 90].

С другой стороны, острая почечная недостаточность, развивающаяся вследствие назначения ванкомицина, изменяет фармакокинетику препарата [100, 101]. Поскольку антибиотик удаляется из организма в основном почками, удлиняется время его нахождения в организме. Под воздействием температуры тела препарат подвергается биотрансформации [102]. Интерес-

но, что биотрансформация антибиотика происходит и *in vivo* и *in vitro* при температуре свыше 20-25° С [103, 104]. 50% ванкомицина преобразуется в продукты деградации ванкомицина (ПДВ) в течение 16 часов, и 90% - в течение 40 часов [104], кроме того, рН 4,1 – 4,2, ускоряет его разрушение [103].

Клиническое значение ПДВ сейчас остается неясным. Некоторые авторы выдвигают предположение, что, возможно, метаболиты ванкомицина ответственны за некоторые побочные эффекты, так, например, за ототоксичность [102]. Однако, в настоящее время нет ни достаточных доказательств этого, ни фактов, опровергающих высказанное предположение.

В свою очередь длительная циркуляция ванкомицина в организме не может не отражаться на спектре его безопасности. Дерматологические осложнения, которые часто развиваются на фоне нарушения функции почек, проявляются в тяжелой форме и длятся вплоть до полного исчезновения антибиотика из крови [89, 105, 106].

Весьма сложным является вопрос коррекции нефротоксичности ванкомицина, в частности, использования глюкокортикостероидов [89]. Как показали несколько ретроспективных исследований, стероиды могут вызывать статистически достоверное снижение концентрации сывороточного креатинина и быстрое восстановление почечной функции при лекарственных ОТН [107, 108]. В случае ОТН, вызванных ванкомицином, необходим взвешенный подход к проведению глюкокортикоидной терапии из-за опасности усугубления тяжести инфекции. Если терапия стероидами считается разумной, то их следует назначать вплоть до полного удаления ванкомицина из организма.

Ототоксичность

Вопрос об ототоксическом действии ванкомицина обсуждался многими авторами. Первые сообщения поступили в 50-х годах сразу после его введения в клиническую практику. Однако многие исследователи склонны были объяснять это тем, что в этот период было большое количество публикаций относительно токсического действия аминогликозидных антибиотиков неомицина и стрептомицина на слуховой и вестибулярный аппарат. Многие клиницисты просто считали, что ванкомицин является представителем той же группы антибиотиков, что и эти ототоксические средства [109].

В экспериментах на животных не было получено сколь-нибудь убедительных свидетельств ототоксичности ванкомицина [110]. Однако *Lutz H. et al.* [111] в опытах на морских свинках показали, что внутрибрюшинное введение ванкомицина сопровождается развитием ототоксичности, выраженность которой зависит от использованной дозы антибиотика. Тем не менее до настоящего времени вопрос этого действия ванкомицина остается вопросом дебатов [70].

Тем не менее, на фоне назначения ванкомицина у пациентов наблюдается некоторое снижение слуха, головокружение и звон в ушах [112, 113].

В литературе описываются отдельные случаи ототоксического действия препарата, хотя истинная частота этих осложнений остается неизвестной [63, 79, 110, 113-118]. По данным различных исследователей она колеблется в диапазоне от 2% до 5,5% [22, 24, 63, 67, 119].

Известно, что ототоксичность чаще развивается при увеличении концентрации ванкомицина в крови свыше 80 мг/мл [18, 22, 63]. Хотя в литературе есть одно сообщение о пациенте, который принял 6-кратную дозу ванкомицина без каких-либо осложнений на слух [119]. Временный звон в ушах был связан с концентрациями ванкомицина в сыворотке 40 мг/мл [63]. Некоторые исследователи выражают сомнение относительно способности ванкомицина поражать слуховой нерв и не склонны связывать это осложнение с концентрацией препарата в сыворотке крови [114].

Cohen E. et al., сравнивая однократное и двукратное введение ванкомицина, продемонстрировали зависимость развития ототоксичности от кратности назначения препарата. При однократном введении антибиотик вызывал токсическое поражение слуха у 3,2% пациентов, в условиях двукратного использования частота развития этого осложнения ванкомицина возросла до 15,6% [45].

Многие исследователи полагают, что выраженность и частота побочных реакций ванкомицина в большой степени зависит от степени его очистки; менее она выражена у хроматографически очищенных образцов препарата [114, 120].

Дилемма существует относительно вероятности риска развития ототоксичности и возможности ее предотвращения [22, 63, 110]. В подавляющем большинстве сообщений ототоксическое действие ванкомицина развивалось у пациентов, которые одновременно или ранее получали эритромицин или антибиотики аминогликозидной структуры. Таким образом, доказанным является факт усиления ототоксичности иных препаратов при одновременном или последовательном использовании их с ванкомицином [121].

Гематотоксичность. Лейкопения

При использовании ванкомицина описаны случаи нейтропении и агранулоцитоза [37, 122-137].

Доказательство причастности ванкомицина к развитию нейтропении оказалось проблематичной задачей, поскольку часто одновременно использовались другие лекарственные препараты, которые также могли вызывать нейтропению. Кроме того, при повторном назначении препарата после предшествующей его отмены нейтропения не всегда развивается вновь. Так, описан случай, когда пациент с нейтропенией после восстановления картины крови вновь получал ванкомицин, но курс длился только 5 дней, а в большинстве случаев данное осложнение развивается через 2 недели после начала лечения [129]. В другом случае нейтропения развивалась у пациента через 16 дней после начала терапии ванкомицином. Применение антибиотика

было прервано и проведена терапия колоние-стимулирующим фактором. После нормализации картины крови терапию ванкомицином возобновили с повторным развитием лейкопении, что вновь потребовало отмены препарата [138]. Данный случай характеризуется высокой степенью достоверности причинно-следственной связи «лекарственный препарат - побочная реакция».

Во время использования еще плохо очищенного ванкомицина было проведено ретроспективное исследование, включившее 85 пациентов, которое показало частоту развития нейтропении – 2% [37]. Такая высокая гематотоксичность была объяснена примесями препарата, а не действующей субстанцией. Однако новое исследование, включившее 98 пациентов, получавших ванкомицин с 1974 по 1981 год, снова выявило такой же показатель частоты возникновения нейтропении – 2% [64]. В настоящее время частота нейтропении, связанной с терапией ванкомицином, оценивается от 2 до 8% [46, 64, 67, 115, 122, 123, 139-141].

Нейтропения может развиваться в отсутствие других признаков токсичности препарата в течение 30 дней от начала терапии [37], но чаще в течение первых 10 дней [115]. Потенциальная возможность развития нейтропении при терапии ванкомицином требует проведения систематического контроля картины крови [142]. Как правило, этот побочный эффект исчезает сразу после отмены препарата, поэтому часто в специальной литературе подчеркивается характер данного осложнения – транзиторная нейтропения при использовании ванкомицина.

Дискутабельным является вопрос связи развития нейтропении с дозой ванкомицина. Одни исследователи выдвигают гипотезу о связи частоты развития этой реакции с дозовым режимом [115], другие, наоборот, настаивают на отсутствии связи с дозой и концентрацией в крови ванкомицина [142, 131]. Однако на сегодняшний день и одно и другое остается гипотезой, которая пока требует подтверждения или опровержения.

Morris A. и *Ward C.* представили обзор ванкомицин-ассоциированной лейкопении у пациентов кардиоторакальной хирургии [143]. У 9 из 49 больных (18%) развивалась лейкопения и нейтропения. Продолжительность терапии ванкомицином до развития лейкопении составляли в среднем 22 дня (от 6 до 28 дней). Авторы сделали вывод о том, что развитие лейкопении не зависит от возраста, использованной дозы препарата, продолжительности терапии, сопутствующей патологии и сопутствующей медикаментозной терапии.

Природа этой реакции остается до конца неясной.

Подавление костного мозга может являться преимущественным механизмом развития лейкопении. В ряде исследований биопсия костного мозга пациентов с этим неблагоприятным побочным эффектом показала и гипоплазию и гиперплазию гранулоцитарного ростка [130, 135, 136], как и нормальную картину костного мозга [124, 125].

В противовес данному утверждению есть свиде-

тельства того, что также существует периферический механизм разрушения нейтрофилов [140]. Постулатом этого было обнаружение существования иммунологического посредника – ванкомицин-зависимых антител к нейтрофилам [134, 138]. Антитела к нейтрофилам были обнаружены у 3 пациентов, получающих ванкомицин и цефалоспорины. Однако это не было подтверждено при последующем исследовании, проведенном *Adrouny и др.* [136]. Был предположен иммунологический механизм разрушения нейтрофилов и в случае развития агранулоцитоза на фоне терапии ванкомицином; тогда клинически кроме агранулоцитоза у пациента развилась кожная сыпь и эозинофилия, которые, по мнению авторов, также свидетельствуют об иммунологическом механизме данной реакции [144].

Как правило, нейтропения не требует дополнительного лечения и показатели крови возвращаются к нормальным значениям в течение 2-5 дней [144, 143]. Однако альтернативой применения ванкомицина при развитии нейтропении является замена его на тейкопланин [145, 146]. В других случаях можно прибегать к использованию гранулоцит-стимулирующего фактора [140] или отмене ванкомицина и повторном назначении его после регрессии реакции [129].

Гематотоксичность. Тромбоцитопения

Тромбоцитопения при использовании ванкомицина развивается намного реже нейтропении, ее частота не определена [139, 147-155].

Лекарственные препараты могут вызывать тромбоцитопению тремя механизмами: угнетать кроветворение непосредственно, то есть оказывать прямое токсическое действие на костный мозг, могут проявлять себя как гаптены и запускать иммуно-аллергическую реакцию [147-149, 154, 156]. Наиболее вероятный механизм для токсичности ванкомицина – гаптенный, что подтверждается наличием у пациентов с тромбоцитопенией ванкомицин-зависимых антител к тромбоцитам [139, 147, 149, 154, 157]. *Christie D.J. et al.* описывают возникновение у двух пациентов, получающих терапию ванкомицином в течение 9 дней тромбоцитопении [148]. У обоих из них были определены ванкомицин-зависимые антитела. *Kuruppu J.C. et al.* рассматривают случай развития тромбоцитопении через 4 дня с начала терапии ванкомицином. Полное выздоровление наступило через 2 дня после отмены препарата [150]. *Mizon P. et al.* приводят пример данного осложнения у женщины 71 года через 5 дней терапии ванкомицином; при этом антитела не были обнаружены [149]. *Jeanna Marraffa et al.* зарегистрировали тромбоцитопению при использовании ванкомицина и определили присутствие в крови у пациента ванкомицин-зависимых антител, однако одновременно этот пациент получал гепарин, а поэтому невозможно было связать развившееся состояние с терапией только ванкомицином [158].

Хотя в условиях непродолжительной терапии ванкомицином тромбоцитопения развивается не часто, но

препарат способен значительно усиливать гематотоксическое действие иных лекарственных средств. Так, *Nasraway S.A. et al.* [159] провели рандомизированные двойные слепые исследования на 685 пациентах с нозокомиальной пневмонией, целью которых было сравнение ванкомицина и линезолида по их способности вызывать гематологические расстройства, в частности тромбоцитопению, при назначении в течение 5 дней и более. Было показано, что у 7,7% пациентов, получавших ванкомицин, количество тромбоцитов в крови значительно снижалось. Линезолид вызывал тромбоцитопению у 6,4% больных [159]. Позже *Rao N. et al.* было показано, что ванкомицин не вызывает ярких гематологических нарушений [151]. Двухнедельное назначение этого препарата у 52 пациентов не сопровождалось изменениями гематологических параметров. Авторы сравнили гематотоксическое действие ванкомицина и линезолида и продемонстрировали активное влияние линезолида на картину крови. Препарат вызывал тромбоцитопению, причем это его действие было более выраженным при назначении после проведенной терапии ванкомицином. Таким образом, сам ванкомицин оказывал слабое и полностью обратимое действие на кровь, но значительно усиливал и учащал неблагоприятное воздействие линезолида [151].

Кожные побочные реакции

Большое количество исследователей сообщают о развитии различных видов дерматологических реакций при применении ванкомицина: красноволчаночный синдром [160, 67], IgA-зависимый линейный дерматит [161-164], макулопапулезная сыпь, [67, 79], эксфолиативный дерматит [165, 166], синдром Стивенса-Джонсона [106, 168] и синдром Лайелла [46, 105], многоформная экссудативная эритема [169].

Кожная сыпь. Кожная сыпь наблюдается у 2-6% больных, получающих ванкомицин [79, 67, 165]. Характер кожных высыпаний может быть от крапивницы до буллезной сыпи [67, 170]. Характерной особенностью кожных аллергических реакций на ванкомицин является относительная отсроченность их развития – через часы или сутки после начала терапии. В ряде случаев кожные высыпания могут развиваться уже во время инфузии ванкомицина и сопровождаться другими клиническими проявлениями, в частности, снижением артериального давления, ангионевротическим отеком, эозинофилией, лихорадкой, что делает аллергическую реакцию на ванкомицин чрезвычайно похожей на СКЧ [105]. Но, как правило, быстрой регрессии симптоматики в отличие от СКЧ не наблюдается. *Forrence E.A.* и *Goldman M.P.* приводят клинический случай назначения ванкомицина в течение 4-х недель 51-летней женщине при стафилококковом перикардите [165]. На введение антибиотика у нее развилась кожная сыпь с лихорадкой, лимфаденопатией, эозинофилией. Реакция продолжалась в течение 5 недель. Присоединившаяся почечная недоста-

точность затрудняла выведение ванкомицина из организма, что, очевидно, поддерживало длительное течение данного осложнения.

При развитии кожных поражений требуется проведение дифференциальной диагностики от СКЧ, поскольку дальнейшее продолжение терапии ванкомицином в таких случаях является противопоказанным.

IgA-зависимый дерматоз. Необходимо также сказать о редком осложнении ванкомицина - IgA-зависимом линейном дерматозе, который представляет собой один из разновидностей аутоиммунного субэпидермального буллезного дерматоза [170-174]. Этиология данного заболевания полностью не установлена, однако выделяют группу пациентов с развитием данной патологии вследствие использования лекарственных препаратов. Среди таких лекарственных веществ каптоприл, соматостатин, ко-тримоксазол, препараты лития, амиодарон, фенитоин, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), цефамандол, циклоспорин, фуросемид, интерлейкин. Но 50% всех зарегистрированных случаев линейного IgA-зависимого дерматоза развиваются вследствие применения ванкомицина [163, 175-177]. Существует два варианта данного заболевания - характерный для детей и проявляющийся у взрослых. У детей дерматоз возникает чаще в первые 10 лет жизни и проявляется эритемой и везикуло-буллезной сыпью на коже периоральной области, внизу живота, на бедрах, в паховой области и на половых органах. Эти кожные высыпания могут сохраняться достаточно долго, но, как правило, исчезают к периоду половой зрелости [178, 179]. Вариант течения данного состояния у взрослых характеризуется проявлениями, напоминающими герпетиформный или буллезный пемфигоид с поражением параоральной области и слизистой оболочки рта, конъюнктивы и конечностей. В зоне поражения возникает жжение и эритема. Дерматоз может сохраняться неопределенно долго [179]. Диагноз IgA-зависимого линейного дерматоза подтверждается реакцией прямой иммунофлюоресценции (РИФ), при которой отмечается линейное свечение IgA [180-183]. Начало лекарственного IgA-зависимого линейного дерматоза может иметь место через минуты [162] или часы [161, 163] после применения препарата. В отличие от эссенциального заболевания, он не имеет тенденции к длительному течению и, как правило, регрессирует после отмены препарата [161, 162].

Neugebauer B.I. et al. [184], а также *Palmer R.A. et al.* [172] показали, что IgA-зависимый дерматоз имеет множественные проявления, но является не дозозависимой побочной реакцией ванкомицина.

Синдром Стивенса-Джонсона (ССД). Синдром Стивенса-Джонсона является серьезной неблагоприятной побочной реакцией, характеризующейся значительным некролитическим отторжением дермы с вовлечением слизистых оболочек, преимущественно желудочно-кишечного тракта и конъюнктивы. Серьезность осложнения определяется его летальностью, составляющей 5-6% от количества заболевших [185]. ССД явля-

ется тяжелым вариантом течения многоформной экссудативной эритемы.

Множество этиологических агентов и факторов риска были описаны в связи с этим осложнением. К их числу относятся вирусные инфекции, злокачественные новообразования, системные заболевания, эндокринные факторы, а так же многие лекарственные препараты. С использованием лекарственных препаратов связывают 50% случаев ССД. К лекарственным препаратам, вызывающим ССД, относят НПВП [186], противосудорожные средства [187, 188], сульфаниламидные средства и ко-тримоксазол [189, 190], противовирусные средства [191], антибиотики, в частности фторхинолоны, цефалоспорины, пенициллины, макролиды [185], а так же противоопухолевые средства [192]. Зарегистрированы случаи ССД и при использовании ванкомицина [193, 167, 168]. Истинная частота встречаемости этих осложнений на фоне применения ванкомицина не известна.

Патогенез этого заболевания остается до конца не выясненным, однако очевиден иммунологический механизм [168]. Часто ССД сопровождается нефритом, увеличением лимфатических узлов, гепатитом. *Alexander I.I. и Greenberger P.A.* описывают случай развития синдрома Стивенса-Джонсона у 36-летней женщины, которая в течение 17 дней получала ванкомицин в связи с бактериальным эндокардитом [167]. На 18-й день терапии у нее развился ССД с клиническими проявлениями нефрита, лимфаденопатии, гепатита, персистирующей лихорадки, нейтропении и эозинофилии, конъюнктивита. Кортикостероидная терапия дала положительный результат.

При развитии синдрома Стивенса-Джонсона необходимо отменить ванкомицин и проводить терапию, обязательно включающую антигистаминные средства и глюкокортикостероиды [167].

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Основным клиническим признаком синдрома Лайелла (ТЭН) является буллезное поражение более 30% поверхности кожных покровов с последующим некротическим отторжением эпидермиса, метаболические нарушения и поражения внутренних органов. ТЭН является наиболее тяжелым вариантом кожных лекарственных осложнений ванкомицина [171-174, 184, 194, 195] и по данным различных исследователей заканчивается смертью в 17-70% [197-206].

Этиология заболевания связана с воздействием многих факторов, от разнообразных фармакологических агентов до злокачественных новообразований и вирусных инфекций. Но более чем в 80% всех случаев ТЭН рассматривается как последствие лекарственной терапии [207]. *Guillaume J.C. et al.* изучили 87 случаев ТЭН и подтвердили, что в 77% они были связаны с реакцией на лекарственный препарат [208]. Синдром Лайелла может развиваться вследствие терапии многими лекарственными средствами, к ним относятся НПВП [209], противосудорожные [188, 192, 210-212], сульфаниламидные [191, 213, 214], противовирусные

[191], противоподагрические [204] и противоопухолевые средства [192, 213, 215, 216], а так же ингибиторы АПФ [217-220]. Отягощающим фактором для развития синдрома Лайелла является наличие у пациента иммунодефицита [46].

Особенностью течения ванкомицин-индуцированного ТЭН является, как правило, нарушения функции почек [167]. Так, *Hsu S.I.* описывает случай развития токсического эпидермального некролиза при введении ванкомицина больному с метициллинорезистентной стафилококковой инфекцией. Реакция сопровождалась развитием эозинофилии, сыпи и острой почечной недостаточности. Почечная биопсия выявила развитие острого тубулоинтерстициального нефрита. Сыпь прогрессировала и переросла в эксфолиативный дерматит, а затем в токсический эпидермальный некролиз, на фоне которого развился перитонит. Несмотря на проводимую интенсивную терапию, пациент скончался [221].

Hannah V.A. et al. приводят клинический пример прогрессирования макопапулезной сыпи в синдром Лайелла [105]. Пациентка с трансплантированной почкой проходила терапию сепсиса внутривенным введением ванкомицина. На применение препарата развилась персистирующая лихорадка, эозинофилия, макопапулезная сыпь, которая переросла в линейный буллезный дерматит, перешедший в ТЭН.

Красноволчаночный синдром. Красноволчаночный синдром – один из наиболее редких осложнений терапии ванкомицином [67, 160]. Как известно, красноволчаночный синдром чаще развивается не в связи с использованием лекарственных препаратов, однако от 3 до 12% случаев его возникновения являются лекарственной болезнью [222]. Кроме ванкомицина красноволчаночный синдром могут вызывать другие лекарственные агенты, к числу которых относятся аллопуринол, атенолол, каптоприл, карбамазепин, клофибрат, клонидин, ко-тримоксазол, гризеофульвин, гидралазин, ибупрофен, изониазид, лабеталол, препараты лития, метилдофа, пероральные контрацептивы, окспреналол, пенициллин, фенотиазин, фенилбутазон, фенитоин, пиндолол, резерпин, стрептомицин, сульфасалазин, сульфонамид, тетрациклин и другие [223, 224]. Кроме того, лекарственный красноволчаночный синдром отличается от эссенциальной системной красной волчанки: он не часто развивается у пациентов с черной кожей, чаще встречается у пациентов преклонного возраста, редко протекает с вовлечением почек и центральной нервной системы, часто обнаруживаются антигистоновые антитела, антитела на ДНК отсутствуют и концентрация сывороточного компонента остается в пределах нормы [223]. Кожные проявления при красноволчаночном лекарственном синдроме могут протекать в виде различных форм, в том числе в виде васкулитов, буллезных поражений, многоформной эритемы и гангренозной пиодермии [224].

Несколько сообщений в периодической печати описывают развитие васкулита [160, 225]. *Markman M.*

с сопр. приводят случай ванкомицинового васкулита с сыпью, болями, эритемой и геморрагиями на пальцах рук и ушах [160]. Авторы считают васкулит вариантом течения красноволчаночного синдрома; данный случай был расценен как проявления токсического действия ванкомицина. *Ifthar Koksai et. al.* [67] и *Markman M. et. al.* [160] описали развитие красноволчаночного синдрома при использовании ванкомицина, который протекал с кожным васкулитом, причем *Ifthar Koksai et. al.* подтвердили клинический диагноз гистологически [67].

Лихорадка. Описаны случаи развития лихорадки при использовании ванкомицина [226- 229].

Как известно, лекарственная лихорадка может иметь несколько механизмов развития от изменения центральной или периферической терморегуляции до иммуно-аллергических реакций [230]. По всей видимости, лихорадка как осложнение терапии ванкомицином имеет иммунную природу [231, 227, 228]. Несмотря на частое использование препарата, о лихорадке при перфузии ванкомицина сообщается редко. Одно из первых исследований определило частоту лихорадки при применении ванкомицина как 5% [229], однако данный результат не нашел подтверждения в дальнейших публикациях. В ретроспективном изучении, охватившем клинические случаи с 1974 по 1981 годы, лихорадка не развилась ни у одного из 98 пациентов [64].

Лихорадка как побочная реакция лекарственной терапии имеет типичное начало – развивается через 7 и более дней после начала применения и исчезает в течение 48-72 часов после отмены препарата, иногда сопровождается эозинофилией [144, 228]. Бывает трудно дифференцировать лихорадку лекарственного происхождения и инфекционные заболевания, а так же другие лихорадочные состояния. У различных пациентов одинаковым по генезу лихорадка может проявляться различным образом. *Mackowiak P.A. et al.* показали, что из исследованных ими 92 случаев назначения ванкомицина, у 62% пациентов наблюдалась лихорадка [228]. Большинство из описанных ими случаев констатировали субфебрильную (41%) или ремиттирующую (28%) лихорадку, только 18% пациентов были с гектической лихорадкой; у 22% пациентов развилась эозинофилия.

Изучение лихорадки лекарственного генеза является сложной задачей, которая усугубляется еще и тем, что многие пациенты могут получать антипиретические средства, маскирующие проявления этого осложнения [144].

Прочие побочные реакции

Williams L. и *Domen R.E.* сообщают о способности ванкомицина вызывать гемоагглютинацию эритроцитов [232]. В концентрациях 3,0 мг/мл препарат вызывает спонтанную агрегацию эритроцитов; в концентрациях от 2,0 до 2,5 мг/мл - слабую агрегацию; менее 1,5 мг/мл - подобного эффекта не проявляет. Это

действие, очевидно, является следствием его поликатионных свойств и способности прямо взаимодействовать с протеинами на мембране эритроцитов.

Wang L.S. с соавт., изучая действие хроматографически очищенного ванкомицина при стафилококковой инфекции, регистрировали несколько видов нежелательных побочных реакций препарата, среди которых была способность провоцировать развитие положительной пробы Кумбса, что говорит о наличии в крови пациентов антиэритроцитарных антител и опасности возможного развития гемолиза эритроцитов [49].

Внутрибрюшинное введение ванкомицина может осложняться развитием химического перитонита. О подобном нежелательном действии антибиотика существует несколько сообщений в литературе [233, 234]. *Smith T.A. с соавт.* [191] информируют о случае развития химического перитонита у 23-летней женщины при внутрибрюшинном введении ванкомицина в суточной дозе 1 г. Перитонит развился на 4-й день назначения антибиотика. Считают, что на ванкомицин развивается химический перитонит, связанный с прямым влиянием препарата, но полностью механизм его возникновения еще не расшифрован. Ванкомициновый перитонит плохо поддается терапии. *Charney D.I.* и *Gouge S.F.* сообщают, что из 51 пациента с развившимся химическим перитонитом полностью восстановились только 9 больных [234].

Как нами было показано в данном обзоре, спектр побочных эффектов ванкомицина невелик, но большинство неблагоприятных побочных реакций этого препарата являются серьезными. Именно серьезность этих реакций и часто тяжесть проявлений значительно ограничивают применение этого антибиотика.

На основании приведенных данных различных авто-

ров по частоте развития лекарственных осложнений ванкомицина может сложиться мнение, что чуть ли ни у 100% больных развиваются побочные реакции. Клиническая практика и многократные исследования показывают, что это не так, хотя ванкомицин безусловно нельзя отнести к разряду абсолютно безопасных лекарств. Как было продемонстрировано, существует множество факторов риска развития тех или иных лекарственных осложнений, которые в разных группах пациентов могут создавать условия для более частого развития осложнений. С другой стороны, рандомизация больных в клинических исследованиях часто исключает пациентов повышенного риска развития осложнений, тех пациентов, которые в повседневной клинической практике, тем не менее, могут получать терапию ванкомицином. Благодаря этому нам представляют заниженные цифры токсичности препарата. Поэтому большое значение для выяснения структуры и частоты лекарственных осложнений имеют популяционные исследования.

Такое исследование было проведено *Shimada K.* [235] у 3037 пациентов с метициллино-резистентной стафилококковой инфекцией. Препарат вводился в дозе 40 мг/кг детям и по 1-2 г взрослым в течение 1-3 недель, при назначении ванкомицина была зарегистрирована 561 нежелательная реакция у 404 пациентов, что составляло в общем 13,43% леченых больных.

К сожалению, даже эти исследования не позволяют выявить абсолютно все побочные эффекты лекарственного вещества.

Ванкомицин является антибиотиком резерва, используемым обычно при метициллинорезистентных инфекциях. Учитывая его токсичность, при назначении препарата исходят из соотношения ожидаемой пользы и риска применения ванкомицина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Griffith R.S. Vancomycin use - an historical review. *J. Antimicrob. Chemother.* 1984; 14 (suppl D): 1-5.
2. Белобородов В.Б. Сепсис, вызванный грамположительными бактериями: современное значение гликопептидных антибиотиков. *Инфекции и антимикробная терапия*, 2001, том 3, № 3.
3. Rotschafner J.C., Crossley K., Zaska D.E. et al. Pharmacokinetics of vancomycin: observations in 28 patients and dosage recommendations. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1982; 22: 391-394.
4. Robert F. Vancomycin, teicoplanin and streptogramins. In: Principles and practice of infectious disease, 5th ed., vol. 1. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000: 382-388.
5. John J.F. Jr., McNeill W.F. Activity of cephalosporins against methicillin-susceptible and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci: minimal effect of beta-lactamases. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1980; 17: 179-183.
6. Craven D.E., Kollisch N.R., Hsieh C.R., Connolly M.G. Jr., McCabe W.R. Vancomycin treatment of bacteremia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*: comparison with beta-lactam antibiotic treatment of bacteremia caused by oxacillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. *J. Infect. Dis.* 1983; 147: 137-143.
7. Morse G.D., Nairn D.K., Bertino J.S., Walshe J.J. Overestimation of vancomycin concentrations utilizing fluorescence polarization immunoassay in patients on peritoneal dialysis. *Ther. Drug. Monit* 1987; 9, 212-215.
8. Darko W., Pharm D., Joseph J., Adrienne Smith, Pharm D., Roy Guharoy, Pharm D., David F. Lehmann, M.D., Pharm.D., Mississippi Mud No More: Cost-Effectiveness of Pharmacokinetic Dosage Adjustment of Vancomycin to Prevent Nephrotoxicity, *Pharmacotherapy*, 2003, 23(5), 643-650.
9. Pons V.G., Denlinger S.L., Guglielmo B.J., Octavio J., Flaherty J., Derish P.A., Wilson C.B. Ceftriaxone versus vancomycin and gentamycin in neurosurgical prophylaxis: a randomized, prospective, blinded clinical study. *Neurosurgery*, 1993, 33(3), 416-422, discussion 422-423.
10. Small P.M., Chambers H.F. Vancomycin for *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, 34, 1227-1231.
11. Cantoni L., Glauser M.P., Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test condition in this determination. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, 34, 2248-2253.
12. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever and Infective Endocarditis. Prevention of bacterial endocarditis. *Circulation*, 1984, 70, 1123-1124.
13. Maki D.G., Bohn M.J., Stolz S.M., Kroncke G.M., Acher C.W., Myerowitz P.D. Comparative study of cefazolin, cefamandole and vancomycin for surgical prophylaxis in cardiac and vascular operations: a double-blind randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1992, 104, 1423-1434.
14. Li Z., Wilke R.J., Pinto L.A., Rittenhouse B.E., Rubak M.J., Pleil A.M., Crouch C.W., Hafkin B., Glick H.A. Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant *Staphylococcus* species infections treated with linezolid or vancomycin: a randomized, multicenter trial. *Pharmacother.*, 2001, Mar, 21(3), 263-274.
15. Vitadrich P.F., Gudiot F., Linares J., Pallares R., Sabate I., Rufi G., Ariza J. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob. Agents & Chemother.*, 1991, Dec, 35(12), 2467-2472.
16. Ткачук И.П. Современная антибиотикотерапия нозокомиальных менингитов в нейрохирургии. *Бюллетень Украинской Ассоциации Нейрохирургов*, 1999, 1(8).
17. R. de Groot. Место новых антибиотиков в лечении бактериальных инфекций у детей. *PMЖ*, 1997, Том 5, № 1.
18. Levy J.H., Marty A.T. Vancomycin and adverse drug reactions. *Crit. Care. Med.*, 1993, 21, 1107-1108.

19. Hassaballa H., Mallick N., Orlowski J. Vancomycin anaphylaxis in a patient with vancomycin-induced red man syndrome. *Am. J. Ther.*, 2000, Sep, 7(5), 319-320.
20. Wazny L.D., Daghigh B. Desensitization protocols for vancomycin hypersensitivity. *Ann. Pharmacother.*, 2001, Nov, 35(11), 1458-1464.
21. Chopra N., Oppenheimer J., Derimanov G.S., Fine P.L. Vancomycin anaphylaxis and successful desensitization in a patient with end stage renal disease on hemodialysis by maintaining steady antibiotic levels. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2000, Jun 84(6), 633-635.
22. Cunha B.A. Vancomycin. *Med. Clin. N. Am.*, 1995; 79: 817-831.
23. Polk R.E. Red man syndrome. *Ann. Pharmacother.* 1998, Jul-Aug, 32(7-8), 840.
24. Levy M., Koren G. Red man syndrome after vancomycin. *Harefuah*, 1992, Jan 1, 122(1), 36-39.
25. Polk R.E., Israel D., Wang J., Venitz J., Miller J., Stotka J. Vancomycin skin tests and prediction of "red man syndrome" in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, 37, 2139-2143.
26. Polk R.E., Healy D.P., Schwartz L.B., Rock D.T., Garson M.L., Roller K. Vancomycin and the red-man syndrom: pharmacodynamics of histamine release. *J. Infect. Dis.*, 1988, 157, 502-507.
27. O'Sullivan T.L., Ruffing M.J., Lamp K.C., Warbasse L.H., Rybak M.J. Prospective evaluation of red man syndrome in patients receiving vancomycin. *J. Infect. Dis.*, 1993; 168: 773-776.
28. Valero R., Gomar C., Fita G., Gonzalez M., Pacheco M., Mulet J., Nalda M.A. Adverse reactions to vancomycin prophylaxis in cardiac surgery. *J. Cardiothoracic. & Vascular Anesthesia*, 1991, Dec, 5(6), 574-576.
29. Roelofse J.A., Joubert J.J. Anaphylactoid reaction to vancomycin: report of a case. *J. Oral & Maxillofacial Surgery*, 1989, Jan, 47(1), 69-71.
30. Mary B. Ross. Red Man Syndrome: A Preventable Adverse Drug Reaction & T News; 1993, December, Vol. 14, No. 6.
31. Wallace, M., Mascola, J., & Oldfields III, E. (1991). Red-man syndrome: Incidence, etiology, and prophylaxis. *J. Infect. Dis.*, 164(1), 180.
32. Duffy B.L. Vancomycin reaction during spinal anaesthesia. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2002, Jun, 30(3), 364-366.
33. Pau A.K., Khakoo R. Red neck syndrome with a slow infusion of vancomycin. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 756-757.
34. Duffull S.B., Begg E.J. Vancomycin toxicity. What is the evidence for dose dependency. *Adverse Drugs React. Toxicol. Rev.*, 1994, 13, 103-114.
35. Pearson D.A. "Red man syndrome" with vancomycin: a report case. *J. Am. Dent. Assoc.*, 1989, 118, 59-60.
36. Polk R.E. Anaphylactoid reactions to glycopeptide antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1991, Apr, 27 Suppl B, 17-29.
37. Rocha J. L. L.; Kondo W.; Baptista M., Cunha C.A., Martins L.T., Uncommon vancomycin-induced side effects, *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2002, 4, Aug, 6.
38. Renz, C., Laroche, D., et al. (1998). Clinical investigations: Tryptase levels are not increased during vancomycin-induced anaphylactoid reactions. *Anesthesiology*, 1989 (3), 620.
39. Renz, C., Thurn, J., et al. (1999). Clinical investigations: Antihistamine prophylaxis permits rapid vancomycin infusion. *Crit. Care. Med.*, 27(9), 1732.
40. Leader W.G., Chandler M.H.H., Castiglia M. Pharmacokinetic optimization of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 327-342.
41. de Bock V., Verbeelen D., Maes V., Sennesael J. Pharmacokinetics of patients undergoing hemodialysis and hemofiltration. *Nephrol. Dia. Transplant.*, 1989; 4: 635-639.
42. Killian A.D., Sahai J.V., Memish Z.A. Red man syndrome after oral vancomycin. *Ann. Intern. Med.*, 1991, Sep 1, 115(5), 410-411.
43. Freeman C.D., Quilliani R., Nightingale C.H. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is it necessary? *Ann Pharmacother* 1993; 27: 594-598.
44. Korman, T., Turnidge, J., & Grayson, M. (1997). Risk factors for cutaneous reactions associated with intravenous vancomycin. *J. Antimicrob. Chemother.*, 39(3), 371.
45. Cohen E., Dadashev A., Drucker M., Samra Z., Rubinstein E., Garty M. Once-daily versus twice-daily intravenous administration of vancomycin for infections in hospitalized patients. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2002, 49(1), 155-160.
46. Vidal C., Quintela A.G., Fuente R. Toxic epidermal necrolysis due to vancomycin. *Ann. Allergy*, 1992, 68, 345-347.
47. Khurana C. de Belder M.A. Red-man syndrome after vancomycin: potential cross-reactivity with teicoplanin. *Postgrad. Med. J.*, 1999, Jan, 75(879), 41-43.
48. Garretts J.C., Smith D.F. Jr., Asi D. LaRocca J. Peterie J.D. Phlebitis associated with vancomycin therapy. *Clin. Pharmacy*, 1988 Oct, 7(10), 720-721.
49. Wang L.S., Liu C.Y., Wang F.D., Fung C.P., Chiu Z.H., Cheng D.L. Chromatographically purified vancomycin: therapy of serious infections caused by *Staphylococcus aureus* and other gram-positive bacteria. *Clin. Therapeutics*, 1988, 10(5), 574-584.
50. Wysocki M., Thomas F., Wolff M.A., Pean Y., Ravaud Y., Herman B. Comparison of continuous with discontinuous intravenous infusion of vancomycin in severe MRSA infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1995; 35: 352-354.
51. Goncalves A.J., Suzuki L.E., Moreira A.S. Antibiotic therapy: general principles, principle antibiotics, their indications and side effects. *Hospital.*, 1971 Feb, 79(2), 307-322.
52. Di Nola F. Antibiotics. Clinical use and adverse effects. *Minerva Medica*, 1972, May, 63(39), 2191-2223.
53. Vachon F., Carbon C. Reputedly nephrotoxic antibiotic therapy during severe infections. *Semaine des Hopitaux*, 1972, Jul, 48(31), 2249-2254.
54. Wood C.A., Kohnen P.W., Gilbert D.N., Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1986. July, 30 (1), 20-24.
55. Wold J.S., Turnipseed S.A. Toxicology of vancomycin in laboratory animals. *Rev. Infect. Dis.*, 1981; 3(Suppl):S224-S229.
56. Aronoff G.R., Sloan R.S., Dinwiddie C.B., Glant M.D., Fineberg N.S., Lugt F.C. Effects of vancomycin on renal function in rats. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1981, 19, 306-308.
57. Karchmer A.W., Archer G.L., Dismukes W.E. *Staphylococcus epidermidis* prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guide to therapy. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98, 447-55.
58. Munar M.Y., Elzinga L., Brummett R., Golper T.A., Bennett W.M. The effect of tobramycin on the renal handling of vancomycin. *J. Clin. Pharmacol.*, 1991 Jul., 31(7), 618-623.
59. Pauly B.S., Musa D.M., Lestica R.M., Lindstrom J.M., Hetsko M.C. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. *Pharmacotherapy* 1990; 10(6), 378-82.
60. Rybak M.J., Albrecht L.M., Boike S.C., Chandrasekar P.H. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1990; 25: 679-687.
61. Downs N.J., Neihart R.E., Dolezal J.M., Hodges G.R. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. *Arch. Internal. Med.*, 1989; 149, 1777-1781.
62. Salama S.E., Rotstein C. Prospective assessment of nephrotoxicity with concomitant aminoglycoside and vancomycin therapy. *Can. J. Hosp. Pharm.*, 1993, 46, 53-59.
63. Bailie G.R., Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med. Toxicol. Adverse. Drug. Exp.*, 1988, 3, 376-386.
64. Farber B.F., Moellering R.C. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1983; 23: 138-141.
65. Pestotnik S.L., Classen D.C., Lloyd J.F., Burke J.P. Adverse effects of intravenous vancomycin (IVV) in hospital patients: attributable costs and excess length of stay. Presented at the 35th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, San Francisco, Sept. 14, 1997.
66. Rybak M.J., Cappellerty D.M., Ruffing M.J., et al. Influence of vancomycin serum concentrations on the outcome of patients being treated for gram-positive infections. Presented at the 37th inter-science conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada, 1997, Sept. 29.
67. Jhthar Koksai et al., Vancomycin-induced lupus erythematosuslike reaction. *Tr. J. of Medical Sciences.*, 29 (1999), 591-594.
68. De Lalla F. Antibiotic treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Drugs* 1997, 53(5), 789-804.
69. Matzke G.R. Vancomycin in applied pharmacokinetics: principles of therapeutic drug monitoring. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, 1992, 1-31.
70. Christine M. Karam, Pharm.D., Peggy S. McKinnon, Pharm.D., Melinda M. Neuhauser, Pharm.D., and Michael J. Rybak, Pharm.D., Outcome Assessment of Minimizing Vancomycin Monitoring and Dosing Adjustments. *Pharmacotherapy* 1999, 19(3), 257-266.
71. Kralovicova K., Spanik S., Halko J., Netrova J., Studena-Mrazova M., Novotny J., Grausova S., Koren P., Krupova I., Demitrovicova A., Kukuckova E., Krcmery Jr V: Do vancomycin serum levels predict failures of vancomycin therapy or nephrotoxicity in cancer patients? *J. Chemother.* 1997, 9, 420-426.
72. Downs N.J., Neihart R.E., Dolezal J.M., Hodges G.R. Mild nephrotoxicity associated with vancomycin use. *Arch. Internal. Med.*, 1989, 149, 1777-1781.
73. Birt J.K., Chandler M.H.H. Using clinical data to determine vancomycin-dosing parameters. *Ther. Drug. Monit.*, 1990, 12, 206-209.
74. Edwards D.J., Pancorbo S. Routine monitoring of serum vancomycin concentration levels: waiting for proof of its value. *Clin. Pharm.* 1987, 6, 652-654.
75. Rodvold K.A., Zofjuka H., Rotschajer J.C. Routine monitoring of serum vancomycin concentration: can waiting be justified? *Clin. Pharm.* 1987, 6, 655-658.
76. Fernandez de Gatta M.D., Calvo M.V., Hernandez J.M., Caballero D., San Miguel J.F., Dominguez-Gil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1996, 60(3), 332-40.
77. Reed L.R., Wu H.A., Miller-Crochett P., Crochett J., Fischer P.R. Pharmacokinetic monitoring of nephrotoxic antibiotics in surgical intensive care patients. *J. Trauma*. 1989, 29(11), 1462-1470.
78. Nelson J.D. McCracken G.H., Monitoring vancomycin concentrations. *Pediatr. Infect. Dis. Newsletter*, 1994, 20(7), 13-14.
79. Geraci J.E., Heilman D.R., Nichols D.R., Wellman W.E. Antibiotic therapy of bacterial endocarditis. VII. Vancomycin for acute micrococcal endocarditis. *Proc. Staff. Meet. Mayo. Clin.*, 1958, 33, 172-181.
80. Cimino M.A., Rotstein C., Slaughter R.L., Emrich L.J. Relationship of serum antibiotic concentrations to nephrotoxicity in cancer patients receiving concurrent aminoglycoside and vancomycin therapy. *Am. J. Med.*, 1987; 83: 1091-1097.
81. Pryka R.D., Rodvold K.A., Edman S.M. An updated comparison of drug dosing methods, part IV: vancomycin. *Clin. Pharmacokinet.*, 1991; 20: 463-476.
82. Moellering R.C. Monitoring serum vancomycin levels: climbing the mountain because it is there [editorial]. *Clin. Infect. Dis.*, 1994; 18: 544-546.
83. Barg N.L., Supena R.B., Fekety R. Persistent staphylococcal bacteremia in an intravenous drug abuser. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1986; 29, 209-211.
84. Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. *Clin. Chem.* 1997, 43, 222-227.
85. Miles M.V., Li L., Lakkis H., Youngblood J., McGinnis P. Special considerations for monitoring vancomycin concentrations in pediatric patients. *Ther. Drug. Monit.*, 1997, 19, 265-270.
86. Bhatt-Mehra V., Schumacher R.E., Faix R.G., Leady M., Brenner T. Lack of vancomycin-associated nephrotoxicity in newborn infants: a case-control study. *Pediatrics.*, 1999, Apr, 103(4), 48
87. Pou L., Rosell M., Lopez R., Pascual C. Changes in vancomycin pharmacokinetics during treatment. *Ther. Drug. Monit.* 1996, 18, 149-153.
88. Beringer P.M., Wong-Beringer A., Rho J.P. Economic aspects of antibacterial adverse effects. *Pharmacoeconomics*, 1998, Jan, 13(1 Pt 1), 35-49.
89. Stephen I-Hong Hsu, M.D., Ph.D. Biopsy-Proved Acute Tubulointerstitial Nephritis and Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Vancomycin. *Pharmacotherapy* 2001, 21(10), 1233-1239.
90. Codding C.E., Ramseyer L., Allon M., Piha J., Rodriguez M. Tubulointerstitial nephritis due to vancomycin. *Am. J. Kid. Dis.*, 1989, 14, 512-15

91. Azar R., Bakhache E., Boldron A. Nephrologie interstitielle aigue induite par la vancomycine. *Nephrologie*, 1996, 17, 327-328.
92. Michail S., Vaiopoulos G., Nakopoulou L., et al. Henoch-Schoenlein purpura and acute interstitial nephritis after intravenous vancomycin administration in a patient with a staphylococcal infection. *Scand. J. Rheumatol.* 1998, 27, 233-235.
93. Wai A.O., Lo A.M.S., Abdo A., Marra F. Vancomycin-induced acute interstitial nephritis. *Ann. Pharmacother.*, 1998, 32, 1160-1164.
94. Hauben M., Adler C. Acute hepatitis, interstitial nephritis, and eosinophilia. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 122, 555-556.
95. Azar R., Bakhache E., Boldron A. Nephrologie interstitielle aigue induite par la vancomycine. *Nephrologie* 1996, 17, 327-328.
96. Sorrell T.C., Packham D.R., Shanker S., Faldes M., Munro R. Vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann. Intern. Med.*, 1982, 97, 344-350.
97. Ratner S.J., Roberts D.K. Vancomycin-induced interstitial nephritis [letter]. *Am. J. Med.* 1988, 84, 561-562.
98. Bergman M.M., Glew R.H., Ebert T.H. Acute interstitial nephritis associated with vancomycin therapy. *Arch. Intern. Med.* 1988, 148, 2139-2140.
99. Marik P.E., Ferris N. Delayed hypersensitivity reaction to vancomycin. *Pharmacology* 1997, 17, 1341-1344.
100. Nielsen H.E., Hansen H.E., Korsager B., Skov P.E. Renal excretion of vancomycin in kidney disease. *Acta. Med. Scand.* 1975, Apr, 197(4), 261-264.
101. Macias W.L., Mueller B.A., Scarim S.K. Vancomycin pharmacokinetics in acute renal failure: preservation of nonrenal clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991, Dec, 50(6), 688-694.
102. Allison L. Somerville, Pharm.D., David H. Wright, Pharm.D., and John C. Rotschafer, Pharm.D. Implications of Vancomycin Degradation Products on Therapeutic Drug Monitoring in Patients with End-Stage Renal Disease. *Pharmacotherapy*, 1999, 19(6), 702-707.
103. Harris C.M., Kopecka H., Harris T.M. Vancomycin: structure and transformation to CDP-1. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 6915-6922.
104. Marshall F.J. Structure studies on vancomycin. *J. Med. Chem.*, 1965, 39(8), 18-22.
105. Hannah B.A., Kimmel P.L., Dosa S., Turner M.L. Vancomycin-induced toxic epidermal necrolysis. *South. Med. J.*, 1990, 83, 720-722.
106. Packer J., Olshan A.R., Schwartz A.B. Prolonged allergic reaction to vancomycin in end-stage renal disease. *Dial. Transplant.*, 1987, 16, 86-88.
107. Labeke H.G. Treatment of acute interstitial nephritis. *Klin. Wochenschr.*, 1980, 58, 531-532.
108. Galpin J.E., Shinaberger J.H., Stanley T.M., et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am. J. Med.*, 1978, 65, 756-765.
109. Brummett R.E. Otolotoxic Liability of Erythromycin and Analogues. In Rybak L.P., ed. *Ototoxicity. The Otolaryngologic Clinics of North America*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1993, 811-810.
110. Brummett R.E. Ototoxicity of vancomycin and analogues. *Otol. Clin.*, 1993, 26(5), 821-828
111. Lutz H. Lenarz T. Weidauer H. Federspil P. Hoth S. Ototoxicity of vancomycin: an experimental study in guinea pigs. *J. Oto-Rhino-Laryng. & its Related Specialties*, 1991, 53(5), 273-278.
112. Russell D. Briggs Ototoxicity. Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology, 2001, November 7
113. Klibanov O.M., Fillicko J.E., DeSimone J.A.Jr., Tice D.S. Sensorineural hearing loss associated with intrathecal vancomycin. *Ann. Pharmacother.*, 2003, Jan, 37(1), 61-65.
114. Brummett R.E., Fox K.E. Vancomycin- and erythromycin-induced hearing loss in humans. *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1989, 33, 791-796.
115. Dangerfield H.G., Hewitt W.L., Monzon O.T., Kudinoff Z., Blackman B., Finegold S.M. Clinical use of vancomycin. *Antimicrob. Agents. Annu.*, 1960, 4, 28-37.
116. Geraci J.E. Vancomycin. *Mayo. Clin. Proc.*, 1977, 52, 631-634.
117. Gendeh B.S., Gibb A.G., Aziz N.S., Kong N., Zahir Z.M. Vancomycin administration in continuous ambulatory peritoneal dialysis: the risk of ototoxicity. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 1998, 118, 551-558.
118. Rybak M.J., Abate B.J., Kang S.L., Ruffing M.J., Lerner S.A., Drusano G.L. Prospective evaluation of the effect of an am inoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1999, 43, 1549-1555.
119. Mellor J.A., Kingdom J., Cafferkey M., Keane C. Vancomycin ototoxicity in patients with normal renal function. *Br. J. Audiol.* 1984, 18, 179-180.
120. Shenep J.L. et al. Vancomycin, ticarcillin and amikacin compared with ticarcillin/clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 319 (16), 1053-1058.
121. Mellor J.A., Kingdom J. et al. Vancomycin toxicity: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1985, 15, 773.
122. Kesarwala H.H., Rahill W.J., Amaram N. Vancomycin induced neutropenia [letter]. *Lancet*, 1981, 1, 1423.
123. Borland C.D.R., Farrar P.E., Amersall N. Reversible neutropenia from vancomycin [letter]. *JAMA* 1979, 242, 2392-2393.
124. Kauffman C.A., Severance W.J., Silva J., Huard T.K. Neutropenia associated with vancomycin therapy. *South. Med. J.*, 1982, 75, 1131-1133.
125. West B.C. Vancomycin-induced neutropenia. *South. Med. J.* 1981, 74, 1255-1256.
126. Strikas R., Studlo J., Venezo F.R., O'Keefe J.P. Vancomycin-induced neutropenia [letter]. *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 575.
127. Milsteen S., Welik R., Heyman M.R. Case report: vancomycin-associated neutropenia in a chronic hemodialysis patient. *Am. J. Med. Sci.*, 1987, 294, 110-113.
128. Farwell A.P., Kendall L.G., Vakil R.D., Glew R.H. Delayed appearance of vancomycin-induced neutropenia in a patient with chronic renal failure. *South. Med. J.*, 1984, 77, 664-665.
129. Koo K.B., Bachand R.L., Chow A.W. Vancomycin-induced neutropenia. *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, 1986, 23, 844-845.
130. Mordenti J., Ries C., Brooks G.F., Unadkat N., Tseng A. Vancomycin-induced neutropenia complicating bone marrow recovery in a patient with leukemia. *Am. J. Med.* 1986, 80, 333-835.
131. Shinohara Y.T., Colbert J. Vancomycin-induced neutropenia during treatment of endocarditis in a pediatric patient. *Ann. Pharmacother.* 1994, 28, 723-726.
132. Mackett R.L., Guay D.R.P. Vancomycin-induced neutropenia. *Can. Med. Assoc. J.* 1985, 132, 39-40.
133. Henry K., Steinberg I., Crossley K.B. Vancomycin-induced neutropenia during treatment of osteomyelitis in an outpatient. *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, 1986, 20, 783-785.
134. Weitzman S.A., Stosel T.P. Drug-induced immunological neutropenia. *Lancet*, 1978, 1, 1068-1071.
135. Domen R.E., Horowitz S. Vancomycin-induced neutropenia associated with anti-granulocyte antibodies. *Immuno-hematology* 1990, 6, 41-43.
136. Adrouny A., Meguerditchian S., Koo C.H., et al. Agranulocytosis related to vancomycin therapy. *Am. J. Med.*, 1986, 81, 1059-1061.
137. Comer J.B., Goodwin R.A., Calamari L.A., Catrini V.J. Vancomycin-induced granulocytopenia in a home-care patient. *Ann. Pharmacother.*, 1992 Apr, 26(4), 563-564.
138. Schwartz M.D. Vancomycin-induced neutropenia in patient positive for an antineutrophil antibody. *Pharmacother.*, 2002, Jun, 22(6), 783-788.
139. Zenon G.J., Cadle R.M., Hamill R.J. Vancomycin-induced thrombocytopenia. *Arch. Intern. Med.*, 1991, 151, 995-996.
140. Lai K.K., Kleinjan J., Belliveau P. Vancomycin-induced neutropenia treated with granulocyte colony-stimulating factor during home intravenous infusion therapy. *Clin. Infect. Dis.* 1996, 23, 844-845.
141. Michael D. Schwartz, M.D. Vancomycin-Induced Neutropenia in a Patient Positive for an Antineutrophil Antibody. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(6), 783-788.
142. Mandl D.L., Garrison M.W., Palpanti S.D. Agranulocytosis induced by vancomycin or ticarcillin/clavulanate. *Ann. Pharmacother.* 1997, 31, 1321-1323.
143. Morris A., Ward C. High incidence of vancomycin-associated leucopenia and neutropenia in a cardiothoracic surgical unit. *J. Infect.*, 1991, May, 22(3), 217-223.
144. Patrick F. Smith, Pharm.D., and Charles T. Taylor, Pharm.D. Vancomycin-Induced Neutropenia Associated With Fever: Similarities Between Two Immune-Mediated Drug Reactions. *Pharmacotherapy*, 1999, 19(2), 240-244.
145. Sanche S.E., Dust W.N., Shevchuk Y.M. Vancomycin-Induced Neutropenia Resolves after substitution with Teicoplanin. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, 31, 824-825.
146. Schlemmer B., Falkman H., Boudjadja A., et al. Teicoplanin for patients allergic to vancomycin. *N. Engl. J. Med.*, 1988, 318, 1127-1128.
147. Collier B.S., Lundberg W.B., Gralnick H.R. Effects of vancomycin on platelets, plasma proteins and hepatitis B surface antigen. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, 1975, 34, 83-93.
148. Christie D.J., van Buren N., Lennson S., Putnam J.L. Vancomycin-dependent antibodies associated with thrombo-cytopenia and refractoriness to platelet transfusion in patients with leukemia. *Blood*, 1990, 75(2), 518-523.
149. Mizon P., Kiefel V., Mannesier L. Mueller-Eckhardt C., Goudemand J. Thrombocytopenia induced by vancomycin-dependent platelet antibody. *Vox. Sang.*, 1997, 73, 49-51.
150. Kuruppu J.C., Le T.P., Tuazon C.U. Vancomycin-associated thrombocytopenia: case report and review of the literature. *Am. J. Hematol.* 1999, 60(3), 249-250.
151. Rao N., Ziran B.H., Wagener M.M., Santa E.R., Yu V.L. Similar hematologic effects of long-term linezolid and vancomycin therapy in a prospective observational study of patients with orthopedic infections. *Clin. Infect. Diseases*, 2004, Apr 15, 38(8), 1058-1064.
152. Marraffa J., Guharoy R., Duggan D., Rose F., Nazeer S. Vancomycin-induced thrombocytopenia: a case proven with rechallenge. *Pharmacother.*, 2003, Sep, 23(9), 1195-1198.
153. Govindarajan R. Baxter D. Wilson C. Zent C. Vancomycin-induced thrombocytopenia. *Am. J. Hematology*, 1999, Oct, 62(2), 122-123.
154. Howard C.E., Adams L.A., Admire J.L., Chu M.A., Alred G.L. Vancomycin-induced thrombocytopenia: a challenge and rechallenge. *Ann. Pharmacother.*, 1997, 31, 315-318.
155. Kishimoto T. Vancomycin-induced thrombocytopenia for MRSA pneumonia. *Jap. J. Clin. Hematol.*, 1995 Aug, 36(8), 768-773.
156. Johns T.E., Harbilas J.W. Drug-induced hematologic disorders. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey ML, eds. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1999, 1584-1596.
157. Walker R.W., Heaton A. Thrombocytopenia due to vancomycin [letter]. *Lancet*, 1985; 1(8434), 932.
158. Marraffa J., Guharoy R., David Duggan, Frederick Rose. Vancomycin-Induced Thrombocytopenia: A Case Proven With Rechallenge. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(9), 1195-1198.
159. Nasraway S.A., Shorr A.F., Kuter D.J., O'Grady N., Le V.H., Cammarata S.K. Linezolid does not increase the risk of thrombocytopenia in patients with nosocomial pneumonia: comparative analysis of linezolid and vancomycin use. *Clin. Infect. Diseases*, 2003, Dec 15, 37(12), 1609-1616.
160. Markman M., Lim H.W., Bluestein H.G. Vancomycin-induced vasculitis. *South. Med. J.* 1986, 79, 382-383.
161. Armstrong A.W., Fazeli A., Yeh S.W., Mackool B.T., Liu V. Vancomycin-induced linear IgA disease manifesting as bullous erythema multiforme. *J. Cutan. Pathol.*, 2004, May, 31(5), 393-397.
162. Whitworth J.M., Thomas I., Peltz S.A., Sullivan B.C., Wolf A.H., Cytyn A.S. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatitis (LABD). *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, May, 34(5 Pt 2), 890-891.
163. Wiadrowski T.P., Reid C.M. Drug-induced linear IgA bullous disease following antibiotics. *Australas. J. Dermatol.*, 2001, Aug, 42(3), 196-199.
164. Baden L.A., Apovian C., Imber M.J., Dover J.S. Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatitis. *Arch. Dermatol.*, 1988, 124, 1186-1188.
165. Forrence E.A., Goldman M.P. Vancomycin-associated exfoliative dermatitis. *DICP Ann. Pharmacother.*, 1990, 24, 369-371.

166. Neal D., Morton R., Bailie G.R., Waldek S. Exfoliative reaction to vancomycin [letter]. Br. Med. J., 1988, 296, 137
167. Alexander I.I., Greenberger P.A. Vancomycin-induced Stevens-Johnson syndrome. Allergy. Asthma. Proc., 1996, 17, 75-78.
168. Laurencin C.T., Horan R.F., Senatus P.B., Wheeler C.B., Lipson S.J. Stevens-Johnson type reaction with vancomycin treatment. Ann. Pharmacoter. 1992, 26, 1520-1521.
169. Gunfeld M.B., Reddy P.V., Morse G.D. Vancomycin-associated exfoliative dermatitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Drug. Intell. Clin. Pharmacother. 1988, 22, 881-882.
170. Carpenter S. Berg D. Sidhu-Malik N. Hall RP 3rd. Rico MJ. Vancomycin-associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. J. Amer. Acad. Dermatol., 1992 Jan, 26(1), 45-48.
171. Mofid M.Z., Costarangos C., Bernstein B., Wong L., Munster A., Nousari H.C. Drug-induced linear immunoglobulin A bullous disease. J. Burn. Care. Rehabil., 2000, May-Jun, 21(3), 246-247.
172. Palmer R.A., Ogg G., Allen J., Banerjee A., Ryatt K.S., Ratnavar R., Wojnarowska F. Vancomycin-induced linear IgA disease with autoantibodies to BP 180 and LAD 285. Brit. J. Dermatol., 2001, 145, №5, 816-820.
173. Piketty C., Meeus F., Nochy D., Poux J.M., Jacquot C., Bariety J. Linear IgA dermatosis related to vancomycin. Brit. J. Dermatol., 1994 Jan, 130(1), 130-131.
174. Kuechle M.K., Siegemair E., Maynard B., Gibson L.E., Leiferman K.M., Peters M.S. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. J. Am. Acad. Dermatol., 1994 Feb, 30(2 Pt 1), 187-192.
175. Muncaster A., Lewis H.M. Linear IgA disease in a patient with Castleman's disease. Clin. Exp. Dermatol., 2002, Jan, 27(1), 24-26.
176. Cathrin K. et al. Linear IgA bullous dermatosis induced by atorvastatin. J. Am. Acad. Dermatol., 2001, 44, 689-692.
177. Richard W. Plunkett, Stephen E. Chiarelli, Ernst H. Beutner. Linear IgA bullous dermatosis in one of two piroxicam-induced eruptions: A distinct direct immunofluorescence trend revealed by the literature. J. Am. Acad. Dermatol., 2001, 45, 691-696.
178. Chan L.S., Regezi J.A., Cooper K.D. Oral manifestations of linear IgA disease., J. Am. Acad. Dermatol., 1990, Feb, 22(2 Pt 2), 362-365.
179. Weng M.W., Qiu B.S., Kang K.F. An analysis of 24 patients with IgA deposition at the BMZ. J. Dermatol., 1993, May, 20(5), 276-278.
180. Georgi M., Scheckenbach C., Kromminga A., Parischt K., Messer G., Brocker E.B., Zillikens D. Mapping of epitopes on the BP180 ectodomain targeted by IgA and IgG autoantibodies in patients with the lamina lucida-type of linear IgA disease. Arch. Dermatol. Res., 2001, Mar, 293(3), 109-114.
181. Lin M.S., Fu C.L., Olague-Marchan M., Hacker M.K., Zillikens D., Giudice G.J., Fairley J.A. Autoimmune responses in patients with linear IgA bullous dermatosis: both autoantibodies and T lymphocytes recognize the NC16A domain of the BP180 molecule. Clin. Immunol. 2002, Mar, 102(3), 310-319.
182. Leonard J.N., Haffenden G.P., Ring N.P., McMinn R.M., Sidgwick A., Mowbray J.F., Unsworth D.J., Holborow E.J., Blenkinsopp W.K., Swain A.F., Fry L. Linear IgA disease in adults. Br. J. Dermatol., 1982, Sep, 107(3), 301-316.
183. Mutasim D.F., Cummings M.P. Linear IgA disease with clinical and immunopathological features of epidermolysis bullosa acquisita. Pediatr. Dermatol., 1997, Jul-Aug, 14(4), 303-306.
184. Neugebauer B.I., Negron G., Pelton S., Plunkett R.W., Beutner E.H., Magnussen R. Bullous skin disease: an unusual allergic reaction to vancomycin. Am. J. Med. Science, 2002, May, 323(5), 273-278.
185. Страчунский Л.С., Рафальский В.В. Аллергические реакции на антибиотики. Тер.архив., 2000, т.72, №10, 36-43.
186. Федорович С.В. Лекарственная аллергия в клинической практике, Минск, 1991, 30-33.
187. Хаитов Р.М., Иенатьева Г.А., Сидорович Г.И. Иммунология, Изд. «Медицина», 2000.
188. Schlienger R.G., Shapiro L.E., Shear N.H. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. Epilepsia, 1998, 39, S22-S26.
189. Myers M.W., Jick H. Hospitalization for serious blood and skin disorders following co-trimoxazole. Br. J. Clin. Pharmacol., 1997, Jun, 43(6), 649-651.
190. Roujeau J.C., Kelly J.P., Naldi L. et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N. Engl. J. Med., 1995, 333, 1600-1607.
191. Smith K.J., Skelton H.G., Yeager J., Ledsky R., Ng T.H., Wagner K.F. Increased drug reactions in HIV-1-positive patients: a possible explanation based on patterns of immune dysregulation seen in HIV-1 disease. The Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR), Clin. Exp. Dermatol., 1997, May, 22(3):118-123.
192. Lloyd E., King. Adverse Drug Reactions and Dermatologist. The Symposium «Drug Actions, Interactions, Reactions», Canada, Toronto, 2000
193. Santaengenia S., Pedro Botet M.L.O., Sabat M., Sopena N., Sadria M. Stevens-Johnson syndrome associated with vancomycin. Revista Espanola de Quimioterapia, 2000, Dec, 13(4), 425-426.
194. Delbaldo C., Chen M., Friedl A., Prins C., Desmeules J., Saurat J.H., Woodley D.T., Borradori L. Sdrug-induced epidermolysis bullosa acquisita with antibodies to type VII collagen J.Am.Acad.Dermatol., 2002, May, 46(5 Suppl), 161-164.
195. Thstrup-Pedersen K., Hainau B., Al'Eisa A., Al'Fadley A., Hamadah I. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with c eftazidime and v ancomycin therapy: a report of two cases. Acta Dermatovenerol., 2000, Jul-Aug, 80(4), 316-317.
196. Chan-Tack K. Toxic epidermal necrolysis secondary to vancomycin. Missouri Medicine, 2000, 97(4), 131-132
197. Косорукова И.М. Токсикоидермия, Русский медицинский журнал, 1999, № 14(96), 652-657.
198. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M., Roujeau J.C., Revuz J., Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J. Invest. Dermatol., 2000, Aug, 115(2), 149-153.
199. Brand R., Rohr J.B. Toxic epidermal necrolysis in Western Australia. Australas. J. Dermatol., 2000, Feb, 41(1), 31-33.
200. Egan C.A., Grant W.J., Morris S.E., Saffle J.R., Zone J.J. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. J.Am.Acad.Dermatol., 1999, Mar, 40(3), 458-461.
201. Engelhardt S.L., Schurr M.J., Helgeson R.B. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. J. Burn. Care. Rehabil., 1997, Nov-Dec, 18(6), 520-524.
202. Kathy G., Supple. Toxic epidermal Necrolysis: a critical care challenge. BMJ, 1998, 316, 1295-1298.
203. Murphy J.T., Purdue G.F., Hunt J.L. Toxic epidermal necrolysis. J. Burn. Care Rehabil., 1997, Sep-Oct, 18(5), 417-420.
204. Wolkenstein P., Revuz J. Toxic epidermal necrolysis, Dermatol. Clin., 2000, Jul, 18(3), 485-495.
205. Yamada H., Takamori K., Yaguchi H., Ogawa H. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis. Ther. Apher., 1998, May, 2(2), 153-156.
206. Джеймс Е., Фитцпатрик, Джон Л.Элин. Секреты дерматологии, Москва, Санкт-Петербург, 1999 г.
207. Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N. Engl. J. Med., 1994, 331, 1272-1285.
208. Guillaume J.C., Roujeau J.C., Revuz J. et al. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis. Arch. Dermatol., 1987, 123, 1166-1170.
209. Halevi A., Ben-Amiati D., Gary B.Z. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. Ann.Pharmacother., 2000, Jan, 34(1), 32-34.
210. Knowles S., Shapiro L., Shear N.H. Serious dermatologic reactions in children. Curr.Opin.Pediatr., 1997, Aug, 9(4), 388-395.
211. Shear N.H., Del Rosso J.Q., Phillips E., Sullivan J.R., Wolverton S.E. Drug Actions, Interactions, Reactions. Program of the American Academy of Dermatology, Academy 2000; August 5, 2000; Nashville, Tennessee.
212. Lebagry F., Wolkenstein P., Gisselbrecht M., Lange F., Fleury-Feith J., Delclaux C., Roupie E., Revuz J., Roujeau J.C. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. Intensive Care Med., 1997, Dec, 23(12), 1237-1244.
213. Yang C.H., Yang L.J., Jiang T.H., Chan H.L. Toxic epidermal necrolysis following combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole. Int. J. Dermatol., 2000, Aug, 39(8), 621-623.
214. Van der Ven AJAM, Koopmans P.P., Vree T.B. et al. Adverse reactions to co-trimethoxazole in HIV infection. Lancet, 1991, 338, 431-433.
215. Stone N., Sheerin S., Burge S. Toxic epidermal necrolysis and graft vs. host disease: a clinical spectrum but a diagnostic dilemma. Clin.Exp.Dermatol., 1999, Jul, 24(4), 260-262.
216. Primka E.J., Camisa C. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with psoriasis. J. Am.Acad.Dermatol., 1997, May, 36(5 Pt 2), 815-818.
217. Artymowicz R.J., Childs A.L., Paolini L. Phenolphthalein-induced toxic epidermal necrolysis. Ann. Pharmacother., 1997, Oct, 31(10), 1157-1159.
218. Winfred R.I., Nanda S., Horvath G., Elnicki M. Captopril-induced toxic epidermal necrolysis and agranulocytosis successfully treated with granulocyte colony-stimulating factor. South. Med.J., 1999, Sep, 92(9), 918-920.
219. Kobayashi M., Yamamoto O., Yasuda H., Asahi M. A case of toxic epidermal necrolysis-type drug eruption induced by oral lysozyme chloride. J. Dermatol., 2000, Jun, 27(6), 401-404.
220. Claessens N., Delbeke L., Lambert J., Matthieu L., Lafaire C., Van Marek E. Toxic epidermal necrolysis associated with treatment for preterm labor. Dermatology, 1998, 196(4), 461-462.
221. Hsu S.I. Biopsy-proved acute tubulointerstitial nephritis and toxic epidermal necrolysis associated with vancomycin. Pharmacother., 2001, Oct, 21(10), 1233-1239.
222. Rowell N.R., Goodfield M.J.D. The connective tissue diseases (Eds. Rook A., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G., Champion R.H., Burton J.L.) Textbook of Dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1992, 2163-2294.
223. Lever F., Schaumburg G. Eruptions due to drugs. Histopathology of the skin. Philadelphia: Lippincott 1990, 284-297.
224. Breathnach S.M. Drug reactions. (Eds. Rook A., Wilkinson D.S., Ebling F.J.G., Champion R.H., Burton J.L.) Textbook of Dermatology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992, 2961-3035.
225. Rawlinson W.D., George CR. Vancomycin-induced vasculitis. Med. J. Australia, 1987, Nov 2, 147(9), 470.
226. Clayton M.D., Capaldo R.A. Vancomycin allergy presenting as fever of unknown origin. Arch. Intern. Med., 149, 1425-1426, 1989
227. Johnson J.R., Burke M.S., Mahowald M.L., Yterberg S.R. Life-threatening reaction to vancomycin given for noninfective fever. The annals of Pharmacotherapy, vol. 33, 10, 1043-1045.
228. Mackowiak P.A. Southwestern internal medicine conference. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. Am. J. Med. Sci., 1987, 294(4), 275-286.
229. Geraci J., Nichols D.R., Wellman W.E. Vancomycin in serious staphylococcal infections. Arch. Intern. Med., 1962, 109, 507-515.
230. Johnson D.H., Cunha B.A. Drug fever. Infect Dis Clin. North. Am., 1996, 10, 85-91.
231. Tabur P.A. Drug-induced fever. Drug. Intell. Clin. Pharm., 1986, 20, 413-420.
232. Williams L., Domen R.E. Vancomycin-induced red cell aggregation. Transfusion, 1989 Jan, 29(1), 23-26.
233. Smith T.A., Bailie G.R., Eisele G. Chemical peritonitis associated with intraperitoneal vancomycin. DICP, 1991 Jun, 25(6), 602-603.
234. Charney D.I., Gouge S.F. Chemical peritonitis secondary to intraperitoneal vancomycin. Amer. J. Kidney Dis., 1991 Jan, 17(1), 76-79.
235. Shimada K. Recent Findings based on the results of the post-marketing surveillance of vancomycin hydrochloride for intravenous infusion. Japan. J. Antibiotics, 2003, Aug, 56(4), 259-271.