

# Антибактериальная терапия инфекций, вызванных оксациллиноустойчивыми стафилококками и энтерококками. Роль гликопептидов и линезолида (обзор литературы)

**И. А. Гучев**

Терапевтическое отделение военного госпиталя МО РФ, г. Смоленск

Антибактериальная терапия (АТ) инфекционной патологии, даже при наличии доступа к широкому спектру антибактериальных препаратов (АП), в ряде случаев оказывается неэффективной. Игнорирование фармакокинетических (ФК) и фармакодинамических (ФД) особенностей препарата, нежелательные реакции (НР) и распространение устойчивых микроорганизмов лежат в основе ошибок химиотерапии.

Приведенное ниже клиническое наблюдение показывает, как неудачно выбранный с ФК точки зрения, препарат оказывается неэффективным, несмотря на адекватную ФД (активность против вызвавших инфекцию микроорганизмов) [34].

Пациент 28 лет поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) через 3 суток после первичной хирургической обработки колотой раны грудной клетки. Поводом для госпитализации послужило развитие пневмонии, контралатерального ателектаза доли лёгкого, сепсиса и респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ). Назначена АТ тейкопланином и имипенемом. Из крови и бронхиального аспирата выделен *Staphylococcus aureus*, устойчивый к оксациллину (ORSA) и чувствительный к гликопептидам. Эмпирическая АТ и искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) продолжались в течение 18 сут. На этом фоне отмечено незначительное улучшение состояния, но сохранялась гипертермия, инфильтрация, гипоксемия и лейкоцитоз. При бактериологическом исследовании выделены чувствительный к гликопептидам ORSA и множественно-устойчивая *Pseudomonas aeruginosa*. Произведена коррекция АТ, назначен ванкомицин с колистином. Через 9 сут, на фоне сохраняющихся признаков инфекции, определена персистенция ORSA и исчезновение *P. aeruginosa*. После исключения других причин лихорадки, выдвинута гипотеза о связи неэффективности АТ с плохим проникновением гликопептидов в лёгочную ткань. Пациент переведен на хинупристин/дальфопристан и вскоре наступило выздоровление.

Данный пример демонстрирует необходимость осознанного применения АП. Очевидно, что, выбирая препарат, врач должен исходить не только из заявленного

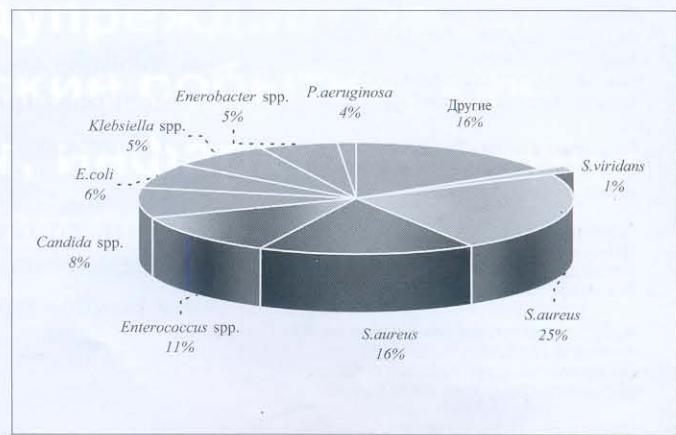
спектра его активности и предполагаемой этиологии заболевания. Без учёта ФК и ФД параметров, их сопоставления с имеющимся очагом инфекции терапия часто обречена на неудачу.

## Этиология нозокомиальных инфекций

Грамположительные микроорганизмы являются ключевыми возбудителями нозокомиальной инфекции (НИ). По данным Национальной системы США по мониторингу НИ (National Nosocomial Infections Surveillance System), с 1992 по 2003 г. стафилококки ведущие возбудители пневмонии, катетер-ассоциированных инфекций (КАИ) и поверхностных инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) [20]. На долю коагулазоотрицательных стафилококков (КОС), *S. aureus* и *Enterococcus* spp. приходится 50-60% случаев нозокомиальной бактериемии (рис. 1) [35, 62, 112].

**Нозокомиальная пневмония.** Этиологическая структура нозокомиальной пневмонии (НП) преимущественно представлена грамположительными и грамотрицательными аэробами. Из первых особое значение при ранней, развившейся в первые 5-7 суток пребывания в стационаре НП, имеют *Streptococcus pneumoniae* и чувствительные к оксациллину (метициллину)

Рис. 1  
Этиология нозокомиальных бактериемических инфекций в США [35]



*S. aureus* (OSSA). В более поздние сроки увеличивается вероятность инфекций, вызванных госпитальными штаммами *S. aureus*, часто устойчивыми к оксациллину. ORSA - частый возбудитель НП у лиц, находящихся более недели на ИВЛ (НП<sub>ивл</sub>) или/и получающих антибактериальную терапию [7, 29, 59, 95].

**Инфекции кожи и мягких тканей, поверхностные инфекции области хирургического вмешательства, остеомиелит.** Микрофлора ран практически всегда представляет ассоциацию микроорганизмов. Наиболее характерными возбудителями инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) и ИОХВ, ассоциированных с кожными покровами являются: *S. aureus* (39,9%), КОС (4,2%) и грамотрицательные бактерии [67]. Вероятность участия в инфекционном процессе кишечной микрофлоры (*Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp.) увеличивается при поражениях, локализованных в области таза, промежности, нижней половины живота и ягодиц. Важную роль при длительно существующих трофических язвах, например у больных с сахарным диабетом, играют энтерококки, *S. aureus* и *P. aeruginosa*, причём наличие последнего определяет наиболее неблагоприятный прогноз [121].

Подобный этиологический пейзаж наблюдается при остеомиелите, где ключевыми возбудителями являются MSSA (52%), ORSA (2%), КОС (14%) и *Pseudomonas aeruginosa* (4,4%). Основное, с точки зрения терапии, значение имеет синегнойная инфекция, с которой связано наибольшее количество рецидивов и ампутаций [130].

**Ожоговые раны.** Источником первичной контаминации ожоговой раны считают микрофлору желудочно-кишечного тракта, которая меняется в течение нескольких суток после поступления пациента в стационар и кожной аутофлоры [68, 143]. Основными возбудителями инфекционных осложнений термической травмы являются стафилококки: КОС и *S. aureus*, на долю которых приходится до половины и более случаев инфицирования. Вторым по частоте возбудителем является *P. aeruginosa* [71, 80]. Грамположительная флора преобладает в первые сутки после травмы, однако через 5-6 дней отмечается усиленная контаминация ран грамотрицательными бактериями [91].

**Катетер-ассоциированные инфекции.** Из всех бактериемических инфекций, развившихся в стационаре, до трети эпизодов приходится на долю КАИ [107]. Вскоре после установки катетера, на его внутренней поверхности формируются биоплёнки грамположительных бактерий, в основном КОС, *S. aureus* и энтерококков (*Enterococcus faecalis* и *E. faecium*), которые и являются основными возбудителями инфекции [17, 40, 42, 110, 112]. Следует отметить, что формирование биоплёнок осложняет проведение АТ и, в случае невозможности удаления катетера (клапана, имплантата), требует удлинения сроков лечения.

**Сепсис.** Существующее понятие о сепсисе предполагает его наличие при любом инфекционном заболевании, течение которого характеризуется как тяжёлое. Возбудителями являются бактерии и грибы, однако >95% приходится на долю первых. Роль грибов возрастает у лиц с глубокой иммунодепрессией. Хотя в подавляющем числе случаев бактериемия при сепсисе является мономикробной, в 6-21% случаев, главным образом, у лиц с тяжёлой сопутствующей патологией, выделяется более 1 микроорганизма (табл. 1).

Данные Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) свидетельствуют, что с 1979 по 1987 гг. основными возбудителями сепсиса являлись грамотрицательные бактерии. В последующем, благодаря применению эффективных средств лечения грамотрицательных инфекций стало очевидным преобладание грамположительных микроорганизмов [98].

В настоящее время среди лидирующих возбудителей высок удельный вес *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*. Наибольшее значение они имеют у лиц пожилого возраста, чаще при пневмонии и урогенитальных инфекциях [88].

Грамположительные микроорганизмы преобладают у лиц молодого возраста, а также при КАИ, эндокардите, абдоминальном сепсисе у лиц, находящихся на перitoneальном дialisе, а также у пациентов с нейтропенией и реципиентов костного мозга, почек и печени. О ведущей роли грамположительных возбудителей при нейтропении свидетельствуют отечественные данные. Из 105 выделенных в клинике НИИ гематоло-

Таблица 1

Этиология сепсиса в зависимости от локализации очага инфекции

Локализация первичного очага	Вероятные патогенные микроорганизмы
Ангиогенные инфекции	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Candida</i> spp.
Средостение	Enterobacteriaceae, анаэробы
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	Enterobacteriaceae ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> ), <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , редко <i>P. aeruginosa</i>
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., Enterobacteriaceae (чаще <i>K. pneumoniae</i> ), <i>S. aureus</i>
Брюшная полость	Enterobacteriaceae ( <i>E. coli</i> ), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i>
Инфекции мочевыводящих путей	Enterobacteriaceae ( <i>E. coli</i> ), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida albicans</i>
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , КОС ( <i>S. pyogenes</i> ), Enterobacteriaceae, <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>

гии и трансфузиологии МЗ и СЗ РФ штаммов, грамположительные микроорганизмы составили 81,9% (от 75 до 86,6% в разные годы): *S. epidermidis* — 59,3%, *S. aureus* — 16,3% (25% ORSA), *E. faecalis* — 8,1% случаев, *S. pneumoniae* — 4,7% [5]. Аналогичная ситуация наблюдается и в других центрах. По данным гематологического научного центра РАМН этиологическая структура бактериальных инфекций на 74-77% представлена грамположительными бактериями. Из них, на долю КОС приходится 62-66% (в том числе из них 40—55% оксациллиноустойчивый *S. epidermidis* (ORSE)) [2].

Серьёзную проблему при проведении иммуносупрессивной терапии (онкология, трансплантология) представляют инфекционные осложнения, вызванные группой зеленящих стрептококков. Выявленные факторы риска: глубокая нейтропения, применение высоких доз цитозина арабинозида, оральный мукозит, профилактика триметопримом/сульфаметоксазолом или фторхинолоном, использование антацидов и блокаторов Н<sub>2</sub>-рецепторов [36, 131], при наличии быстро прогрессирующего, сопровождающегося РДСВ или почечной недостаточностью инфекционного осложнения, требуют исключения данной инфекции, так как с ней связано наибольшее количество летальных исходов при неадекватной АТ [56].

#### Устойчивость к антибактериальным препаратам

Несмотря на наличие в арсенале врачей большого количества АП, лечение НИ часто затруднено. Это, в первую очередь, связано с широким распространением резистентных микроорганизмов. Одной из проблем является распространение стафилококков, устойчивых к оксациллину. Данный механизм резистентности опосредован синтезом дополнительного пенициллинсвязывающего белка (ПСБ) 2а, кодируемого геном *mecA*, который входит в состав подвижного генетического элемента (*staphylococcal cassette chromosome mec*) SCC *mec*. В непосредственной близости располагаются гены, детерминирующие устойчивость к макролидам (*ermA*) и аминогликозидам (например, *aadD*), что определяет высокую вероятность ассоциированной устойчивости [1, 101].

Впервые ORSA был выделен в 1961 г. [60]. Его распространение произошло относительно быстро. Так, в ОРИТ Великобритании частота ORSA инфекций с 1993 по 2000 гг. увеличилась с 1 до 42% [84, 107]. На настоящий момент высокий уровень инфекций, ассоциированных с ORSA, отмечается во всех странах, составляя от числа нозокомиальных стафилококковых инфекций 51% в США и 70% в Японии [9, 17]. В Российской Федерации опубликованы результаты двух многоцентровых исследований, выполненных в 1995-1996 гг. в 10 стационарах Москвы и Санкт-Петербурга [4] и в 2000-2001 гг. в 17 стационарах 14 городов России [1]. Частота выделения ORSA в первом случае составила 0-40% (в среднем 9,5%),

во втором от 0 до 89,5% (в среднем 33,5%). Максимальная вероятность ORSA инфекции наблюдалась в ожоговых (78%), травматологических (42%), онкогематологических отделениях и в ОРИТ (55%). Частота ORSA в общехирургических и терапевтических отделениях составила 11% и 8% соответственно [1, 5].

Ещё чаще устойчивость к оксациллину определяется у КОС, в частности *S. epidermidis*. Поскольку основными факторами риска ORSE является длительность пребывания в стационаре более 3 сут, проведение АТ, наличие злокачественного новообразования и ятрогенная иммуносупрессия, вполне предсказуема и вероятность резистентности в различных условиях [17, 69, 145]. Так, при КАИ в ОРИТ и других отделениях крупных стационаров, частота ORSE превышает 70% и 64% соответственно. Но и подтверждённая чувствительность не всегда должна восприниматься однозначно. Инфекция может быть обусловлена несколькими клонами *S. epidermidis*, имеющими различный уровень минимальной подавляющей концентрации (МПК) [120, 134]. Распространённость ORSE и феномен гетерогенности поднимают логичный вопрос о целесообразности применения при тяжёлой стафилококковой инфекции АП, не активных против ORSE [120].

В течение многих лет основными препаратами, применяемыми при ORSA/ORSE инфекциях, были гликопептиды. Расширение показаний к их применению, использование в животноводстве, наряду с ростом потребления цефалоспоринов, привело, в середине 80 годов, к распространению ванкомициноустойчивых энтерококков (VRE<sup>1</sup>) [76, 132].

Роль VRE наиболее актуальна у пациентов с иммунодефицитом [47, 61, 82]. Развитие инфекции характерно для пациентов носителей VRE, страдающих лейкемией, гематосаркомой, а также реципиентов костного мозга. При глубокой нейтропении переход носительства в инфекцию наблюдается с частотой до 24% и более [47, 61]. По данным одного из исследований, частота генерализованной VRE инфекции у реципиентов аллогенных стволовых гемопоэтических клеток составила 4,3% (12/281). К 73 суткам все пациенты погибли, хотя смертельные исходы, по мнению авторов, вряд ли связаны с VRE [11].

В настоящее время влияние VRE на эпидемиологию НИ в России не доказано. Однако говорить об особой, отличной от других стран динамике эпидемического процесса вряд ли правомерно. Отрицательное влияние на эпидемиологическую ситуацию оказывает распространённость в России энтерококков со сниженной чувствительностью к ампициллину (66,1% — у *E. faecium* и 7% — у *E. faecalis*) и гентамицину (69,5% у — *E. faecium* и 44,7% — у *E. faecalis*) [32]. На этом фоне приме-

<sup>1</sup> Устойчивость к ванкомицину преимущественно распространена среди *Enterococcus faecium* (95% в США). *E. casseliflavus/flavescens* и *E. gallinarum* характеризуется природной устойчивостью к ванкомицину, но крайне редко могут рассматриваться как истинные возбудители инфекции

нение традиционной антиэнтерококковой комбинации становится небезопасным, стимулируя назначение ванкомицина или комбинации цефалоспоринов с аминопенициллином. В ходе подобной терапии можно ожидать селекции VRE у носителей [50] и последующей генерализации инфекции [47, 61].

В отличие от энтерококков, устойчивость к гликопептидам среди стафилококков долгое время не обнаруживали. Впервые данный феномен был описан у КОС [122] и в настоящее время широко представлен среди *S. haemolyticus*, в меньшей степени — *S. epidermidis* (VRSE) [117, 118, 136]. В последнее время мы становимся свидетелями распространения устойчивости к ванкомицину среди *S. aureus*. Возможность передачи плазмиды, кодирующей детерминант устойчивости от энтерококков стафилококкам, была доказана в эксперименте [96]. В 2002 г. с небольшим интервалом появились два сообщения о выделении клинических штаммов *S. aureus* с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину (VRSA). Всего же до марта 2005 г. сообщено о 4 случаях VRSA инфекции. В 3 случаях обнаружен характерный для VRE ген *vanA* [19, 18, 23], 4-й случай подробно не описан.

На практике чаще приходится иметь дело с умеренно устойчивыми *S. aureus* (VISA — vancomycin intermediate *S. aureus*). В данном случае снижение чувствительности к ванкомицину, вероятно, обусловлено активацией синтеза пептидогликана. Клеточная стенка у рассматриваемых штаммов (МПК<sub>VAN</sub> методом микроразведений 8–16 мкг/мл, Е-тест ≥ 6 мкг/мл) утолщена, что затрудняет проникновение препарата к чувствительной мишени [48, 54, 94]. В настоящее время инфекции, вызванные VISA, встречаются редко. В США с 1997 по 2001 гг. выявлено 8 клинических случаев VISA инфекции, в большинстве случаев у пациентов, инфицированных ORSA и длительное время получавших ванкомицин [23, 41], 1 случай подтверждён в Великобритании [108]. Отсутствие достаточного клинического материала не позволяет убедительно говорить об отрицательном влиянии умеренной устойчивости на результаты лечения. Но результаты эксперимента на модели гематогенной лёгочной VISA инфекции, воспроизведённой на иммунодефицитных мышах, показали, что эффективность ванкомицина и тейкопланина не отличалась от таковой плацебо. В тоже время, благоприятный прогноз при лечении линезолидом достиг 85%, превысив 40–45% выживаемость в группах сравнения [144].

Не совсем ясную, с клинической точки зрения, проблему представляют штаммы *S. aureus*, характеризующиеся вариабельной МПК. Впервые о подобной особенности микроорганизма было сообщено в 1996 г. [54], хотя 2 штамма идентифицированы в коллекции 1987–1989 гг. [114]. Анализируя<sup>2</sup> причину неэффективности ванкомицина при послеоперационной пневмонии японские исследователи установили, что из штамма ORSA с частотой 10<sup>-6</sup> выделялись субклоны, культивируемые на обогащенной питательной среде с содержанием 8 мг/мл ван-

комицина [54]. В ходе серийных пассажей hVISA в среде, содержащей различные концентрации ванкомицина, отмечалась селекция субпопуляций с характерной для VISA МПК. Это предполагает возможность селекции VISA *in vivo* у пациентов, получающих ванкомицин [52].

Внедрение популяционного анализа (метод идентификации гетерорезистентных клонов *S. aureus* — hVISA) позволило установить их наличие во Франции (13/48 штаммов hVISA, выделенных от пациентов после пересадки печени, лечение ванкомицином эффективно) [13], Японии [52] и других странах, в том числе Восточной Европы [104]. В ряде случаев показано их отрицательное влияние на результаты лечения [10, 24, 53, 54, 63, 137]. Так, в группе пациентов с hVISA бактериемией летальность на 34% (44% vs. 10%) превышала показатель контрольной группы [24]. Крайне низкой эффективностью характеризовалось лечение hVISA инфекций костей и суставов. В этой группе неэффективность ванкомицина составила 86% (12/14). В тоже время лечение ORSA инфекции, при отсутствии hVISA, оказалось неэффективным только в 20% (1/5) случаев. Отметим, что ценность представленных результатов не ясна, так как 12 из 14 пациентов, терапия у которых расценивалась как неэффективная, имели имплантированные конструкции. Единственный случай неэффективности в группе сравнения также отмечался у пациента с установленным имплантатом. При его отсутствии, в 4 случаях, терапия являлась эффективной [10]. Эти факты, наряду с отсутствием унифицированной методики идентификации hVISA, осложняют оценку влияния гетерорезистентных штаммов на результаты АТ гликопептидами [85].

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

"Для чрезвычайной болезни - чрезвычайные средства"<sup>3</sup>

"Лучше пользоваться лекарствами в начале заболевания, нежели в последний момент"<sup>4</sup>

### Своевременность и адекватность АТ

Выбор режима АТ определяется тяжестью процесса, локализацией источника инфекции и условиями её возникновения (внебольничная или госпитальная, на фоне или в первые месяцы после проведения АТ). С практической точки зрения мы рассматриваем 2 возможных варианта АТ. С одной стороны это назначение АП узкого спектра действия, к которым чувствительно большинство приобретенных во внебольничных условиях

<sup>2</sup> Используется метод популяционного анализа. Среды с содержанием 4–6 мкг/мл ванкомицина или 5 мкг/мл тейкопланина, или Е-тесты [27, 52, 53, 127]

<sup>3</sup> Гиппократ (Энциклопедия мысли. Кн. 2.-СПб.: Респекс, 2000. 592 с.)

<sup>4</sup> Публий Сир (там же)

возбудителей. Иной подход используется при инфекции, вызванной возможно антибиотикоустойчивыми возбудителями. Так как неудача АТ и каждая дальнейшая замена препарата ухудшают прогноз, требуется применение АП, перекрывающих спектр наиболее вероятных возбудителей (категория доказательности D) [33].

Вывод о необходимости раннего начала соответствующей предполагаемому возбудителю АТ находит подтверждение во многих исследованиях. При ретроспективной оценке влияния неадекватной АТ на выживаемость 707 пациентов ОРИТ с сепсисом различного происхождения и этиологии, была установлена чёткая связь между адекватностью ранней АТ и исходами (рис. 2) [138].

Преимущества адекватной АТ подтверждены в рамках исследования MONARCS (моноклональный анти faktor некроза опухоли при сепсисе) [89]. Летальность в группе неадекватной и адекватной АТ составила 43 и 33% ( $P<0,001$ ) соответственно. Наибольший положительный эффект отмечался у пациентов, инфицированных грамположительными бактериями, *Escherichia coli*, а также при наличии септического шока. В этих случаях абсолютное снижение летальности достигло 5% (с 22 до 17%). В то же время, АТ оказывала менее выраженный положительный эффект при синегнойной инфекции, что объясняется недостаточным числом участников исследования. Положительная динамика прослеживалась и в подгруппе, не получающей исследуемый препарат. Здесь летальность при раннем назначении адекватной АТ снизилась на 38% (отношение рисков (ОР) = 1,4).

Показано, что при ошибке в выборе АП (чаще при неизвестном источнике сепсиса), отмечается значительное повышение летальности (ОШ = 4,1) [133, 146]. По данным *J. Valles и соавт.*, выживаемость пациентов с септическим шоком, получающих неадекватную АТ, не превышала 20% [133]. Подобная картина прослеживается и в проспективном исследовании *L. Leibovici*. Подтвердив положительную роль адекватной стартовой АТ при септическом шоке (снижение летальности с 84,7 до 74,9%) [77] или при его отсутствии (34 и 20%), авторы наблюдали и более ранние сроки разрешения процесса [78]. Это соответствует результатам, полученным *G. Behrendt* (летальность пациентов с сепсисом 15,8 vs. 28,7%) [12] и *S. Harbarth c соавт.* [49]. В последнем случае при неадекватном режиме АТ выявлено повышение летальности при тяжёлом сепсисе и в раннюю фазу септического шока с 24% (168/693) до 39% (82/211) (отношение шансов 1,8; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,2 до 2,6).

В большинстве случаев была выявлена устойчивая связь между определенными возбудителями и исходом септического шока. Наибольшее число случаев неадекватной АТ и летальных исходов наблюдается при синегнойной инфекции [98].

Представления о связи адекватности АТ и летальностью при грамположительной инфекции не столь однозначны, хотя большинство исследователей указы-

Рис. 2

Влияние неадекватной антибактериальной терапии на летальность при сепсисе



вают на улучшение прогноза при проведении адекватной терапии [28, 45, 89]. При анализе более 10 тыс. случаев НИ в 1417 ОРИТ оказалось, что летальность, связанная с ORSA, превышала таковую при инфекциях, вызванных OSSA (49-55% vs. 22-32%). Отмеченное в исследовании трёхкратное повышение летальности при ORSA НП было связано с ошибочным назначением препаратов, неактивных против данного микроорганизма, например беталактамов [58]. При сравнении затрат, связанных с лечением больных ангиогенными инфекциями, было показано, что лечение инфекций, вызванных резистентной флорой, увеличивает материальные затраты в 3 раза [6]. В процессе поиска аргументов за необходимость раннего начала адекватной АТ стафилококковой инфекции представляются интересными результаты работы *T. Lodise и соавт.* [86]. Показано, что лучшие показатели выживаемости при бактериемической *S. aureus* инфекции наблюдаются при начале адекватной АТ в первые 44,75 часа (рис. 3). При отсрочке введения препарата, что характерно для ORSA инфекции (42/48 случаев в отсроченной терапии), наблюдается резкое повышение летальности. К сожалению, коррекция АТ уже не влияет на ситуацию.

Помимо данных, поддерживающих теорию успеха при раннем начале адекватной АТ, следует напомнить и об альтернативной точке зрения. Так, отсутствие различий между своевременной или отсроченной на 2 суток адекватной АТ при ORSA бактериемии было продемонстрировано в небольшой по объёму ретроспективной работе *S-H. Kim и соавт.* [66]. Определённую роль в отсутствии различий авторы видят в том, что грамположительные инфекции не столь быстро ведут к развитию тяжёлого сепсиса и шока [39, 111]. Очевидно, что ранняя летальность связана с физиологическим феноменом "point of no return", наблюдаемому у пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией. В этом случае далеко зашедшие морфо-функциональные изменения несовместимы с жизнью, а реакция на АТ в первые 1-2 суток мало заметна [43].

В отличие от *S. aureus* инфекций, где большинство работ подтверждают положительное влияние ранней адекватной АТ на выживаемость и длительность лечения, необходимость целенаправленной терапии при энтерококковой инфекции не определена. То, что энтерококки ухудшают результаты АТ интраабдоминальных инфекций впервые было показано *R. Burnett и соавт.* [15]. По данным последующих исследований, летальность в случаях связанных и несвязанных с энтерококками составила 21 и 4% [123]. Важно, что замена антибактериального препарата, выполненная в соответствии с результатом интраоперационной микробиологической диагностики, не повлияла на течение процесса [126], а устойчивость *E. faecium* к ванкомицину ассоциировалась с ростом летальности при бактериемической инфекции (выживаемость в группе VSE — 59%, в группе VRE — 24% ( $P=0,009$ )) [129].

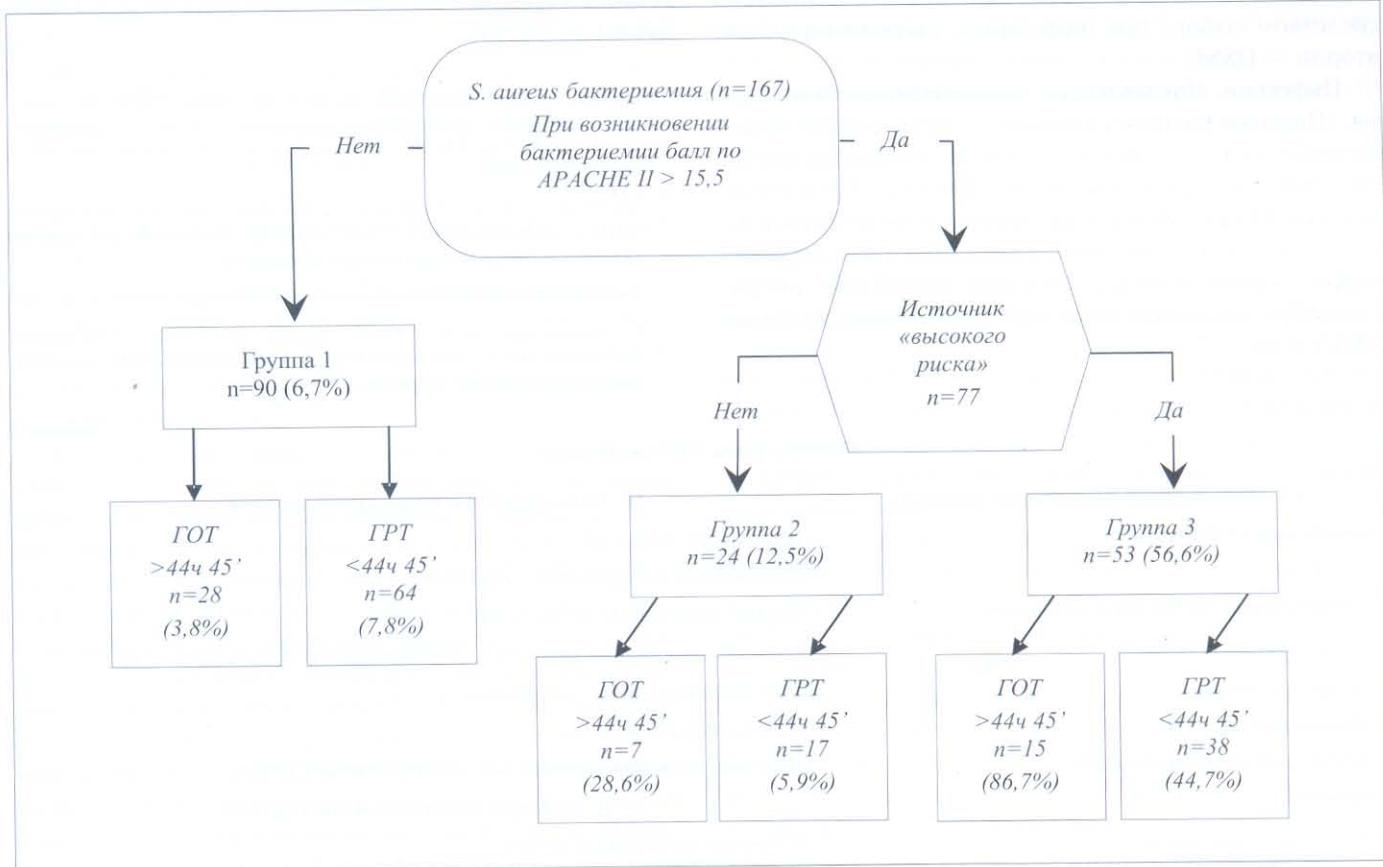
Приведенные данные подтверждают, что возрастающая с утяжелением состояния летальность требует раннего начала "дезакалиционного" режима терапии [8, 14, 55]. В первую очередь это касается лиц пожи-

лого возраста, часто имеющих сопутствующую патологию [33]. С современных позиций нельзя считать обоснованным постепенное наращивание интенсивности терапии тяжёлой инфекции за счёт расширения спектра применяемых АП. Подобная тактика (эскалационная терапия) рассматривается как приемлемая исключительно в случаях нетяжёлой инфекции, развившейся в эпидемиологически благоприятных условиях без предшествующей АТ цефалоспоринами III поколения и фторхинолонами, а также инфекции, подлежащей радикальной хирургической санации или длительно текущей, не угрожающей жизни пациента.

Поэтому, одно из правил АТ гласит: "максимально ранняя, начатая после выявления тяжёлого сепсиса или септического шока адекватная АТ снижает риск летального исхода, а фактор эффективности и безопасности пациента должен доминировать над фактором стоимости". В данном случае применение препаратов, перекрывающих весь спектр потенциальных возбудителей, проводится до получения данных бактериологического исследования, после чего возможна коррекция АТ. Внедрение генетических

Рис.3

Исходы стафилококковых бактериемических инфекций  
в зависимости от времени начала адекватной АТ и исходной тяжести состояния



ГОТ — группа отсроченной терапии (отсчёт от момента манифестации бактериемии), ГРТ — группа ранней терапии, % уровень ассоциированной с инфекцией летальности. Источник инфекции "высокого риска" сопровождается летальностью  $\geq 10\%$ : трофическая язва, ИКМТ, костно-суставной очаг, эндovаскулярный источник инфекции, инфекция центральной нервной системы, абдоминальная и лёгочная инфекция, криптогенная инфекция. Основная причина позднего начала адекватной АТ — ORSA (ОШ = 8,3; 95% ДИ 2,6 - 16,8), ХОБЛ (ОШ = 3; 95% ДИ 1,3 - 7,3) и возникновение *S. aureus* бактериемии вне ОРИТ (ОШ, 3,7; 95% ДИ 1,7 - 7,8)

и иммунологических экспресс-методов идентификации бактерий и маркеров их устойчивости позволит более рационально назначать лечение уже в ближайшем будущем.

### ВЫБОР ПРЕПАРАТА

**Инфекции, обусловленные чувствительными возбудителями.** Антибактериальная терапия грамположительной инфекции, развившейся в благоприятных условиях<sup>5</sup>, не представляет особых трудностей. Препаратами выбора являются беталактамы, устойчивые к действию пенициллиназ. При лечении стрептококковых инфекций в большинстве случаев сохраняется эффективность пенициллина, хотя в ряде случаев (нейтропения), несмотря на возможную чувствительность возбудителя, в качестве препаратов выбора для стартовой терапии выступают карбапенемы или цефалоспорин IV поколения.

Различий в клинической эффективности пенициллинаустойчивых и ингибиторозащищенных пенициллинов, а также цефалоспоринов при стафилококковой инфекции не описано. Однако, учитывая необходимость введения высоких (8-12 г/сут) доз оксациллина, предпочтение следует отдавать другим беталактамам, например цефазолину и амоксициллину/клавуланату. В частности, первый является средством выбора при инфекциях, вызванных OSSA, второй — OSSE.

**Инфекции, обусловленные устойчивыми возбудителями.** Широкое распространение резистентности ограничивает потенциальные возможности беталактамов. Наличие представленных в табл. 2 и 3 [33, 125 с модификацией] факторов риска, требует применения альтернативных средств. Это справедливо и для случаев внебольничного происхождения инфекции, когда в анамнезе выявляются факторы риска инфицирования ORSA [116].

Лечение грамположительных инфекций, вызванных устойчивыми к оксациллину стафилококками, до недавнего времени ограничивалось назначением ванкомицина или при нетяжелой инфекции триметоприма/сульфаметоксазола, часто в сочетании с рифампицином [87]. Применяемый у лиц без нарушения функции почек в дозе 30 мг/кг/сут<sup>6</sup> 1-2 раза в сутки, ванкомицин обеспечивает высокий уровень выздоровления при нетяжелой грамположительной<sup>7</sup>, в том числе устойчивой к оксациллину инфекции<sup>8</sup> [26]. В тоже время его эффективность при эндокардите [22, 79] и остеомиелите [130], вызванных OSSA, существенно ниже, чем беталактамов. Это связано с особенностями ФД препарата, в частности с более медленным бактерицидным эффектом [16] и низкой пенетрацией в ткани. Одним из примеров, демонстрирующих различия эффективности беталактама и ванкомицина при лечении бактериемической OSSA пневмонии, является исследование C. Gonzalez и соавт. [46], где летальность среди пациентов, получавших ванкомицин, составила 47%, а клоксациллин — 0%. Подтверждение низкой эффективности ванкомицина при OSSA инфекции получено в исследовании B. Kopp [72]. Не подлежит сомнению более высокая частота рецидивов при пролеченном ванкомицином стафилококковом остеомиелите (при сравнении с беталактамами отношение рисков — 2,5; 95% ДИ 1,1-5,7) [130].

<sup>5</sup> Низкая частота инфекций, вызванных ORSA, ORSE по данным локального мониторинга, отсутствие в анамнезе указаний на носительство ORSA, а также предшествующего лечения цефалоспоринами

<sup>6</sup> Метод постоянной инфузии обеспечивает высокие показатели плато концентрации (20-25 мкг/мл) [142], требуемые для лечения тяжелой OR стафилококковой инфекции

<sup>7</sup> Требуемая равновесная концентрация для OSSA инфекции — 5-10 мкг/мл

<sup>8</sup> Требуемая равновесная концентрация при ORSA эндокардите, остеомиелите, бактериемии, пневмонии >10 мкг/мл, предпочтительно 20-25 мкг/мл [79, 90]

Таблица 2

Факторы риска ORSA инфекции

IA. Относящиеся к состоянию пациента	IB. Относящиеся к проводимой терапии
Колонизация ORSA	Предшествующая АТ
Ожирение	Пребывание в стационаре ≥2 недель
Терминальные стадии болезней почек	Частые инвазивные процедуры
Цитостатическая терапия	Наличие сосудистых катетеров, особенно центральных
Сахарный диабет	Пребывание в домах длительного ухода
Спинальные больные	Длительная ИВЛ
Печёночная недостаточность	Нахождение в отделениях, контаминированных ORSA
Анергия	II. Факторы риска летального исхода
Открытые хронические раны	Источник инфекции в лёгких
	Неизвестный источник инфекции
	Шок
	Индекс по шкале APACHE III ≥60
	Возраст ≥65 лет

Таблица 3

## Факторы риска VRE инфекции

IA. Факторы риска VRE в отделении	IB. Индивидуальный факторы риска VRE
Широкое использование АТ	Предшествующее применение ванкомицина, антибактериальная полихимиотерапия, включающая цефалоспорины III поколения, антианаэробные препараты
Некачественная бактериальная диагностика и система оповещения	
Нераспознанное носительство	Длительная предшествующая терапия ванкомицином
Обсеменённость окружающей среды	Нахождение вблизи от контаминированного пациента
Неадекватная система мытья рук и барьерных мероприятий	Наличие трансплантов (вентрикулярный шунт, шунт для хронического диализа, др.)
Внутри-/межгоспитальное перемещение колонизированных пациентов	Иммуносупрессия
	Длительное пребывание в ОРИТ, длительная ИВЛ
	Установленное носительство VRE
	Длительное пребывание в стационаре до проведения хирургического вмешательства
	Длительный медицинский уход (хосписы)

На этом фоне встаёт вопрос о необходимости применения альтернативных препаратов. Целесообразность их применения обусловлена, в первую очередь, ФД и ФК преимуществами. Так, накопление одного из представителей анти-ORSA препаратов — линезолида в периэпителиальной альвеолярной жидкости превышает сывороточное содержание в  $2,3 \pm 1,6$ - $4,2 \pm 1,4$  раза. Высокая пенетрирующая способность обеспечивает концентрацию в лёгких около 33 мкг/мл и в сыворотке — 12,0-13,0 мкг/мл. Эти значения перекрывают МПК энтерококков и стафилококков вне зависимости от их устойчивости к гликопептидам и другим препаратам. С другой стороны, средняя концентрация ванкомицина в лёгочной ткани составляет 9,6 мг/кг через 1 час и 2,8 мг/кг через 12 часов после введения (при сывороточной концентрации 40,6 мкг/мл и 6,7 мкг/мл) [30]. Ещё более низкие концентрации наблюдаются и в периэпителиальной альвеолярной жидкости [73]. Как результат неоптимальной лёгочной ФК, лечение пневмонии, вызванной *S. aureus* с близкой к пограничной МПК<sub>VAN</sub> (4 мкг/мл), часто оказывается неэффективной [115].

К изучаемым отрицательным свойствам ванкомицина следует отнести зависимость эффекта от уровня МПК<sub>VAN</sub> *S. aureus*. Изучая причины неэффективности препарата при бактериемической ORSA инфекции, исследователи установили, что при МПК, находящихся в пределах зоны чувствительности (1,0-2,0 мкг/мл) отмечается резкое снижение эффективности [115]. В частности, частота клинического эффекта при инфекции, вызванной ORSA с МПК<sub>VAN</sub> 0,5 мкг/мл составила 55,6%. При МПК<sub>VAN</sub> 1-2 мкг/мл, антибиотик был эффективен только в 9,5% случаев! Особенности дизайна исследования не позволяют с уверенностью говорить о негативном влиянии пограничной МПК на эффективность ванкомицина [115]. Однако подтверждённая неоднородность чувствительности ORSA к ванкомицину должна учитываться при планировании АТ стафилококковой инфекции, локализованной в «труднодоступных», с точки зрения ФК, тканях. Выводы

данной работы актуальны для России, где частота ORSA с МПК<sub>VAN</sub> от 1 до 4 мкг/мл составляет 93,1%<sup>9</sup> [1].

Фармакодинамической особенностью ванкомицина является зависимость эффекта от плотности бактериального инокулума. Известно, что при ряде инфекций (эндокардит, остеомиелит; КАИ, менингит, пневмония, недренируемые абсцессы) количество бактерий, часть из которых находится в стационарной фазе, достигает  $10^{7-10}$  КОЕ/мл, превышая используемые для определения чувствительности  $5 \times 10^5$ - $1,5 \times 10^6$  КОЕ/мл. При оценке влияния плотности инокулума на активность антистафилококковых препаратов показано, что её повышение ведёт к утрате и без того медленного бактерицидного эффекта ванкомицина.

С другой стороны, увеличение плотности инокулума практически не влияет на бактерицидный эффект даптомицина и бактериостатический эффект линезолида [74, 140]. Более того, доказанная *in vivo* медленная бактерицидная активность линезолида при наиболее жестких моделях экспериментальных инфекций (генерализованная VRE инфекция у мышей на фоне нейтропении [147], эндокардит у кроликов [97]) также определяет его преимущество перед ванкомицином.

Одной из особенностей применения АП, характеризующихся высокой гистотоксичностью, является поддержание сывороточных концентраций в пределах безопасного диапазона. Рекомендуемые значения равновесной концентрации ванкомицина составляют 15-25 мкг/мл, хотя и в данном случае вероятна персистенция ORSA бактериемии [65]. В тоже время достичь необходимой концентрации гликопептидов часто невозможно. В ходе лекарственного мониторинга *D. Nathwani* подтвердил, что минимальная рекомендованная терапевтическая концентрация тейкопланина  $\geq 10$  мкг/мл наблюдалась при традиционных режимах дозирования, включаяющих нагрузочную дозу, только у 60% пациент-

<sup>9</sup> Все исследуемые штаммы чувствительны к тейкопланину.  
Диапазон МПК 0,5-4 мкг/мл

тов [92]. О необходимости индивидуальных режимов дозирования гликопептидов и терапевтического лекарственного мониторинга свидетельствуют другие исследования, включившие пациентов с бактериемией и остеомиелитом [31, 51]. В первую очередь это относится к инфекции, локализованной в лёгочной ткани, где накопление ванкомицина не является оптимальным.

Существенные изменения ФК за счёт увеличения клиренса, изменения объёма распределения и уровня связывания с белками также наблюдаются у пациентов ОРИТ, получающих гемодинамически активные препараты (дофамин, добутамин, фуросемид) [103], пациентов с обширными ожогами, с почечной недостаточностью, лиц, применяющих парентеральные формы наркотиков [75]. Аддитивное нефротоксичное действие наблюдается при одновременном назначении ванкомицина с нефротоксичными препаратами (аминогликозиды и амфотерицин В) [102].

Во всех перечисленных ситуациях, а также у пациентов с тяжёлыми онкологическими заболеваниями; лиц, находящихся на гемодиализе; у беременных и лиц, получающих длительные курсы или высокие дозы (менингит) ванкомицина, немониторируемое лечение часто сопровождается субоптимальными или токсичными концентрациями гликопептидов, что способствует снижению эффективности

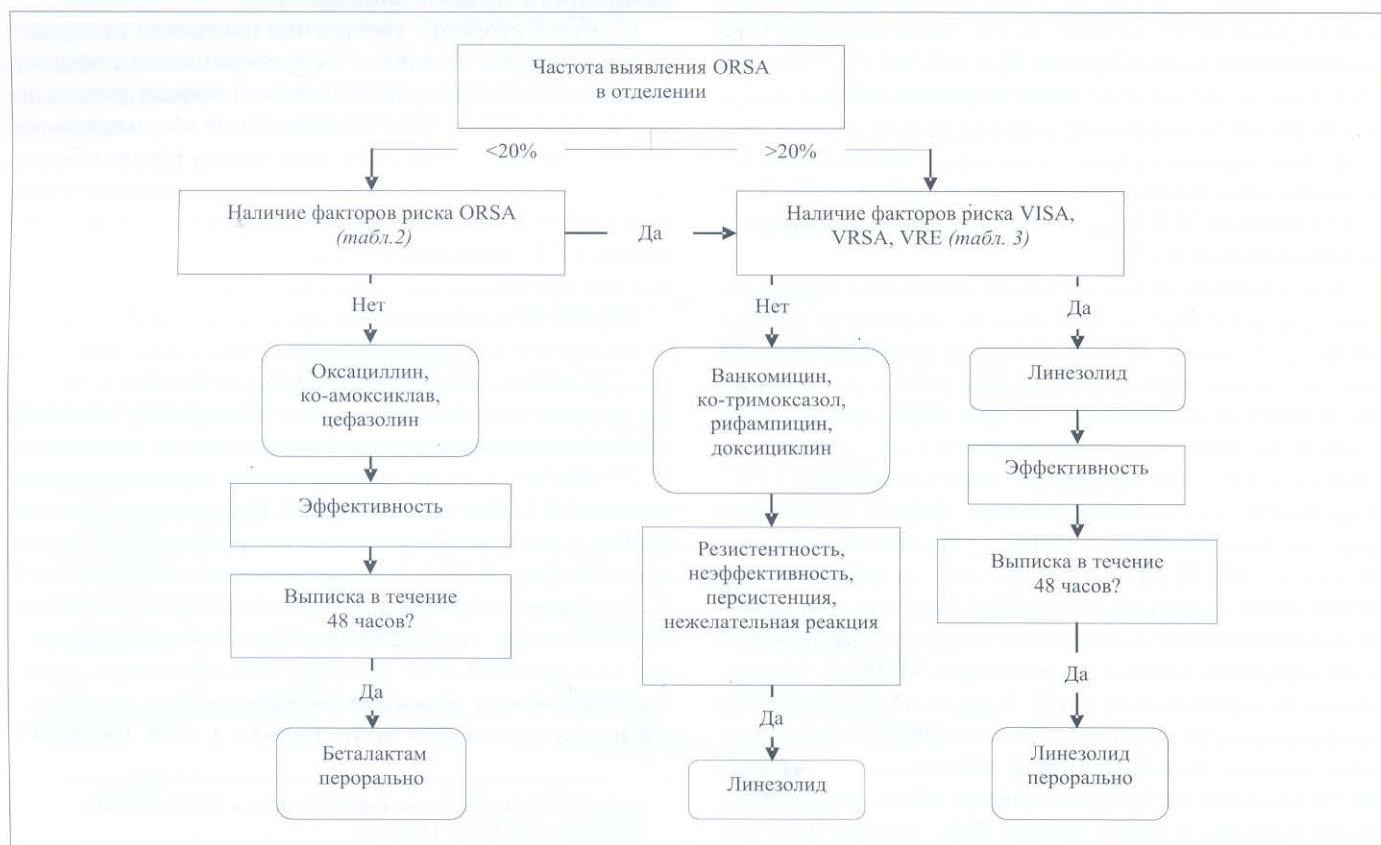
тивности лечения или развитию нежелательных реакций (НР) [3]. Ограничивает возможность применения ванкомицина и такая нежелательная реакция, как флебит, развивающийся при многократном 2-суточном введении у 14-23% пациентов [3].

Альтернативные средства, в частности линезолид, тоже не лишены отрицательных свойств, в редких случаях требующих отмены препарата и коррекции доз одновременно назначаемых лекарств. Относительно редко, при длительном применении линезолида (>2-4 нед), возможно развитие обратимой тромбоцитопении, нейтропении и анемии.

Насколько обосновано клиническое применение альтернативных гликопептидов препаратов демонстрируют данные выполненных в последние годы исследований. Согласно одним из них, эффективность, используемых для лечения устойчивой к оксациллину грамположительной инфекции препаратов, не отличается. В других [139, 141], в том числе более широкомасштабных, показано преимущество линезолида, особенно при локализации очага инфекции в лёгких. В частности, при НР, вызванной ORSA, выживаемость и клиническая эффективность в группе линезолида превышают показатели, наблюдаемые при лечении ванкомицином (80 vs. 64% и 59 vs. 36%) [141] (уровень доказательности II по [7]). Одной из причин более низкой эффективности ванкомицина в данных исследованиях является назначение

Алгоритм антибактериальной терапии пациента с предполагаемой грамположительной инфекцией

Рис.4



чение препарата в фиксированной дозе. Отсутствие, в большинстве случаев, терапевтического лекарственного мониторинга делало невозможным достижение необходимой тканевой и сывороточной концентрации препарата.

Для лучшей ориентированности врачей в вопросах терапии грамположительных инфекций, приводим одно из североамериканских соглашений (*рис. 4*) [125]. Ванкомицин по прежнему сохраняет свои позиции в качестве средства эмпирической терапии инфекций, возможно обусловленных устойчивыми к оксациллину грамположительными кокками. С другой стороны, преимущества эмпирической терапии линезолидом очевидны у пациентов с полиорганной недостаточностью, тяжёлой ORSA НП и нейтропенией. Также видно, что его назначение обосновано при стабилизации состояния и возможности перевода на пероральную терапию. В данном случае, пероральная форма препарата может назначаться не только в продолжение лечения линезолидом, но и гликопептидом. Экономические преимущества и безопасность такого подхода мы обсудим ниже.

Одним из стратегических направлений здравоохранения является минимизация затрат на лечение за счёт сокращения стационарного этапа, обеспечения высокого оборота койки и оптимизации коекной мощности. Своевременный перевод пациента на пероральный приём АП является важным фактором, определяющим возможность ранней выписки. Преимущества ступенчатой терапии линезолидом при лечении осложнённой ИКМТ продемонстрированы в работе *Z. Li и соавт.* [81]. В результате более ранней выписки (различия с группой ванкомицина 6,5 сут) не только уменьшалась стоимость лечения, но и снижался риск суперинфекции. Обеспечивая более длительную эрадикацию и санацию носителей, линезолид уменьшает риск диссеминации ORSA в отделении, в результате чего пациент в ранние сроки может быть переведен в общую палату [21, 44, 139].

На первый взгляд невысокая стоимость терапии генерическими формами ванкомицина на деле такой не является. В исследовании *N. Shah и соавт.* при стоимости 1 г ванкомицина \$9<sup>10</sup>, стоимость введения 1 дозы составила \$43 [119]. Включение в анализ расходов на госпитализацию показало, что для пациентов с осложнённой ИКМТ, бактериемией, эндокардитом и НП, вызванных ORSA, они составили 23616, 26446, 48925 и 22493 долларов США. В исследовании *A. van Zanten и соавт.* определены затраты на приготовление и внутривенное введение АП. Без учёта стоимости лекарства и затрат на постановку внутривенного катетера (€9,17) расходы на одно введение достигли €3,83-€7,28, составив 11-53% суточной

стоимости АТ или до 113% стоимости АП [135]. Принимая во внимание целесообразность индивидуализации доз гликопептида посредством лекарственного мониторинга можно рассчитать реальную цену АТ [93].

**Заключение по тактике АТ нозокомиальных грамположительных инфекций.** Распространение устойчивости среди возбудителей госпитальных инфекций подчиняется в России тем же закономерностям, что и в других регионах. Наиболее неблагоприятная ситуация наблюдается по уровню распространения оксациллиноустойчивых стафилококков, существует также потенциальный риск распространения VRE. Планируя АТ тяжёлой НИ следует учитывать, что:

- подавляющее количество летальных исходов, связанных с инфекцией, обусловлено грамотрицательными микроорганизмами, преимущественно *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp;
- высокий риск летальности при грамположительной инфекции наблюдается у лиц с глубокой нейтропенией и нередко связан с группой *Streptococcus viridans*. Влияние на летальный исход ORSA подтверждено в нескольких исследованиях, но требует уточнения;
- несвоевременно начатая адекватная АТ способствует увеличению летальности при тяжёлой инфекции, в том числе и грамположительной (уровень доказательности II [7]).

Исходя из этого, при тяжёлой инфекции с неустановленной этиологией или при инфекции, грозящей отторжением установленного трансплантата/имплантата, целесообразно раннее назначение следующего режима АТ: меропенем  $\pm$  линезолид/ванкомицин. При риске или развитии почечной недостаточности предпочтительно применение линезолида (уровень доказательности III [7]). Применение последнего, в случае решения о включении в терапию препарата, активного против ORSA, целесообразно при наличии лёгочного очага инфекции.

Преимущество приведенной комбинации—безопасность и универсальность. Однако в большинстве стационаров, где потребление АП находится на невысоком уровне и у пациентов, не получавших в ближайшее время АТ, оправдано применение иных препаратов и комбинаций. Важно, чтобы их выбор определялся исходя из локального профиля резистентности (уровень доказательности II [7]).

Линезолид рассматривается как средство выбора при грамположительной (стафилококковой) НП<sub>ивл</sub> у лиц, получавших/получающих цефалоспорины III-IV поколений, ванкомицин, респираторные фторхинолоны. Монотерапия используется при ORSE и ORSA инфекциях: первичном (перitoneальный диализ) перitonите, трофических язвах, не поддающихся лечению ванкомицином. Эмпирическая терапия линезолидом показана при развитии нозокомиального эндокардита,

<sup>10</sup> Оптовая стоимость препарата в России 315 (ЛЭНС-Фарм ООО, Россия) 442 (ТЭВА, Израиль) руб (07.02.05)

НП (особенно при НП<sub>ивл</sub>) в отделении, эндемичном по ORSA и/или VRE. В условиях распространённости ORSA с МПК<sub>VAN</sub> ≥ 2 мкг/мл, стартовая терапия альтернативными ванкомицину препаратами обоснована при развитии тяжёлой ИОХВ.

Особого внимания заслуживают НИ, развивающиеся на фоне нейтропении. Применение гликопептидов или оксазолидинонов (линезолида) в составе комбинированной эмпирической АТ показано при КАИ в эндемичном по ORSA отделении, а также при септическом шоке и тяжёлой нозокомиальной пневмонии [36, 56, 57]. В остальных случаях преимущества их применения не продемонстрировано [100]. Стартовая терапия линезолидом в комбинации с активным против грамотрицательной флоры препаратом имеет особые преимущества при нозокомиальной пневмонии. Это обусловлено фармакокинетическими показателя-

ми препарата, в частности, лучшим проникновением в лёгочную ткань.

И, наконец, следует помнить о сотрудничестве со специалистами бактериологами. Их влияние на определение тактики АТ трудно переоценить. Ведь только благодаря их работе обеспечивается оптимальный выбор АБ для стартовой терапии и ранний переход на целенаправленную, часто менее затратную терапию.

Учитывая отрицательные тенденции в распространении устойчивости к ванкомицину среди грамположительных кокков, в специализированных (онкологических, онкогематологических, гемодиализных, кардиохирургических и др.) отделениях/стационарах целесообразно проведение скрининга VRE и, возможно, hVISA.

## Литература

- Дехнич А. В., Эйдельштейн И. А., Нарекина А. Д., и др. Эпидемиология резистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2002; 4(4):325-36.
- Клясова Г. А. Эмпирическая монотерапия цефепимом при фебрильной нейтропении. Антибиотики и химиотерапия 2003; 48(7):33-7.
- Овчинникова Е. А., Овчинникова Л. К. Спектр безопасности ванкомицина. Качественная клиническая практика 2004; 2:36-48.
- Сидоренко С. В., Резван С. П., Груднина С. А., Кротова Л. А., Стерхова Г. В. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге. Антибиотики и химиотерапия 1998; 43 (7):15-25.
- Чуданова Т. В., Абдулгадиров К. М., Чеботкиев В. Н. Особенности применения цефепима в комбинации с амикцином в режиме эмпирической антибактериальной терапии у больных различными формами гемобластозов. Антибиотики и химиотерапия 2003; 48(7): 29-32.
- Abramson M. A., Sexton D. J. Nosocomial methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* primary bacteremia: at what cost? Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 408-411.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:388-416.
- Antonelli M., Mercurio G., Di Nanno S., Recchioni G., Deangelis G. De-escalation antimicrobial chemotherapy in critically ill patients: Pros and Cons. J Chemother 2001; 13 (1):218-23.
- Arakawa Y., Ike Y., Nagasawa M., et al. Trends in antimicrobial-drug resistance in Japan. Emerg Infect Dis 2000; 6: 572-5.
- Ariza J., Pujol M., Cabo J., et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. Lancet 1999; 353:1587-8.
- Avery R., Kalaycio M., Pohlan B., et al. Early vancomycin-resistant enterococcus (VRE) bacteremia after allogeneic bone marrow transplantation is associated with a rapidly deteriorating clinical course. Bone Marrow Transplant 2005; 35(5):497-9.
- Behrendt G., Schneider S., Brodt H., G-J-N., Shah P. Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. J Chemother 1999; 11:179-86.
- Bert F., Clarissou J., Durand F., et al. Prevalence, molecular epidemiology, and clinical significance of heterogeneous glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus* in liver transplant recipients. J Clin Microbiol 2003; 41(11):5147-52.
- Bodi M., Ardanuy C., Olona M., et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. Clin Microbiol Infect 2001; 7:32-3.
- Burnett R. J., Haverstock D. C., Dellinger E. P., et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. Surgery 1995; 118(4):716-21.
- Cantoni L., Glauer M. P., Bille J. Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin, and cloxacillin for the treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:2348-53.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. Am J Infect Control 2003;31:481-98.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin - United States, 2002. Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:565-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* - Pennsylvania, 2002. Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51:902.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Nosocomial Infection Surveillance System report: data summary from October 1986 - April 1996. Atlanta (GA): U.S. Department of Health and Human Services; 1996.
- Cepeda J. A., Whitehouse T., Cooper B., et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. J Antimicrob Chemother 2004; 53:345-55.
- Chambers H. F., Miller R. T., Newman M. D. Right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug abusers: two-week combination therapy. Ann Intern Med 1988; 109:619-24.
- Chang S., Stevert D. M., Hageman J., et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. N Engl J Med 2003; 348:1342-7.
- Charles P. G. P., Ward P. B., Johnson P. D. R., Howden B. P., Grayson M. L. Clinical features associated with bacteremia due to heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2004; 38:448-51.
- Chen Y. S., Lee S. C., Kim W. J. Efficacy and tolerability of linezolid in treating severe skin and soft tissue infections caused by Gram-positive pathogens. J Formos Med Assoc 2004; 103(5):349-54.
- Cohen E., Dadashvili 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; 49:155-60.
- Comite de l'Antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie. 2002. Communique 2001-2002. Societe Francaise de Microbiologie, Paris, France.
- Cosgrove S. E., Sakoulas G., Perencevich E. N., Schwaber M. J., Karchmer A. W., Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A Meta-analysis. Clin Infect Dis 2003; 36:53-9.
- Craven D. E., Steger K. A. Ventilator-associated bacterial pneumonia: challenges in diagnosis, treatment, and prevention. New Horiz 1998; 6 Suppl 2: 30-45.
- Cruciani M., Gatti G., Lazzarini L., et al. Penetration of vancomycin into human lung tissue. J Antimicrob Chemother 1996; 38:865-9.
- Darley E. S. R. The clinical value of teicoplanin therapeutic drug monitoring. CPD Infection 2001; 2:93-7.
- Dekhnich A., Edelstein I., Narekina A., Stratchouski L. Antimicrobial resistance of nosocomial strains of *Enterococcus* spp. in Russia. Clin Microbiol Infect 2003; 9 Suppl 1; p. 286.
- Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H., et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32:858-73.
- De Roberts E., Viscidi D., Servillo G., et al. Use of quinupristin/dalfopristin in a critical patient with a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. Minerva Anestesiologica 2004; 70:747-51.
- Edmond M. B., Wallace S. E., McClush D. K., et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29:239-44.
- Eltling L. S., Rubenstein E. B., Rolston K. V. et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis 1997; 25:247-59.

37. Entenza J. M., Que Y. A., Vouillamoz J., et al. Efficacies of moxifloxacin, ciprofloxacin, and vancomycin against experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing various degrees of ciprofloxacin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3076-83.
38. Fagon J., Patrick H., Haas D. W., et al. Treatment of gram-positive nosocomial pneumonia. Prospective randomized comparison of quinupristin/dalfopristin versus vancomycin. Nosocomial Pneumonia Group. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161 (3 Pt 1):753-62.
39. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29:503-7.
40. Fluit A. C., Schmitz F. J., Verhoef J. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:188-91.
41. Fridkin S. K., Hageman J., McDougal L. K., et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. *Clin Infect Dis* 2003; 36:429-39.
42. Fridkin S. K., Gaynes R. P. Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med* 1999; 20:303-16.
43. Garnacho-Montero J., Garcia-Garmendia J., Barrero-Almodovar A., et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-51.
44. Girou, E., Pujade, G., Legrand, P. et al. (1998). Selective screening of carriers for control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in high-risk hospital areas with a high level of endemic MRSA. *Clin Infect Dis* 1998; 27:543-50.
45. Gleason T. G., Crabtree T. D., Pelletier S. J., et al. Prediction of poorer prognosis by infection with antibiotic-resistant gram-positive cocci than by infection with antibiotic-sensitive strains. *Arch Surg* 1999; 134:1033-40.
46. Gonzalez C., Gonzalez C., Rubio M. et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-7.
47. Hachem R., Raad I. Failure of oral antimicrobial agents in eradicating gastrointestinal colonization with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Contr Hosp Epidemiol* 2002; 23:43-4.
48. Hanaki H., Kuwahara-Arai K., Boyle-Varva S., Daum R. S., Labischinski H., Hiramatsu K. Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains Mu3 and Mu50. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:199-209.
49. Harbarth S., Garbino J., Romand J. A., Lew D., Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003; 115 (7):529-35.
50. Harbarth S., Cosgrove S., Carmel Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant Enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46 (6):1619-28.
51. Harding I., McGowan A. P., White L. O., Darley E. S., Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentration and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45, 835-41.
52. Hiramatsu K. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new model of antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:147-55.
53. Hiramatsu K., Aritaka N., Hanaki H., et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 350:1670-3.
54. Hiramatsu K., Hanaki H., Ino T., Yabuta K., Oguri T., Tenover F. C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40:135-6.
55. Hoffken G., Niederman M. S. The Importance of a De-escalating Strategy for Antibiotic Treatment of Pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122:2183-96.
56. Hughes W. T., Armstrong D., Bodey G. P., et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
57. Hughes W. T., Armstrong D., Bodey G. P., et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73.
58. Ibelings M. M., Bruun H. A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: acquisition and risk of death in patients in the intensive care unit. *Eur J Surg* 1998; 164: 411-8.
59. Ibrahim E. H., Ward S., Sherman G., et al. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434-42.
60. Jeavons M. P. 'Celbenin'-resistant staphylococci. *Brit Med J* 1961; 1:124-5.
61. Johnston P. B., Litzow M. R., Elliott M. A., et al. Colonization with vancomycin-resistant enterococcus correlates with poor outcome in patients undergoing allogeneic blood and marrow transplants. *Blood* 2000; 96:786a.
62. Jones R. N., Low D. E., Pfaffer M. A. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant Grampositive bacteria: the role of streptogramins and other newer compounds. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33:101-12.
63. Kantzianou M., Tassios P. T., Tseleni-Kotsopoulos A., Legakis N. J., Vatopoulos A. C. Reduced susceptibility to vancomycin of nosocomial isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1999;43: 729-31.
64. Kauffman C. A. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl S3):iii23-iii30.
65. Khatib R., Riederer K. M., Held M., et al. Protracted and recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia despite defervescence with vancomycin therapy. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:529-32.
66. Kim S-H., Park W-B., Lee K-D., et al. Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54(2):489-97.
67. Kirby J. T., Mutnick A. H., Jones R. N., Biedenbach D. J., Pfaffer M. A. Geographic variations in garenoxacin (BMS284756) activity tested against pathogens associated with skin and soft tissue infections: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 43(4):303-9.
68. Klein D. G., Fritsch D. E., Amin S. G. Wound infection following trauma and burn injuries. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1995; 7(4):627-42.
69. Knauer A., Fladerer P., Strempl C., Krause R., Wenisch C. Effect of hospitalization and antimicrobial therapy on antimicrobial resistance of colonizing *Staphylococcus epidermidis*. *Wien Klin Woehenschr* 2004; 116 (14):489-94.
70. Kollef M. H. Ventilator associated pneumonia: the importance of initial empiric antimicrobial selection. *Infect Med* 2000; 17:278-83.
71. Komolafe O. O., James J., Kalongola L., Makoka M. Bacteriology of burns at the Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre, Malawi. *Burns* 2003;29(3):235-8.
72. Kopp B. J. Clinical and economic analysis of methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Pharmacother* 2004; 38 (9):1377-82.
73. Lamer C., de'Beccu V., Soler P., et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:281-6.
74. LaPlante K. L., Rybak M. J. Impact of high-inoculum *Staphylococcus aureus* on the activities of nafcillin, vancomycin, linezolid, and daptomycin, alone and in combination with gentamicin, in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 (12):4665-72.
75. Leader W. G., Chandler M. H. H., Castiglia M. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinetics* 1995; 28:327-42.
76. Leclercq R., Derlot E., Duval J., Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. *N Engl J Med* 1988; 319:157-61.
77. Leibovici L., Drucker M., Konigsberger H., et al. Septic shock in bacteremic patients: risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29:71-5.
78. Leibovici L., Shraga I., Drucker M., et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379-86.
79. Levine D. P., Fromm B. S., Reddy B. R. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Ann Intern Med* 1991; 115:674-80.
80. Li T. Z., Luo L., Xu Y. B., et al. Clinical significance of the predominant bacterial strains on burn wound during early postburn stage. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2003; 19(2):71-4.
81. Li Z., Willke R. J., Pinto L. A., et al. 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; 21(3):263-74.
82. Linden P. K., Paschall A. W., Manez R., et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996; 22:663 70.
83. Lipsky B. A., Itani K., Norden C. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/amoxicillin-clavulanate. *Clin Infect Dis* 2004; 38:17 24.
84. Livermore D. M. Epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Medicine* 2000; 26: S14-21.
85. Liu C., Chambers H. F. *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(10):3040-5.
86. Lodise T. P., McKinnon P. S., Swiderski L., Rybak M. J. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1418-23.
87. Markowitz N., Quinn E. L., Saravolatz L. D. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *Ann Intern Med* 1992; 117:390-8.
88. Martin G. S., Manning D. M., Moss M. Effect of age on the development and outcome with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A837.
89. McArthur R. D., Miller M. L., Albertson T., et al. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial. *Clin Infect Dis* 2004; 38:284-8.
90. Moellering R. C., Jr. Pharmacokinetics of vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14:43-52.
91. Nasser S., Mabrouk A., Maher A. Colonization of burn wounds in Ain Shams University Burn Unit. *Burns* 2003;29(3):229-33.
92. Nathwani D., Li J. Z., Balan D. A., et al. An economic evaluation of a European cohort from a multinational trial of linezolid versus teicoplanin in serious Gram-positive bacterial infections: the importance of treatment setting in evaluating treatment effects. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23(4):315-24.
93. Nathwani D. Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections on key health economic outcomes: does reducing the length of hospital stay matter? *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl S2): ii37-ii44.
94. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 12th Informational Supplement. NCCLS publication no. M100-S12, vol. 22, no.1. Wayne (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2002.

95. Niederman M. S., Craven D., Fein A. M., Schultz D. E. Pneumonia in the critically ill hospitalized patient. *Chest* 1990; 97:170-81.
96. Noble W. C., Virani Z., Cree R. G. A. Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC 12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 1992; 93:195- 8.
97. Oramas-Shirey M. P., Buchanan L. V., Dileto-Fang C. L., et al. Efficacy of linezolid in a staphylococcal endocarditis rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:349-52.
98. Osmon S., Ward S., Fraser V. J., Kollef M. H. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004; 125:607-16.
99. Pankey G. A., Sabath L. D. Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2004; 38:864-70.
100. Paul M., Borok S., Fraser A., Vidal L., Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005 Feb 18; [Epub ahead of print].
101. Paulsen I. T., Firth N., Skurray R. A. Resistance to antimicrobials other than  $\beta$ -lactams. In K. B. Crossley and G. L. Archer, editors, *The staphylococci in human disease*, 1st ed. Churchill Livingstone, New York, N.Y. 1997. P175 212.
102. Pauly D. J., Musa D. M., Lestico M. R., Lindstrom M. J., Hetsko C. M. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy. *Pharmacother* 1990; 10:378-82.
103. Pea F., Porreca L., Baraldo M., Furlan M. High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:329-35.
104. Plecko V., Budimir A., Kucise-Tepes N., et al. Is the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* heteroresistant to vancomycin in Croatia? *Acta Med Croatica* 2004; 58(4):263-8.
105. Portier H., Tremblay J. C., Chavane P., et al. Treatment of severe staphylococcal infections with ceftazidime and fosfomycin in combination. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Suppl B):277-84.
106. Presterl E., Grisold A. J., Reichmann S., Hirschl A. M., Georgopoulos A., Graninger W. Viridans streptococci in endocarditis and neutropenic sepsis: biofilm formation and effects of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:45-50.
107. Public Health Laboratory Service. *Staphylococcus aureus* bacteraemia: England and Wales January to December 2000. *Communicable Disease Report Weekly* 2001; 11:3-5.
108. Public Health Laboratory Service. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Communicable Disease Report Weekly* 2002; 12. Available from: <http://www.phls.org.uk/publications/cdr/archive02/News/news2002.htmlgisa>.
109. Raad I., Hachem R., Hanna H., et al. Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 646-9.
110. Raad I., Costeron W., Sabharwal U., Sacilowski M., Anaissie E., Bodey G. P. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Diseases* 1993; 168:400-7.
111. Ramphal R., Bolger M., Oblon D. J., et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1992; 36:1062-7.
112. Richards M. J., Edwards J. R., Culver D. H., Gaynes R. P. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:510-15.
113. Romero-Vivas J., Rubio M., Fernandez C., Picazo J. J. Mortality associated with nosocomial bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1417-23.
114. Rybak M. J., Cha R., Cheung C. M., Meka V. G., Kaatz G. W. Clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from 1987 and 1989 demonstrating heterogeneous resistance to vancomycin and teicoplanin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 51(2):119-25.
115. Sakoulas G., Moise-Broder P. A., Schentag J., Forrest A., Moellering R. C. Jr., Eliopoulos G. M. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (6):2398-402.
116. Salgado C. D., Farr B. M., Calfee D. P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis* 2003; 36:131-9.
117. Salyal D., Johnson A. P., George R. C., Cookson B. D., Williams A. J. Peritonitis due to vancomycin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Lancet* 1991;337:54.
118. Schwalbe R. S., Stapleton J. T., Gilligan P. H. Emergence of vancomycin resistance in coagulase-negative staphylococci. *New England Journal of Medicine* 1987; 316:927-31.
119. Shah N. P., Reddy P., Paladino J. A., McKinnon P. S., Klepser M. E., Pashos C. L. Direct medical costs associated with using vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an economic model. *Curr Med Res Opin* 2004;20(6):779-90.
120. Sharma M., Riederer K., Johnson L. B., Khatib R. Molecular analysis of coagulase-negative *Staphylococcus* isolates from blood cultures: prevalence of genotypic variation and polyclonal bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:1317-23.
121. Schmidt K., Debus E. S., St Jessorger U., Ziegler U., Thiede A. Bacterial population of chronic crural ulcers: is there a difference between the diabetic, the venous, and the arterial ulcer? *Vasa* 2000; 29:62-70.
122. Siebert W. T., Moreland N., Williams T. W. Jr. Synergy of vancomycin plus cefazolin or cephalothin against methicillin-resistance *Staphylococcus epidermidis*. *J Infect Dis* 1979; 139:452-7.
123. Sitges-Serra A., Lopez M. J., Girvent M., Almirall S., Sancho J. J. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002; 89:361-7.
124. Smith P. F., Birmingham M. C., Noskin G. A., et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol*. 2003; 14(5):795 801.
125. Solomkin J.S., Bjornson H.S., Cainzos M., et al. A consensus statement on empiric therapy for suspected gram-positive infections in surgical patients. *Am J Surg* 2004; 187: 134-45.
126. Sotto A., Leprant J. Y., Fabre-Perry P., et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50:569-76.
127. Srinivasan A., Dick J. D., Perl T. M. Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:430-8.
128. Stevens D. L., Herr D., Lampiris H., Hunt J. L., Batts D. H., Hajkin B. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1481-90.
129. Stosor V., Peterson L. R., Postelnick M., Noskin G. A. Enterococcus faecium bacteraemia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med*. 1998; 158(5):522-7.
130. Tice A. D., Hoaglund P. A., Shoultz D. A. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 1261-8.
131. Tunkel A. R., Sepkowitz K. A. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1524-9.
132. Utley A. H., Collins C. H., Naidoo J., George R. C. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1998; 1:8575-6.
133. Valles J., Rello J., Ochagavia A., Garnacho J., Alcala M.A. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123(5):1615-24.
134. Van Eldere J., Peetermans W. E., Struelens M., Deplano A., Bobbaers H. Polyclonal staphylococcal endocarditis caused by genetic variability. *Clin Infect Dis* 2000; 31:24-30.
135. Van Zanten A. R. H., Engelfriet P. M., van Diller K., van Veen M., Nijhuis M. J. C. Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy. *Crit Care* 2003; 7 (6): R184 90.
136. Veach L. A., Pfaffer M. A., Barrett M., Koontz F. P., Wenzel R. P. Vancomycin resistance in *Staphylococcus haemolyticus* causing colonization and bloodstream infection. *J Clin Microbiol* 1990; 28:2064-8.
137. Ward P. B., Johnson P. D., Grabsch E. A., Mayall B. C., Grayson M. L. Treatment failure due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ORSA) with reduced susceptibility to vancomycin. *Med J Aust* 2001; 175:480-3.
138. Weinstein M. P., Towns M. L., Quartey S. M., et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: A prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602.
139. Wilcox M., Nathwani D., Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:335-44.
140. Wilcox M. H., Kite P., Mills P., Sjogren S. In situ measurement of linezolid and vancomycin concentrations in intravascular catheter-associated biofilm. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:171 -5.
141. Wunderink R. G., Rello J., Cammarata S. K., Croos-Dabrer R. V., Kollef M. H. Linezolid vs vancomycin analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003; 124:1789-97.
142. Wysocki M., Delatour F., Faurisson F., et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(9):2460-7.
143. Yamul V.L., Sengupta S.R. Bacteriology of burns. *Burns* 1981; 7(3):190-3.
144. Yanagihara K., Kaneko Y., Sawai T., et al. Efficacy of Linezolid against methicillin-resistant or vancomycin-insensitive *Staphylococcus aureus* in a model of hematogenous pulmonary infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(10): 3288-3291.
145. York M. K., Gibbs L., Chehab F., Brooks G. F. Comparison of PCR detection of *mecA* with standard susceptibility testing methods to determine methicillin resistance in coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1996; 34:249-53.
146. Zaragoza R., Artero A., Camarena J.J., Sanchez S., Gonzalez R., Nogueira J.M. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(5):412-8.
147. Zurenko G. E., Yagi B. H., Schaadt R. D., et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:839- 45.