

Далбаванцин в терапии инфекций кожи и мягких тканей

Никулин А.А.¹, Хачатрян Н.Н.²

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия
² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:
Анатолий Александрович Никулин
Эл. почта: anatology.nikulina@antibiotic.ru

Ключевые слова: далбаванцин, MRSA, инфекции кожи и мягких тканей.

Далбаванцин – полусинтетический липогликопептидный антибиотик, предназначенный для терапии ИКМТ, вызванных грамположительными возбудителями, в том числе метициллинорезистентными *S. aureus*. Препарат характеризуется длительным периодом полувыведения и высокой биодоступностью, что позволяет назначать его 1 раз в неделю, а также низкими показателями МПК и высоким профилем безопасности. В обзоре представлены данные по *in vitro*, *in vivo* и клиническим исследованиям, а также перспективные показания к применению далбаванцина.

Dalbavancin in the treatment of skin and soft tissue infections

Nikulina A.A.¹, Khachatryan N.N.²

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Contacts:
Anatoly A. Nikulin
E-mail: anatology.nikulina@antibiotic.ru

Key words: dalbavancin, MRSA, skin and soft tissue infections.

Dalbavancin is a semi-synthetic lipoglycopeptide registered for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections caused by Gram-positive microorganisms, including MRSA. It has a prolonged half-life and excellent tissue levels which allows to its once-weekly administration. Article reviews data of *in vitro*, *in vivo* studies and clinical trials results, as well as potential indications of dalbavancin.

Введение

Инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) представляют собой серьезную проблему здравоохранения в связи их с ведущей ролью в структуре внебольничных и нозокомиальных инфекционных заболеваний у пациентов всех возрастов, связанными с ними осложнениями, ростом резистентности возбудителей к препаратам для лечения ИКМТ, и, как следствие, ростом стоимости терапии [1-15]. ИКМТ являются причиной госпитализаций порядка 7-10% пациентов, а в условиях оказания первичной и экстренной медицинской помощи они составляют одну треть всех диагнозов, достигая 60-70% среди пациентов в возрасте от 45 до 64 лет [9, 16]. Среди причин обращения за хирургической помощью ИКМТ занимают 70%, а в структуре нозокомиальных инфекций частота хирургических ИКМТ в России составляет 24% [8, 17].

В настоящее время общепринятой классификации ИКМТ не существует. Различными обществами и организациями ИКМТ классифицируются по множеству факторов – характеру инфекции (первичные, вторичные), этиологии, степени тяжести, наличию осложнений, анатомическим уровням поражения тканей, возбудителям, необходимости хирургического вмешательства и т.д. [1, 16, 18-21]. Согласно рекомендациям Управления

по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), для оценки эффективности антибактериальных препаратов и стандартизации проведения клинических исследований в 2010 г. было предложено определение острых бактериальных инфекций кожи и мягких тканей (ABSSI), согласно которому к ним относят целлюлит/рожистое воспаление, раневую инфекцию и крупные кожные абсцессы с площадью поражения не менее 75 см² (определяется границами эритемы, отека или уплотнения) [20].

Основная цель этой классификации – выделить инфекции, наиболее надежные с точки зрения оценки эффекта от антибактериальной терапии в проводимых регистрационных клинических исследованиях. Данная классификация искусственно сужает спектр ИКМТ для объективизации оценки лечения и не подходит для использования в реальной клинической практике.

Общество хирургических инфекций (SIS) и Американское общество инфекционных болезней (IDSA) пользуются более широким термином «инфекции кожи и мягких тканей».

В связи с существованием множества классификаций, предложенных различными обществами, специалисты РАСХИ (2015) предложили объединенную классифи-

кацию ИКМТ с учетом различных критериев – характера инфекции, классификации по степени тяжести, по уровню поражения и по заболеванию [22]. Эта классификация позволяет использовать при ИКМТ антибактериальные препараты в той подгруппе больных, которые не были включены в регистрационное исследование из-за ограничений определения ABSSSI, и когда по этой причине формально показание не было включено в аннотацию препарата (к примеру, диабетическая стопа).

Ключевыми возбудителями ИКМТ являются грамположительные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, коагулазонегативные стафилококки, энтерококки [1, 6, 9, 23, 24]. Глобальный рост частоты внебольничных и нозокомиальных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, особенно стафилококками, осложняет лечение таких инфекций [23, 25-29]. Это, в частности, объясняется тем, что помимо наличия природных факторов вирулентности, эти возбудители характеризуются способностью к приобретению и экспрессии новых механизмов устойчивости к антибиотикам, что в дальнейшем может привести к развитию мультирезистентности [30-33]. Долгое время бета-лактамы антибиотики отвечали требованиям терапии ИКМТ, так как они были активны в отношении *S. aureus* и *S. pyogenes*, и обладали хорошим профилем безопасности [19]. Но в дальнейшем возросло количество инфекций, вызванных метициллинорезистентными стафилококками (MRSA), а сравнительно недавно появилась проблема внебольничных стафилококковых инфекций, вызванных MRSA, связанными с оказанием медицинской помощи (health-care associated MRSA, HA-MRSA), а затем и генетически отличающимися от них штаммами «внебольничных MRSA» (community-acquired MRSA, CA-MRSA) у пациентов, которые не обращались за медицинской помощью [34-38], в связи с чем резко возросла роль не-бета-лактамы антибиотиков [39-41]. Однако, на настоящий момент их применение зачастую также ограничено различными факторами. Так, такие пероральные препараты, как клиндамицин, триметоприм/сульфаметоксазол и доксицилин показаны для терапии нетяжелых ИКМТ, вызванных CA-MRSA [42, 43]. Недостатком применения клиндамицина в качестве монотерапии является риск развития индуцибельной резистентности у стафилококков. Тетрацилин и триметоприм/сульфаметоксазол неэффективны в отношении бета-гемолитических стрептококков, и, в случае полимикробной этиологии ИКМТ, требуют сопутствующего назначения других антибактериальных препаратов. Рифампицин не рекомендован в качестве терапии ИКМТ из-за быстрого развития к нему резистентности. Поэтому долгое время основными парентеральными антибиотиками для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, особенно MRSA, являлись ванкомицин, а также появившийся позднее тейкоплагин [19, 27, 28, 44]. Но на настоящий момент применение ванкомицина ограничено такими факторами, как повышенный риск нефротоксичности при назначении высоких доз и связанная с этим необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга, риск возникновения инфекций, вызванных штаммами *S. aureus* и энтерококками со сниженной чув-

ствительностью к ванкомицину, медленное развитие эффекта и неоптимальная фармакокинетика [27, 28, 45]. В связи с этим в дальнейшем был разработан и одобрен ряд новых антибактериальных препаратов – линезолид, даптомицин, тигецилин. Однако, существует риск роста резистентности (в том числе, обусловленной применением ванкомицина) даже к таким антибиотикам, как линезолид и даптомицин, которые были разработаны, помимо прочего, для преодоления резистентности к гликопептидам [27, 45-53]. Тигецилин имеет широкий спектр активности в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных возбудителей и атипичных патогенов, но в связи с профилем безопасности при лечении инфекций, вызванных MRSA, рекомендован в качестве терапии второй или третьей линии [54-58].

В последующем в ходе дальнейших разработок новых препаратов путем внесения направленных изменений в природные гликопептиды были синтезированы липогликопептиды – телаванцин (одобрен в США в 2009 г., зарегистрирован в России в 2015 г.), далбаванцин (одобрен в США в 2014 г., в Европе – в 2015 г.) и оритаванцин (одобрен в США в 2014 г.) [25, 26, 59-62]. Данные препараты называют липогликопептидами в связи с добавлением липофильной боковой цепи в молекулу препарата. По сравнению с ванкомицином они характеризуются лучшими показателями МПК в отношении полирезистентных грамположительных возбудителей, более быстрым развитием бактерицидного эффекта и выгодным фармакокинетическим (ФК) профилем [25, 26].

Химическое строение и особенности

Далбаванцин является полусинтетическим липогликопептидом, полученным путем модификации природного тейкоплагиноподобного антибиотика A-40926, продуцируемого актиномицетами *Nonomuria* spp. [27, 63-66]. В целях повышения активности в отношении *S. aureus* и увеличения периода полувыведения, в молекулу препарата был внесен ряд структурных изменений. Наиболее значимым является присоединение липофильной боковой цепи, благодаря которой далбаванцин может фиксироваться на мембране микробной клетки путем связывания с липидом II клеточной стенки и создавать высокую локальную концентрацию на поверхности микроорганизма, тем самым проявляя более высокую антимикробную активность по сравнению с ванкомицином и тейкоплагиним. Помимо этого, важным этапом синтеза далбаванцина является амидирование пептидной карбоксильной группы, что усиливает активность в отношении стафилококков, в том числе – коагулазонегативных (Рисунок 1). Можно также отметить, что одним из отличий далбаванцина является отсутствие ацетилглюкозаминовой группы [63, 65, 67].

Механизм действия

Далбаванцин обладает бактерицидным действием [25, 26, 68-70]. Молекула препарата связывается с D-аланил-D-аланиновой частью предшественника кле-

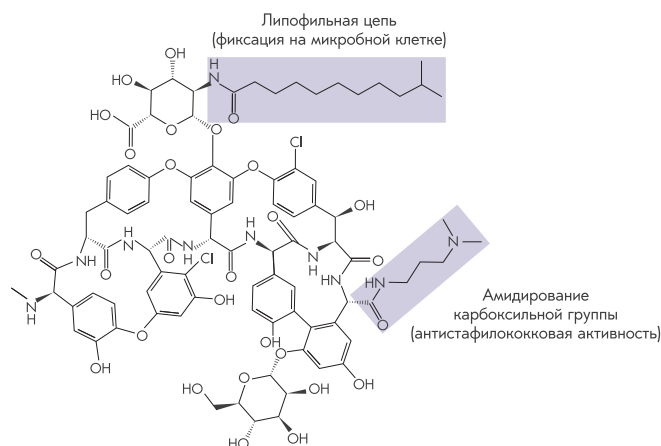


Рисунок 1. Химическая структура далбаванцина

точной стенки бактерии (в участке, отличном от того, на который действуют пенициллины и цефалоспорины) и подавляет ее синтез за счет нарушения наращивания пептидогликана, ингибируя процессы трансгликозилирования и транспептидации. Вследствие этого происходит нарушение целостности клеточной мембраны возбудителя и гибель клетки [25].

Спектр активности

Для определения *in vitro* активности далбаванцина с начала 2000-х годов был проведен ряд крупномасштабных многоцентровых исследований как в отношении больших коллекций клинических штаммов распространенных грамположительных возбудителей, так и в отношении менее типичных возбудителей, а также изолятов с определенными фенотипами резистентности (Таблица 1).

Чувствительность к далбаванцину определяется методом последовательных разведений в бульоне, с добавлением полисорбата-80 в конечной концентрации 0,002% для предотвращения прилипания молекул антибиотика к стенкам пробирок и использованием диметилсульфоксида в качестве растворителя.

Согласно результатам, полученным в этих исследованиях, далбаванцин проявляет высокую *in vitro* активность

к широкому спектру грамположительных возбудителей, включая *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus anginosus*, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, в том числе в отношении MRSA и VRE (за исключением VanA-опосредованного фенотипа резистентности) [71-75].

В отношении стафилококков далбаванцин обладает самыми низкими показателями МПК (диапазон МПК <0,03-0,5 мг/л) как для *S. aureus*, так и для коагулазонегативных стафилококков, независимо от фенотипа чувствительности к метициллину [68, 69, 76-78, 88]. По сравнению с другими антибиотиками в отношении *S. aureus* далбаванцин оказался в 16 раз активнее ванкомицина и линезолида, и в 4-8 раз активнее даптомицина [73, 86]. Помимо этого, далбаванцин активен в отношении CA-MRSA, продуцирующих лейкоцидин Пантона-Валентайна – важный фактор вирулентности стафилококков. Диапазон МПК далбаванцина для CA-MRSA составляет 0,06-0,125 мг/л, что в 16 раз ниже, чем у ванкомицина (МПК 1 мг/л) и в 32 раза ниже, чем у линезолида (МПК 2 мг/л) [89, 90]. Для коагулазонегативных стафилококков самые высокие показатели МПК далбаванцина (0,25 мг/л) были в 64 раза ниже, чем у тейкопланина (16 мг/л) [74-76, 78]. Далбаванцин обладает самыми низкими МПК для стафилококков и по сравнению с другими липогликопептидами – оритаванцином и телаванцином, а также активен в отношении стафилококков, обладающих промежуточной резистентностью (VISA) или резистентных к ванкомицину (VRSA) и линезолиду [25, 79, 82, 84, 85, 91]. В одном из многоцентровых международных исследований отдельно оценивалась активность далбаванцина в отношении мультирезистентных MRSA (нечувствительных к даптомицину и тигециклину, а также резистентных к линезолиду) – препарат подавлял рост 99,8% мультирезистентных штаммов в концентрации менее 0,12 мг/л (МПК₅₀ и МПК₉₀ 0,06 мг/л) [85]. Диапазон МПК далбаванцина для *S. aureus* с промежуточной резистентностью к ванкомицину (VISA) и гетерогенных VISA (hVISA) составил 0,125-2 мг/л [72]. Для ванкомицинорезистентного штамма *S. aureus* HMC3, выделенного от пациента, не находящегося на терапии ванкомицином в медицинском центре в г. Херши

Таблица 1. Исследования антимикробной активности далбаванцина на коллекциях грамположительных клинических возбудителей

Источник	Время сбора штаммов	Регион, количество центров	Количество штаммов
Streit 2004 [76]	2002	Америка и Европа, 70	6336
Jones 2005 [77]	2003	Америка и Европа, 57	7765
Gales 2005 [78]	2003	Латинская Америка, 9	1229
Streit 2005 [79]	2001-2003	Весь мир	375
Jones 2007 [80]	2003-2006	Европа, 30	1314
Biedenbach 2009 [81]	2002-2007	Весь мир, 210	81673
Biedenbach 2009 [82]	2007	Европа, 18	1275
Jones 2011 [83]	2006-2009	США, 75	37258
Karlowsky 2011 [84]	2007-2009	Канада	3940
Jones 2013 [74]	2011	США, 29	1555
McCurdy 2015 [85]	2002-2012	Весь мир, 170	62195
Mendes 2015 [86]	2011-2013	Весь мир, 68	8527
Pfaller 2018 [87]	2015-2016	США, Европа, 122	27208

(США), далбаванцин проявлял бактерицидный эффект при низком диапазоне МПК 0,125-0,5 мг/л [92]. Это может быть обусловлено нестабильной экспрессией *VanA* гена у данного штамма, потому что в отношении другого VRSA от пациента на терапии ванкомицином, отмечалось повышение МПК не только для далбаванцина, но и для оритаванцина [92].

Что касается активности в отношении стрептококков, то по показателям МПК далбаванцин (<0,015-0,25 мг/л) оказался в 8-32 раза активнее ванкомицина и хинупристина/дальфопристина, в 8-16 раз активнее даптомицина и в 16-64 раза – линезолида [74-76, 83, 84, 93]. По активности в отношении *S. pneumoniae* далбаванцин сопоставим с тейкопланином – в разных исследованиях МПК₉₀ обоих препаратов сопоставимы (0,06 и 0,125 мг/л, соответственно) [94, 95]. Для пенициллин-чувствительных и пенициллин-резистентных пневмококков и стрептококков группы *viridans* МПК далбаванцина одинаковая (0,03 мг/л) – это может свидетельствовать о том, что изменение аффинности пенициллин-связывающих белков не оказывает влияние на активность препарата [79, 84].

Этим данным соответствовали и сведения по *in vitro* активности далбаванцина, полученные в ходе III фазы клинического исследования DISCOVER [96]. МПК₉₀ далбаванцина составили 0,06 мкг/мл для 511 клинических штаммов *S. aureus* (361 MSSA и 135 MRSA) и *S. pyogenes* (n=77), 0,03 мкг/мл – для *S. agalactiae* (n=20) и 0,15 мкг/мл – для *S. constellatus* (n=25) [96].

В отношении ванкомицин-чувствительных энтерококков далбаванцин также проявил высокую активность – для *E. faecalis* МПК₉₀ препарата составила 0,06 мкг/мл, для *E. faecium* – 0,12 мкг/мл (диапазон МПК от <0,015 до 4 мг/л) [73, 81, 97]. МПК₉₀ для ванкомицинорезистентных *E. faecalis* уже кардинально выше и составляет 32 мг/л (диапазон МПК от 0,015 до >32 мг/л) – далбаванцин не активен в отношении

ванкомицинорезистентных энтерококков с *VanA*-опосредованным механизмом резистентности (МПК₉₀ 32 мг/л), устойчивых как к ванкомицину, так и тейкопланину, но был активен в отношении штаммов с *VanB* фенотипом (МПК₉₀ 0,12 мг/л), чувствительных к тейкопланину [25, 63, 79]. В отношении ванкомицин-чувствительных энтерококков и энтерококков, не обладающих *VanA* фенотипом, далбаванцин был более активен, чем телаванцин, но уступал по активности оритаванцину [25].

Далбаванцин также активен в отношении менее распространенных грамположительных возбудителей – представителей рода *Bacillus*, коринебактерий, листерий, микрококков, с показателями МПК₉₀ от 0,016 мг/л до 0,25 мг/л, что сопоставимо с активностью ванкомицина, линезолида, даптомицина [76-78, 98-101]. Далбаванцин в 2-4 раза активнее ванкомицина в отношении грамположительных анаэробов – *Actinomyces* spp. (МПК₉₀ 0,5 мг/л), *Eubacterium* spp. (МПК₉₀ 1 мг/л), *Propionibacterium* spp. (МПК₉₀ 0,5 мг/л) и *Peptostreptococcus* spp. (МПК₉₀ 0,25 мг/л). В отношении *Clostridium difficile* (МПК₉₀ 2 мг/л, диапазон МПК <0,015-8 мг/л) далбаванцин менее активен, чем ванкомицин и метронидазол, а представители рода *Lactobacillus* устойчивы к далбаванцину – МПК₉₀ для *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus casei* более 32 мг/л, хотя при этом рост *L. fermentans* ингибируется концентрацией далбаванцина менее 0,25 мг/л [98].

В Таблице 2 представлены данные по активности далбаванцина на основании одного из недавних международных исследований, включающего 27208 штаммов, последовательно собранных в США (85 центров) и Европе (18 стран, 37 центров) от пациентов с ИКМТ (n=9855), инфекциями кровотока (n=6649), пневмониями (n=7052), инфекциями мочевых путей (n=1217), интраабдоминальными (n=914) и другими инфекциями (n=1521) [87].

Данные по *in vitro* активности далбаванцина подтверждаются результатами исследований на животных при моделировании инфекций, вызванных *S. aureus* (в том числе,

Таблица 2. Антимикробная активность далбаванцина и препаратов сравнения [87]

Препарат	МПК, мг/л			CLSI		EUCAST	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон	Ч, %	Р, %	Ч, %	Р, %
<i>S. aureus</i> (14319)							
Далбаванцин	0,03	0,03	<0,002 – 0,25	100		>99,9	
Оксациллин	0,5	>2	<0,25 – >2	63,6	36,4	63,6	36,4
Клиндамицин	<0,25	>2	<0,25 – >2	87,5	12,3	87,3	12,5
Даптомицин	0,25	0,5	<0,12 – 2	>99,9		>99,9	
Эритромицин	0,25	>8	<0,06 – >8	53,4	41,5	54	43,8
Левифлоксацин	0,25	>4	<0,03 – >4	68,3	30,8	68,3	31,7
Линезолид	1	1	<0,12 – >8	>99,9		>99,9	
Тейкопланин	<0,5	<0,5	<0,5 – 8	100	0	99,9	0,1
Тетрациклин	<0,5	<0,5	<0,5 – >8	94,8	4,4	93,5	5,9
Триметоприм/сульфаметоксазол	<0,5	<0,5	<0,5 – >4	98,7	1,3	98,7	1
Ванкомицин	0,5	1	<0,12 – 2	100	0	100	0
MSSA (9111)							
Далбаванцин	0,03	0,03	<0,002 – 0,25	100		>99,9	
Оксациллин	0,5	1	<0,25 – 2	100	0	100	0
Клиндамицин	<0,25	<0,25	<0,25 – >2	96,7	3,1	96,6	3,3
Даптомицин	0,25	0,5	<0,12 – 1	100		100	
Эритромицин	0,25	>8	<0,06 – >8	73,9	20,8	74,5	23

Продолжение табл. 2

Препарат	МПК, мг/л			CLSI		EUCAST	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон	Ч, %	Р, %	Ч, %	Р, %
Левифлоксацин	0,12	0,5	<0,03 – >4	91,5	8	91,5	8,5
Линезолид	1	1	<0,12 – 2	100	0	100	0
Тейкопланин	<0,5	<0,5	<0,5 – 8	100	0	99,9	0,1
Тетрациклин	<0,5	<0,5	<0,5 – >8	96,2	3,1	95,1	4,6
Триметоприм/сульфаметоксазол	<0,5	<0,5	<0,5 – >4	99,7	0,3	99,7	0,3
Ванкомицин	0,5	1	<0,12 – 2	100	0	100	0
MRSA (5208)							
Далбаванцин	0,03	0,03	<0,002 – 0,12	100		100	0
Оксациллин	>2	>2	>2 – >2	0	100	0	100
Клиндамицин	<0,25	>2	<0,25 – >2	71,2	28,5	71,1	28,8
Даптомицин	0,5	0,5	<0,12 – 2	>99,9		>99,9	
Эритромицин	>8	>8	<0,06 – >8	17,7	77,9	18,2	80,4
Левифлоксацин	4	>4	0,06 – >4	27,6	70,6	27,6	72,4
Линезолид	1	1	<0,12 – >8	>99,9		>99,9	
Тейкопланин	<0,5	<0,5	<0,5 – 8	100	0	99,8	0,2
Тетрациклин	<0,5	1	<0,5 – >8	92,4	6,5	90,8	8,2
Триметоприм/сульфаметоксазол	<0,5	<0,5	<0,5 – >4	97,1	2,9	97,1	2,4
Ванкомицин	0,5	1	<0,12 – 2	100	0	100	0
Коагулазонегативные стафилококки							
Далбаванцин	0,03	0,06	<0,002 – >0,25			99,6	0,4
Оксациллин	2	>2	<0,25 – >2	37,8	62,2	40,4	59,6
Клиндамицин	<0,25	>2	<0,25 – >2	72,8	26	71,8	27,2
Даптомицин	0,5	0,5	<0,12 – 2	99,9		99,9	0,1
Эритромицин	>8	>8	<0,06 – >8	39,8	57,7	40,2	58,9
Левифлоксацин	0,5	>4	<0,03 – >4	54,6	41,7	54,6	45,4
Линезолид	0,5	1	<0,12 – 8	99	1	99	1
Тейкопланин	2	4	<0,5 – 16	99,3	0,2	93,7	6,3
Тетрациклин	<0,5	>8	<0,5 – >8	86,3	12,6	83	14,9
Триметоприм/сульфаметоксазол	<0,5	>4	<0,5 – >4	69,7	30,3	69,7	13,6
Ванкомицин	1	2	<0,12 – 4	100	0	100	0
E. faecalis (2071)							
Далбаванцин	0,03	0,06	<0,015 – >2	97,8			
Ампициллин	1	1	<0,5 – 4	100	0	100	0
Даптомицин	1	1	<0,25 – 4	100			
Левифлоксацин	1	>4	<0,5 – >4	74,9	24,6	75,4	24,6
Линезолид	1	2	<0,25 – 8	99,9		>99,9	
Тейкопланин	<2	<2	<2 – >16	97,9	2	97,8	2,2
Тетрациклин	>8	>8	<1 – >8	23,6	75,6		
Ванкомицин	1	2	<0,5 – >16	97,6	2,4	97,6	2,4
Ванкомицин-чувствительные E. faecalis (2022)							
Далбаванцин	0,03	0,06	<0,015 – 0,25	100			
Ампициллин	1	1	<0,5 – 4	100	0	100	
Даптомицин	1	1	<0,25 – 4	100			
Левифлоксацин	1	>4	<0,5 – >4	76,5	23	77	23
Линезолид	1	2	<0,25 – 8	99,9	<0,1	>99,9	<0,1
Тейкопланин	<2	<2	<2 – 4	100	0	99,9	0,1
Тетрациклин	>8	>8	<1 – >8	23,8	75,5		
Ванкомицин	1	2	<0,5 – 4	100	0	100	0
Ванкомицин-чувствительные E. faecium (531)							
Далбаванцин	0,06	0,12	<0,015 – 0,25				
Ампициллин	>8	>8	<0,5 – >8	23	77	21,8	77
Даптомицин	1	2	<0,25 – 8	99,8			
Левифлоксацин	>4	>4	<0,5 – 8	14,5	77,5	22,5	77,5
Линезолид	1	2	<2 – 4	99,6	0,4	99,6	0,4
Тейкопланин	<2	<2	<2 – 4	100	0	99,8	0,2
Тетрациклин	2	>8	<1 – >8	51,7	46,6		

Никулин А.А. и соавт.

Продолжение табл. 2

Препарат	МПК, мг/л			CLSI		EUCAST	
	МПК ₅₀	МПК ₉₀	Диапазон	Ч, %	Р, %	Ч, %	Р, %
Ванкомицин	<0,5	1	<0,5 – 4	100	0	100	0
<i>E. gallinarum/casseliflavus</i> (41)							
Далбаванцин	0,12	0,12	<0,015 – 0,25				
Ампициллин	<0,5	1	<0,5 – 2	100	0	100	
Даптомицин	1	1	<0,25 – 2	100			
Левифлоксацин	2	4	<0,5 – >4	82,9	9,8	90,2	9,8
Линезолид	1	2	<0,25 – 2	100	0	100	0
Тейкопланин	<2	<2	<2 – <2	100	0	100	0
Тетрациклин	<1	>8	<1 – >8	73,2	26,8		
Ванкомицин	4	4	<0,5 – 8	90,2	0	90,2	9,8
<i>S. pneumoniae</i> (3487)							
Далбаванцин	0,015	0,015	<0,002 – 0,06				
Цефтриаксон	0,03	1	<0,015 – 2	87,6 ^a 97,1 ^b	2,9 ^a 0,8 ^b	87,6	0,8
Клиндамицин	<0,25	>1	<0,25 – >1	84,8	14,7	85,3	14,7
Эритромицин	0,03	>2	<0,015 – >2	63,7	35,9	63,7	35,9
Левифлоксацин	1	1	<0,12 – >4	98,6	1,2	98,6	1,4
Линезолид	1	2	0,25 – 2	100		100	0
Меропенем	0,015	0,5	<0,008 – >1	84,1	5,6	84,1 ^a 100 ^b	0,2 ^a 0 ^b
Пенициллин	<0,06	2	<0,06 – >8	66,4 ^c 66,4 ^d 96,2 ^e	10,4 ^c 33,6 ^d 0,3 ^e	66,4 ^a 66,4 ^b	33,6 ^a 3,8 ^b
Тетрациклин	<0,25	>4	<0,25 – >4	79,5	20,2	79,5	20,2
Триметоприм/сульфаметоксазол	<0,5	>4	<0,5 – >4	72,5	16,3	79,2	16,3
Ванкомицин	0,25	0,25	<0,06 – 0,5	100		100	0
Имипенем	<0,015	0,12	<0,015 – 1	90,2	0,4	100	0
Бета-гемолитические стрептококки (3269)							
Далбаванцин	0,015	0,03	<0,002 – 0,12	100		100	0
Цефтриаксон	<0,03	0,06	<0,03 – 1	>99,9			
Клиндамицин	<0,25	>2	<0,25 – >2	84,6	15,1	84,9	15,1
Даптомицин	0,12	0,25	<0,06 – 1	100		100	0
Эритромицин	<0,03	>4	<0,03 – >4	71,2	27,8	71,2	27,8
Левифлоксацин	0,5	1	0,12 – >4	99	0,8	99	1
Линезолид	1	1	0,25 – 2	100		100	0
Пенициллин	<0,03	0,06	<0,03 – 0,12	100		100	0
Тетрациклин	0,5	>8	<0,25 – >8	55,1	43,3	54,6	44,9
Триметоприм/сульфаметоксазол	<0,5	<0,5	<0,5 – >4				
Ванкомицин	0,25	0,5	<0,06 – 1	100		100	0
Стрептококки группы viridans							
Далбаванцин	0,008	0,03	<0,002 – 0,25	100			
Цефтриаксон	0,12	1	<0,03 – >2	94,2	3,5	89,6	10,4
Клиндамицин	<0,25	>2	<0,25 – >2	86,7	12,2	87,8	12,2
Даптомицин	0,25	0,5	<0,06 – >2	99,9			
Эритромицин	0,06	>4	<0,03 – >4	52,3	45,1		
Левифлоксацин	1	2	<0,03 – >4	93,5	5,2		
Линезолид	1	1	<0,06 – >4	99,9			
Пенициллин	0,06	1	<0,03 – >4	74,8	4,3	82	4,3
Тетрациклин	0,5	>0,8	<0,25 – >8	61,9	35		
Триметоприм/сульфаметоксазол	<0,5	2	<0,5 – >4				
Ванкомицин	0,5	0,2	<0,06 – 1	100		100	0

а – для изолятов, выделенных при менингите.

b – для изолятов, выделенных не при менингите.

с – для пероральных форм препарата.

d – для парентеральных форм препарата, для изолятов, выделенных при менингите.

e – для парентеральных форм препарата, для изолятов, выделенных не при менингите.

MRSA), а также *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину и тейкопланину [91, 102, 103].

Лекарственное взаимодействие с другими антибиотиками

При исследовании *in vitro* лекарственного взаимодействия далбаванцина с другими антибиотиками на примере активности в отношении стафилококков (MSSA, MRSA, MRSE, VISA), энтерококков (VSE), *S. pyogenes* и *S. pneumoniae* синергизма/антагонизма с клиндамицином, даптомицином, гентамицином, левофлоксацином, линезолидом, рифампицином или ванкомицином не отмечалось, но в то же время проявлялся выраженный синергизм активности далбаванцина с оксациллином [104].

В связи с активностью далбаванцина в отношении *S. pneumoniae* и потенциально возможного совместного назначения далбаванцина с азитромицином при внебольничной пневмонии, была также проведена оценка *in vitro* лекарственного взаимодействия этих препаратов в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, при этом взаимодействия этих двух антибиотиков с длительными периодами полувыведения не отмечалось [105].

Резистентность к далбаванцину

На основании результатов, полученных в исследованиях активности далбаванцина *in vitro*, а также исследований на животных и клинических исследований, не было получено данных, свидетельствующих о развитии резистентности к далбаванцину, а более 99% клинических штаммов, собранных за последние годы, были чувствительными к препарату (Таблица 1) [62, 69, 96]. При оценке чувствительности грамположительных штаммов, выделенных в ходе масштабного клинического исследования DISCOVER, повышения уровней МПК в 2 раза не отмечалось [96].

Экспериментально получить резистентные к далбаванцину штаммы также не удавалось. Так, в одном из исследований после серии 24 пассажей *S. aureus* на субингибирующих концентрациях далбаванцина отмечалось двукратное повышение МПК далбаванцина, тогда как МПК ванкомицина и тейкопланина повышались в 4 и 8 раз, соответственно [69]. В другом исследовании со штаммами *S. aureus*, включающими MRSA и VISA, также не удавалось ни выявить спонтанные мутации, ни получить жизнеспособные изоляты со сниженной чувствительностью к далбаванцину после серии пассажей [106].

Фармакокинетика

Абсорбция

Молекула далбаванцина по сравнению с молекулами других антибиотиков является довольно крупной, и препарат в достаточной степени не абсорбируется в ЖКТ при назначении *per os*, поэтому для достижения эффективных концентраций далбаванцина единственным путем введения является в/в инфузия.

Распределение

В Таблице 3 приведены обобщенные ФК параметры далбаванцина после однократного в/в назначения

Таблица 3. ФК параметры далбаванцина при назначении 1000 мг в/в

ФК параметр	Показатель (стандартное отклонение, %)
C_{\max} , мг/л	287 (13,9)
ПФК ₀₋₂₄ , мг×ч/л	3,185 (12,8)
ПФК _{0-день 7} , мг×ч/л	11,160 (41,1)
ПФК ₀₋₉₉ , мг×ч/л	23,443 (40,9)
$T_{1/2}$, ч	346 (16,5)
Клиренс, л/ч	0,0513 (46,8)

1000 мг препарата [107]. При назначении более высоких доз показатели ПФК₀₋₂₄ и C_{\max} увеличивались пропорционально, что свидетельствует о линейной фармакокинетике препарата [107].

Также линейная фармакокинетика далбаванцина подтверждается рядом других работ, в том числе как при исследовании сравнительного назначения препарата в дозах 500 мг и 1000 мг, так и большего диапазона – 140, 350, 500, 630, 840 и 1120 мг в/в (Таблица 4) [70, 108]. При назначении далбаванцина в дозах от 140 до 1120 мг показатели ПФК₀₋₂₄ и C_{\max} увеличивались пропорционально от 3234 до 27103 мг×ч/л и от 40,1 до 312 мг/л, соответственно [70]. Средние показатели $T_{1/2}$ варьировали от 149 до 188 ч. и не зависели от пола пациентов.

Отмечается высокая степень связывания далбаванцина с белками плазмы (примерно в 93% обратимая) – прежде всего, с альбумином [62]. При этом как степень связывания, так и концентрация препарата в крови у здоровых лиц и у пациентов с нарушением функций печени и почек существенно не отличается [62, 109, 110].

Что касается проникновения далбаванцина в различные органы и ткани, в исследованиях на животных было показано, что через 24 ч. после введения первой дозы далбаванцина наибольшие концентрации препарата выявлялись в печени и почках. Однако, судя по всему, препарат распределяется сравнительно равномерно во многих тканях, так как помимо печени и почек далбаванцин обнаруживался также и в буром жире, мышцах и других тканях и органах [111, 112]. В исследовании биодоступности у здоровых добровольцев, после 30-минутной в/в инфузии 1000 мг далбаванцина степень проникновения в жидкость кожного волдыря составляла 59,6% [113]. При этом на 7-й день после инфузии концентрация препарата в жидкости составляла 30,3 мг/л (в крови – 46,5 мг/л), что выше показателей МПК₉₀ в отношении таких возбудителей ИКМТ, как *S. aureus* (в том числе MRSA) и бета-гемолитические стрептококки.

В ФК исследовании далбаванцина у 532 пациентов с ИКМТ и катетер-ассоциированными инфекциями кровотока было показано, что параметры далбаванцина лучше описываются с помощью двухкамерной ФК модели [109]. В течение первых 2 дней с момента первой инфузии концентрация в плазме (в соответствии с моделью – центральная камера) снижается быстрее в связи с тем, что препарат распределяется в тканях (периферическая камера). Этим объясняется длительный период полувыведения (346 ч.) и то, что периферический объем распределения (11,8 л) почти в 3 раза выше, чем централь-

Таблица 4. ФК параметры далбаванцина после 30-минутной инфузии

Доза, мг	T _{max}	C _{max} , мг/л	ПФК, мг×ч/л	Клиренс, л/ч	V _{ss} , л	T _{1/2} , ч
140	0,5 (0,5-1,0)	40,1 (37,9-41,1)	3234 (3174-3344)	0,0433 (0,0419-0,0441)	10,9 (10,7-11,1)	188 (186-193)
220	0,5 (0,5-0,5)	71,4 (48,4-76,1)	5004 (4370-5490)	0,044 (0,0401-0,0503)	11,0 (10,1-12,7)	186 (172-207)
350	0,5 (0,5-0,5)	96,3 (89,1-103)	8104 (6904-9276)	0,0432 (0,0377-0,0507)	11,0 (8,2-12,8)	188 (162-192)
500	0,5 (0,5-0,5)	133 (131-195)	11393 (11200-14758)	0,0439 (0,0339-0,0446)	9,01 (7,19-9,54)	162 (154-163)
630	1,0 (0,5-1,0)	170 (143-256)	12616 (12257-19400)	0,0499 (0,0325-0,0514)	11,3 (6,96-13,2)	168 (158-190)
840	0,5 (0,5-0,5)	239 (235-256)	21949 (21253-23474)	0,0383 (0,0358-0,0395)	7,85 (7,15-8,24)	149 (148-158)
1120	0,5 (0,5-0,5)	312 (292-371)	27103 (22967-27299)	0,0413 (0,041-0,0488)	7,93 (7,84-9,7)	149 (145-153)

Таблица 5. ФК параметры режимов дозирования далбаванцина

Параметр	Показатель (стандартное отклонение, %)	
	1000 мг в/в + 500 мг в/в	1500 мг в/в
C _{max} , мг/л	День 1: 281 (52) День 8: 141 (26)	День 1: 441 (86)
ПФК _{0-день 14} , мг×ч/л	18100 (4600)	20300 (5300)
Клиренс, л/ч	0,048 (0,0086)	0,049 (0,0096)

ный (4,03 л), а объем распределения при равновесной концентрации сопоставим с объемом внеклеточной жидкости организма и составляет 15,9 л.

Эти данные подтверждаются другими исследованиями у пациентов с ИКМТ, которым далбаванцин назначался в дозе 1000 мг в/в в 1-й день и 500 мг в/в на 8-й день терапии. Концентрация препарата в крови на 8-й день непосредственно перед назначением второй дозы составляла 30,4 мг/л, а через 12 дней после назначения 2-й дозы – 21,2 мг/л [114]. Терапевтически эффективные концентрации далбаванцина в крови также сохранялись на 10-12 день после завершения терапии пациентов с ИКМТ при двукратном режиме дозирования (в/в 1000 мг в 1-й день + в/в 500 мг на 8-й день в виде 30-минутных инфузий) [115].

В рандомизированном, двойном слепом исследовании III фазы у пациентов старше 18 лет с ИКМТ сравнивались два режима дозирования – однократного назначения 1500 мг в/в и двукратного режима (1000 мг в/в в 1-й день и 500 мг в/в на 8-й день) [61]. В обоих случаях показатели ПФК были сопоставимы, при этом концентрации далбаванцина в крови на протяжении двух недель при назначении однократной дозы 1500 мг в/в были выше уровней МПК для наиболее распространенных возбудителей ИКМТ (Рисунок 2). Сравнительная характеристика ФК параметров препарата при обоих режимах дозирования представлена в Таблице 5.

Хорошую биодоступность и переносимость далбаванцина отчетливо характеризуют и результаты ряда других исследований. Так, учитывая длительный период полувыведения и связанную с этим возможность сокращения количества инфузий, далбаванцин может рассма-

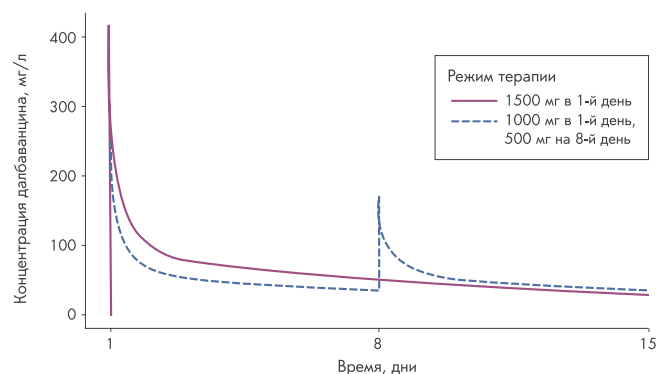


Рисунок 2. Концентрации далбаванцина в плазме при использовании различных режимов терапии

триваться в качестве препарата для терапии эндокардита, а также инфекций костей и суставов. В связи с этим были проведены исследования биодоступности в костных тканях, а также переносимости и безопасности длительного приема далбаванцина [116]. В итоге было показано, что при длительном назначении далбаванцина в дозе 1000 мг в/в 1 раз в неделю в течение 4, 6 и 8 недель отмечалась хорошая переносимость препарата без признаков кумуляции в организме. Концентрация далбаванцина в крови была выше 30 мкг/мл с 8 по 50 дни наблюдения, а равновесная концентрация достигалась на 8-й день терапии. Что касается биодоступности, то после однократной инфузии 1000 мг концентрации далбаванцина через 12 ч и через 2 недели составили: в кортикальном слое кости – 6,3 и 4,1 мкг/г соответственно, в синовиальной оболочке – 25 и 15,9 мкг/г, синовиальной жидкости – 22,9 и 6,2 мкг/г, в коже – 19,4 и 13,8 мкг/г, и в плазме крови – 85,3 и 15,3 мг/л. Указанные концентрации далбаванцина в костях, коже и суставном хряще превышают МПК₉₀ *S. aureus* [116].

ФК характеристика далбаванцина по сравнению с другими препаратами

Сравнительные ФК характеристики далбаванцина и других гликопептидных антибиотиков в стандартных дозах, а также далбаванцина и антибиотиков, исполь-

зуемых при терапии ИКМТ, представлены в Таблицах 6 и 7 [25, 117]. При двукратном режиме дозирования далбаванцина (в/в 1-й день 1000 мг, 8-й день 500 мг) показатели C_{\max} и ПФК далбаванцина были выше, чем у телаванцина (10 мг/кг 1 раз в сутки) и ванкомицина (15 мг/кг 2 раза в сутки). Отмечался высокий объем распределения с хорошими показателями биодоступности в периферических тканях и без кумуляции препарата.

Метаболизм

Данные доклинических исследований показали, что далбаванцин не является субстратом, ингибитором, или индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома P450 в печени [109]. При сопутствующем назначении далбаванцина с препаратами, влияющими на ферменты системы цитохрома P450 (парацетамол, азтреонам, фентанил, метронидазол, фуросемид, ингибиторы протонной помпы, мидазолам и симвастатин), метаболизм далбаванцина также не менялся [62, 109].

Экскреция

Основной путь выведения далбаванцина – почечная экскреция. После назначения 1000 мг далбаванцина в виде однократной дозы в течение 42 дней отмечалась экскреция 19-33% препарата с мочой в неизменном виде, а 8-12% – в виде метаболита гидроксидалбаванцина. После проведения исследований на животных предполагалось, что порядка 50% далбаванцина могут экскретироваться через гепатобилиарную систему в неизменном виде, но уже в ходе первых клинических исследований было показано, что лишь 20% препара-

та экскретировалось через ЖКТ в течение 70 дней [61, 62, 112].

Фармакокинетика у отдельных категорий пациентов

В многоцентровом исследовании I фазы у госпитализированных пациентов 12-17 лет с инфекциями, вызванными грамположительными возбудителями, далбаванцин назначался внутривенно в дозе 1000 мг при массе тела >60 кг или 15 мг/кг при массе тела ≤60 кг [118]. В этой группе пациентов показатели ПФК были примерно на 30% ниже, чем у взрослых, что объясняется лучшим почечным клиренсом у подростков.

В ходе исследования I фазы у детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет включительно далбаванцин назначался в следующих дозах: 15 мг/кг детям в возрасте 5-11 лет, 25 мг/кг детям младше 5 лет, и, после получения первых промежуточных данных, 10 мг/кг детям младше 2 лет. На основе собранных ФК образцов, сведений из предыдущего исследования у подростков 12-17 лет, а также моделирования методом Монте-Карло с учетом популяционной ФК модели, были подтверждены данные о линейной фармакокинетике далбаванцина [119].

При исследовании у 28 пациентов с легкими, средними и тяжелыми нарушениями функции почек концентрации далбаванцина в плазме увеличивались на 11%, 35% и 47%, соответственно [107]. Показатели ПФК у пациентов с тяжелым нарушением функции почек с клиренсом креатинина ≤30 мл/мин были примерно в 2 раза выше. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе (регулярно 3 раза в неделю), ФК параметры далбаванцина были такими же,

Таблица 6. ФК параметры гликопептидов в стандартных дозах

ФК параметр	Далбаванцин (в/в 1-й день 1000 мг, 8-й день 500 мг)	Телаванцин (10 мг/кг 1 раз в день)	Ванкомицин (15 мг/кг 2 раза в день)
C_{\max} , мг/л	312	88	20-50
ПФК, мг·ч/л	27103	858	260
Объем распределения, л/кг	0,11	0,3	0,1
Связывание с белками, %	93-98	90-93	10-55
Период полувыведения, ч	147-258	7-9	4-8

Таблица 7. ФК параметры далбаванцина, линезолида и ванкомицина

	Далбаванцин 1000 мг в/в	Линезолид 600 мг в/в	Линезолид 600 мг per os	Ванкомицин 1000 мг в/в
C_{\max}	287 мг/л	12,9 мкг/мл	12,7 мкг/мл	63 мкг/мл
T_{\max}	–	0,5 ч	1,28 ч	Сразу после 60-минутной инфузии
$T_{1/2}$	346 ч	4,4 ч	4,26 ч	4-6 ч
ПФК _{0-∞}	23443 мкг·ч/л	80,2 мкг·ч/мл	91,4 мкг·ч/мл	–
Клиренс	0,0513 л/ч	138 мл/мин	127 мл/мин	0,048 л/ч/кг
Связывание с белками	93%	31%		55%
Выведение	ЖКТ: • 20% Моча: • 33% в неизменном виде; • 12% в виде гидроксидалбаванцина	ЖКТ: • 6% в виде гидроксиэтил глицина; • 3% в виде аминоксиксусной кислоты. Моча: • 30% в неизменном виде; • 40% в виде гидроксиэтил глицина; • 10% в виде аминоксиксусной кислоты.		Моча: • 75%

как при легких и средних нарушениях функции почек [61, 62, 110]. Полученные данные свидетельствуют о том, что коррекция дозы далбаванцина необходима лишь пациентам с тяжелой почечной недостаточностью, не проходящим регулярные процедуры гемодиализа [25].

ФК параметры далбаванцина у пациентов с нарушением функции печени существенно не отличались от таковых у здоровых лиц, так как далбаванцин не влияет на систему цитохрома P450. Тем не менее, при средних и тяжелых нарушениях функции печени отмечалось незначительное снижение ПФК и повышение C_{max} и общего клиренса при неизменном $T_{1/2}$ [110]. Таким образом, коррекции дозы далбаванцина при назначении пациентам с незначительными нарушениями функции печени не требуется, однако препарат должен назначаться с осторожностью при средних и тяжелых нарушениях [61, 62].

Фармакодинамические характеристики

Согласно полученным результатам исследований *in vitro* сначала предполагалось, что бактерицидная активность далбаванцина проявляет времязависимую фармакодинамику, и, соответственно, наиболее важным параметром, обуславливающим эффективность, должно быть время, в течение которого концентрация препарата выше МПК возбудителя ($T > \text{МПК}$) [68, 106]. Однако, в дальнейших исследованиях было показано, что наиболее значимыми предикторами эффективности препарата являются параметры, связанные с его концентрацией – ПФК₀₋₂₄/МПК и C_{max} /МПК [102, 114, 120, 121]. Так, при оценке эффективности различных дозировок (от 30 до 480 мг/кг при инфекциях, вызванных *S. aureus*) и интервалов между дозами (от 12 до 72 ч.) при моделировании стафилококковых и пневмококковых инфекций бедра и легких на мышах с нейтропенией, было показано, что наилучший *in vivo* эффект достигался при применении более высоких доз далбаванцина с увеличением интервала между дозами и в целом не зависел ни от локализации инфекции, ни от уровня нейтрофилов [102]. Что касается ФД показателей, то при моделировании инфекций, вызванных *S. aureus*, самым значимым показателем было соотношение ПФК₀₋₂₄/МПК (коэффициент детерминации $R^2=77\%$), а при инфекциях, вызванных *S. pneumoniae*, – C_{max} /МПК ($R^2=90\%$). В то же время $T > \text{МПК}$ был наименее значимым параметром при инфекциях, вызванных обоими возбудителями ($R^2 \leq 10\%$).

При моделировании инфекционной гранулемы у крыс далбаванцин демонстрировал более высокую эффективность, чем ванкомицин и линезолид, при назначении в дозах, которые соответствовали терапевтическим дозам у людей. Так, при назначении далбаванцина в дозе 10 мг/кг однократно количество жизнеспособных MRSA в экссудате снижалось на более чем на 2 \log_{10} КОЕ/мл (такое же снижение в рамках данной модели достигалось после четырех в/м инъекций ванкомицина в дозе 100 мг/кг и однократной дозы линезолида 100 мг/кг *per os*), а количество MSSA снижалось ниже уровня предела выявления. Последующего роста MRSA после назначения далбаванцина не наблюдалось в течение 120 ч., линезолида – 48 ч. и ванкомицина – 36 ч. [103].

При моделировании инфекционного эндокардита у кроликов исследовалась активность разных концентраций далбаванцина в отношении стафилококков с разной чувствительностью к гликопептидам: чувствительных (*S. aureus* Lim-1 с МПК ванкомицина 2 мкг/мл, тейкопланина 4 мкг/мл) и со сниженной чувствительностью (*S. aureus* Lim-2 с МПК ванкомицина 8 мкг/мл и тейкопланина 16 мкг/мл), а также тейкопланинорезистентного *S. aureus* 218 (МПК ванкомицина 8 мкг/мл и тейкопланина 32 мкг/мл). Далбаванцин в дозе 50 мкг/мл снижал количество тейкопланинорезистентных *S. aureus* 218 на 4,2 КОЕ и проявлял более высокую бактерицидную активность, чем ванкомицин и тейкопланин в той же концентрации. При этом далбаванцин в концентрации 20 мкг/мл соответствовал по бактерицидной эффективности ванкомицину и тейкопланину в концентрации 50 мкг/мл. При моделировании эндокардита, вызванного штаммами *S. aureus* Lim-1 и Lim-2, эффективность далбаванцина была одинаковой как при однократном введении 40 мг/кг в/в, так и при назначении 10 мг/кг 1 раз в сутки в/в в течение 4 дней. При однократном назначении далбаванцина в дозе 40 мг/кг отмечалось снижение количества *S. aureus* Lim-1 и Lim-2 на 2,1-2,5 КОЕ \log_{10} , что было сопоставимо с назначением ванкомицина 3 раза в день (снижение на 2,9-3,6 КОЕ \log_{10}) [91].

Полученные данные были подтверждены результатами популяционного ФК моделирования и клинического исследования III фазы у пациентов с ИКМТ (n=192) – при назначении далбаванцина в дозе 1000 мг в 1-й день и 500 мг на 8-й день отмечалась высокая корреляция ($p \leq 0,05$) между положительным клиническим ответом на визите оценки излеченности и показателем ПФК_{ср}/МПК (ПФК_{ср}=ПФК_{0-120 ч.}/5). При показателе ПФК_{ср}/МПК $\leq 21,267$ и $> 21,267$ положительный клинический ответ отмечался у 89,3% и 98,4% пациентов соответственно, а в субпопуляции пациентов с инфекциями, вызванными *S. aureus* (n=177), – у 89,1% и 100% соответственно [122].

Показания и терапевтическая эффективность далбаванцина

Показанием для назначения далбаванцина являются острые ИКМТ у взрослых пациентов, вызванные следующими микроорганизмами: *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* и стрептококки группы *anginosus* (включая *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*), включая лечение бактериемии, связанной с этими инфекциями [61, 62].

Исследования II фазы

Помимо исследований, результаты которых легли в основу показаний для назначения далбаванцина при ИКМТ, в одном из предшествовавших им клинических исследований II фазы оценивалась эффективность и безопасность далбаванцина при инфекциях кровотока.

Далбаванцин в сравнении с ванкомицином

Открытое, сравнительное, рандомизированное, контролируемое, многоцентровое исследование эффективности далбаванцина и ванкомицина у взрослых пациен-

тов с катетер-ассоциированными инфекциями кровотока, вызванными грамположительными возбудителями [123].

Дизайн. Исследование проводилось в 13 центрах с апреля 2002 по сентябрь 2003 г. В него включались пациенты старше 18 лет с признаками бактериемии, связанной с катетер-ассоциированными инфекциями кровотока, при наличии следующих критериев: установленный внутрисосудистый катетер в период появления первых признаков инфекции, отсутствие других предполагаемых источников инфекции и микробиологически подтвержденная бактериемия, вызванная грамположительными возбудителями, либо 2 и более системных симптома (температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $\leq 36^{\circ}\text{C}$, количество лейкоцитов $>12000/\text{мм}^3$ или $\leq 4000/\text{мм}^3$, тахикардия, тахипноэ, транзиторная гипотензия).

Пациенты. В исследование было включено 75 пациентов со сходными демографическими характеристиками в обеих группах, примерно четверть из которых находились в реанимации. Незначительные различия между группами касались пола (57% мужчин в группе далбаванцина и 39% в группе ванкомицина) и типа установленных катетеров – у пациентов в группе ванкомицина чаще использовались катетеры с антибактериальным или антисептическим покрытием, чем у пациентов в группе далбаванцина (56% и 30% соответственно). Наиболее частыми возбудителями инфекции в группе далбаванцина и ванкомицина были коагулазонегативные стафилококки (50% и 46,4% соответственно), *S. aureus* (42,3% и 42,9%) и *E. faecalis* (7,7% и 10,7%). Доля MRSA среди *S. aureus* в группе ванкомицина была выше (32,1%), чем в группе далбаванцина (19,2%).

Терапия. Пациенты были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1 – далбаванцин (1000 мг в 1-й день и 500 мг на 8-й день в виде 30-минутных в/в инфузий) и ванкомицин (1000 мг в/в 2 раза в день в течение 14 дней). Изначально дизайн предполагал ежедневное назначение далбаванцина (650 мг в/в в 1-й день, затем 65 мг в/в 4 раза в день), но в ходе исследования в протокол были внесены изменения и от этого режима отказались. В итоге из 75 рандомизированных пациентов 8 получали далбаванцин в изначально запланированном режиме с ежедневным введением, но они не были включены в анализ эффективности. Остальные получали далбаванцин двукратно 1000 мг + 500 мг ($n=33$) и ванкомицин ($n=34$).

Результаты. Эффективность терапии не зависела от типа катетер-ассоциированной инфекции. Положительный ответ на терапию отмечался на визите окончания лечения (в течение 2 дней после окончания терапии) у 91,3% пациентов в группе далбаванцина и у 64,3% в группе ванкомицина, а на визите оценки излеченности (21+3 дня после окончания терапии) – 87% в группе далбаванцина и 50% в группе ванкомицина. В обеих группах эффективность терапии была выше в случаях, если катетер был удален до окончания лечения.

Далбаванцин в сравнении с другими антибиотиками, применяемыми при ИКМТ

Открытое, рандомизированное, многоцентровое сравнительное исследование далбаванцина и других антибиотиков, применяемых для терапии ИКМТ [115].

Дизайн. В исследование включались взрослые пациенты старше 18 лет с ИКМТ, вызванными грамположительными возбудителями, с вовлечением в инфекционный процесс глубоких тканей и/или необходимостью хирургического вмешательства (обширные абсцессы, инфицированные трофические язвы, ожоги не более 20% поверхности тела, целлюлиты), а также двумя и более локальными симптомами (гнойное отделяемое, эритема, флюктуация, напряженность при пальпации, припухлость). Исследование было проведено в 10 центрах с 31 июля 2001 г. по 30 мая 2002 г.

Пациенты. В исследование было включено 62 пациента старше 18 лет. Более, чем у 90% пациентов ИКМТ были осложненные и/или с вовлечением глубоких тканей. В 70% требовалось хирургическое вмешательство.

Терапия. Пациенты рандомизировались на 3 группы в соответствии с режимом лечения – далбаванцин 1100 мг однократно ($n=20$), далбаванцин 1000 мг в 1-й день и 500 мг на 8-й день ($n=21$) и группа пациентов, которым назначались препараты сравнения с длительностью терапии от 7 до 21 дня ($n=21$). Далбаванцин назначался в/в в виде 30-минутной инфузии. Препаратами сравнения в виде моно- или комбинированной терапии были: цефтриаксон ($n=6$), цефазолин ($n=4$), ванкомицин ($n=4$), а также пиперацillin/тазобактам ($n=3$), клиндамицин ($n=2$), линезолид ($n=1$) и цефалексин ($n=1$). По решению исследователя пациенты в группе сравнения могли получать антибиотики в виде ступенчатой терапии (в итоге 13 из 20 пациентов были переведены на прием *per os*). При выявлении грамотрицательных возбудителей допускалось дополнительное назначение азтреонама, цефтазидима или метронидазола.

Результаты. Первичным показателем эффективности исследования была клиническая эффективность терапии на визите последующего наблюдения, который проводился у пациентов, получавших далбаванцин в 2 приема, на 34-й день после начала лечения, у получавших далбаванцин однократно – на 24-й день, и у пациентов в группе сравнения – через 2 недели. Клиническая эффективность отмечалась у 94% пациентов, получавших далбаванцин в 2 приема, у 62% – получавших далбаванцин однократно, и у 76% пациентов в группе препаратов сравнения. У пациентов с MRSA клиническая эффективность была достигнута в 80% случаев при двукратном режиме дозирования далбаванцина и в 50% случаев в группах однократного назначения далбаванцина и препаратов сравнения.

Вторичный показатель эффективности, микробиологическая эффективность терапии, оценивалась у пациентов с ИКМТ, в клиническом материале которых на визите оценки были обнаружены грамположительные возбудители. В случае ИКМТ, вызванных *S. aureus*, эффективность была достигнута у 90% пациентов, получавших далбаванцин в 2 приема, у 50% пациентов, получавших далбаванцин однократно, и у 60% пациентов в группе препаратов сравнения. У пациентов с инфекциями, вызванными стрептококками, эти показатели составили 80%, 67% и 71% соответственно.

Данное исследование было первым, которое показало эффективность далбаванцина в терапии ИКМТ и, в частности, двукратного режима дозирования.

Исследования III фазы

Далбаванцин в сравнении с линезолидом

Двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое, международное исследование далбаванцина и линезолида при осложненных ИКМТ [124].

Дизайн. В исследование включались взрослые пациенты с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей (оИКМТ), вызванными грамположительными возбудителями, с необходимостью назначения парентеральной антибиотикотерапии. ОИКМТ определялись, как инфекции с вовлечением глубоких тканей или необходимостью значительного хирургического вмешательства, или вызванные MRSA. Также у пациентов должны были присутствовать минимум 2 локальных и 1 системный симптом инфекции или иной осложняющий фактор, требующий назначения именно парентеральной антибиотикотерапии. Исследование проводилось в 65 центрах 7 стран с января 2003 г. по май 2004 г.

Пациенты. В исследование было включено 854 пациента среднего возраста 47 лет, из них 61,5% составили мужчины. У 32,3% был диагностирован обширный абсцесс, 28,2% – целлюлит, 16,6% – другие глубокие оИКМТ, 11,2% – инфекционные травматологические осложнения, 8,7% – инфекции области хирургического вмешательства. В группу далбаванцина были рандомизированы 571 человек (66,9%), в группу линезолида – 283 человека (33,1%). Из микробиологического материала, забранного на первом визите, как минимум 1 возбудитель был выявлен у 550 пациентов (*S. aureus* как единственный возбудитель – у 492 пациентов, из них MRSA – у 57%). Всего же у всех включенных в исследование пациентов с оИКМТ MRSA определялся у 51%, *S. pyogenes* – у 6%, *S. agalactiae* – у 5% и стрептококки группы *viridans* – у 4% пациентов.

Терапия. Пациенты рандомизировались в 2 группы с назначением далбаванцина и линезолида в соотношении 2:1. Далбаванцин назначался в дозе 1000 мг в 1-й день и 500 мг на 8-й день в виде в/в 30-минутных инфузий. Линезолид – 600 мг в/в каждые 12 ч. с возможностью перехода на прием *per os* в той же дозе как минимум через 24 ч. после в/в введения. Продолжительность лечения в обеих группах составила 14 дней. При подозрении на смешанную бактериальную инфекцию с наличием грамотрицательных возбудителей допускалось эмпирическое назначение азтреонама и/или метронидазола, и терапия ими прекращалась при подтверждении информации о том, что инфекция вызвана исключительно грамположительными возбудителями.

Результаты. Первичные показатели эффективности. Клиническая эффективность терапии на визите оценки излеченности через 14+2 дней с момента окончания лечения составила 88,9% в группе получавших далбаванцин (n=434) и 91,2% – линезолид (n=226). Клиническая эффективность на визите окончания лечения (в течение 3-х дней после окончания лечения) составила 92,3% и 94,2% в группах далбаванцина и линезолида соответственно. **Вторичные показатели эффективности.** Микробиологическая эффективность в группе далбаванцина и линезолида на визите оценки излеченности составила 89,5% и 87,5%, а на визите окончания лечения – 87,5% и 90,2% соответственно.

Данные исследования показывают, что для терапии оИКМТ, в том числе вызванных MRSA, далбаванцин в режиме 1000 мг в 1-й день + 500 мг на 8-й день по эффективности и безопасности не уступает линезолиду, назначаемому 2 раза в день в течение 14 дней. Авторы также отмечают, что уровень клинической эффективности далбаванцина сопоставим с другими опубликованными данными по эффективности линезолида и оксациллина, и выше, чем показатели, полученные в исследованиях даптомицина, эртапенема, пиперациллина/тазобактама и хинупристина/дальфопристина. Кроме того, отмечается преимущество далбаванцина в виде возможности эмпирической терапии пациентов с подозрением на тяжелые инфекции во внебольничных условиях.

Далбаванцин в сравнении с ванкомицином/линезолидом

Рандомизированное, двойное слепое, международное, многоцентровое исследование с применением двух плацебо по оценке эффективности и безопасности далбаванцина в сравнении с ванкомицином и линезолидом (применяемым по одной из возможных схем) при лечении ИКМТ [125].

Данное исследование проводилось в 2011-2012 гг. в два этапа – DISCOVER I (54 центра, 568 пациентов) и DISCOVER II (86 центров, 735 пациентов).

Дизайн. В исследование включались взрослые пациенты с ИКМТ, которым было показано в/в назначение антибиотика в течение как минимум 3 дней, а также с наличием одного или более системных признаков инфекции в течение суток до рандомизации (температура тела >38°C, количество лейкоцитов >12000/мм³ или >10% палочкоядерных форм). Помимо эритемы, критерием включения являлось наличие минимум двух других локальных симптомов: раневое гнойное отделяемое, флюктуация, локальная гипертермия, напряженность при пальпации, припухлость или уплотнение.

Пациенты. Статистически значимых различий в демографических и клинических характеристиках пациентов в обоих этапах исследования не было. Средний возраст составил 49,5 лет, 58,5% – мужчины. Большинству пациентов был поставлен диагноз целлюлит (53,7% в группе далбаванцина и 53,4% в группе ванкомицина/линезолида), либо обширный абсцесс (24,6% и 26,5% соответственно). Незначительные отличия между этапами исследования касались средней площади инфекции – 351 см² у пациентов, включенных в DISCOVER I, и 336 см² – в DISCOVER II, и частоты синдрома системного воспалительного ответа – у 62% и 43% пациентов соответственно. Из 1303 пациентов 652 получали далбаванцин, 651 – линезолид.

Терапия. Пациенты распределялись в две группы в соотношении 1:1 с учетом типа инфекции и наличием/отсутствием лихорадки таким образом, чтобы обширные абсцессы были не более, чем у 30% пациентов в каждой группе, и как минимум 25% пациентов были с лихорадкой. Пациенты в группе далбаванцина получали препарат в дозе 1000 мг в 1-й день и 500 мг на 8-й день в виде 30-минутных в/в инфузий, в группе сравнения – ванкомицин 1 г (или 15 мг/кг массы тела) в/в каждые 12 ч. минимум в течение 3-х дней с воз-

возможностью перехода на линезолид *per os* 600 мг 2 раза в день.

Результаты. Первичный показатель эффективности, ранний клинический ответ на терапию через 48-72 ч. после начала лечения (уменьшение площади эритемы более, чем на 20% с температурой тела $\leq 37,6^{\circ}\text{C}$ во время трех последовательных измерений через каждые 6 ч.), отмечался у 79,7% пациентов в группе далбаванцина, и у 79,8% – в группе ванкомицина/линезолида. Снижение площади инфекционной поверхности более, чем на 20% через 48-72 ч. отмечалось в группе далбаванцина и линезолида/ванкомицина в 88,6% и 88,1% случаев соответственно. Количество пациентов с отсутствием клинического ответа на данном этапе было сходным в обеих группах, но в большинстве случаев это было обусловлено отсутствием правильно собранных данных о температуре пациентов (т.е. температура либо не была измерена, либо измерялась не в установленное по протоколу время) – в 41% случаев в группе далбаванцина и 39% в группе ванкомицина/линезолида.

Вторичный показатель эффективности, клиническая эффективность терапии на визите окончания лечения, была достигнута у 90,7% и 92,7% пациентов в группе далбаванцина и ванкомицина/линезолида соответственно, а уменьшение флюктуации и локальной гипертермии – у 93,5% и 94,9% пациентов.

При мономикробных инфекциях, вызванных *S. aureus* (включая MRSA), клиническая эффективность в группе далбаванцина и ванкомицина/линезолида отмечалась в 90,6% и 93,8% случаев (отдельно для MRSA – 89,2% и 96,0%), а при инфекциях, вызванных *S. pyogenes* – 94,7% и 84,6% соответственно. При этом МПК₉₀ далбаванцина для выделенных штаммов *S. aureus* (n=511) и *S. pyogenes* (n=77) составила 0,06 мг/л.

Что касается продолжительности лечения, то в группе далбаванцина чаще отмечалось снижение длительности курса терапии. Так, длительность лечения 10 дней отмечалась у 20,8% пациентов, получавших далбаванцин, и у 15,3% – ванкомицин/линезолид. У пациентов с бактериемией на момент первого визита, отрицательная гемокультура в день окончания лечения отмечалась у 100% в группе далбаванцина (23 пациента) и 85,7% (12 из 14 пациентов) в группе ванкомицина/линезолида.

Результаты исследования показали, что при ИКМТ далбаванцин, назначаемый двукратно с недельным интервалом, по эффективности не уступал режиму терапии ванкомицином 2 раза в день с последующим переходом на линезолид *per os*.

Далбаванцин 1500 мг однократно в сравнении с 1000 мг + 500 мг с недельным интервалом

Рандомизированное, двойное слепое, международное, многоцентровое исследование по сравнению эффективности и безопасности однократного введения далбаванцина со схемой двукратного введения при ИКМТ [126].

Дизайн. Исследование проводилось с апреля 2014 г. по март 2015 г. в 60 центрах в России, США, Южной Африке и Восточной Европе. В исследование включались пациенты с ИКМТ и как минимум с одним системным признаком инфекции.

Пациенты. Всего было рандомизировано 698 пациентов. Пациенты в обеих группах были сбалансированы по демографическим и клиническим характеристикам. У 48% пациентов был поставлен диагноз целлюлит, у 25% – обширный абсцесс, 27% – хирургическая инфекция. Системные признаки инфекции на визите оценки: температура $>38^{\circ}\text{C}$ у 82% пациентов, повышение уровня лейкоцитов – у 37%, незрелые формы нейтрофилов – у 15%. Как минимум 2 признака ССВР отмечались у 43% пациентов. Возбудители инфекции были выделены в начале исследования у 61,6% пациентов.

Терапия. Пациенты были рандомизированы в 2 группы с учетом географических, демографических и клинических характеристик (обширные абсцессы должны быть менее, чем у 30% пациентов, однократное предшествующее назначение другого антибиотика с коротким периодом полувыведения в период 14 дней до исследования допускалось не более, чем у 25% пациентов) в соотношении 1:1 – однократного введения далбаванцина 1500 мг + плацебо на 8-й день (n=349) и двукратного назначения далбаванцина 1000 мг в 1-й день и 500 мг на 8-й день (n=346) в/в в виде 30-минутных инфузий. Пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, не находящиеся на диализе, в режиме однократного введения получали далбаванцин в дозе 1000 мг вместо 1500 мг, а в группе с двумя дозами – 750 и 375 мг вместо 1000 мг и 500 мг. Допускалось назначение метронидазола 500 мг при подозрении на анаэробную инфекцию и азтреонама – при наличии грамотрицательных возбудителей. Лечение могло проводиться как в стационарных, так и во внебольничных условиях.

Результаты. Первичный показатель эффективности, ранний клинический ответ на терапию (снижение площади эритемы на 20% и более через 48-72 ч. после первого введения препарата), отмечался у 81,4% пациентов в группе однократного введения далбаванцина и 84,2% – в группе с двукратным режимом. Клиническая эффективность терапии (уменьшение раны и улучшение клинических признаков) была сходной в группах с однократным и двукратным введением препарата – на 14-й день она составила 84,0% и 84,8%, а на 28-й день – 84,5% и 85,1% соответственно. Клиническая эффективность на 28-й день в подгруппе пациентов с системными признаками инфекции на первом визите была также сопоставимой – 91,2% при однократном и 92,3% при двукратном режиме. Эффективность на 14-й день в подгруппе пациентов, у которых был выделен MRSA на первом визите, – 92,9% и 95,3% соответственно. Исходно MRSA чаще определялся у пациентов в группе с двукратным введением препарата (61 из 220 пациентов, или 27,7%) по сравнению с группой однократного введения (36 из 210 пациентов, или 17,1%). Всего 45,6% пациентов были госпитализированы, а 54,3% – проходили лечение во внебольничных условиях. Средняя продолжительность госпитализации составила 8 дней в обеих группах, а доля пациентов с положительным клиническим исходом терапии была сопоставима и составила 83,3% среди госпитализированных и 82,4% среди амбулаторных пациентов. Отдельно у пациентов, получавших

терапию во внебольничных условиях, эффективность в группе с однократным назначением составила 82,1% по сравнению с 82,7% при двукратном режиме.

Клиническая эффективность в обеих группах не зависела ни от типа выделяемого возбудителя, ни от чувствительности *S. aureus* к метициллину. МПК₉₀ далбаванцина у выделенных *S. aureus* была 0,06 мг/мл. Среди пациентов с бактериемией, вызванной *S. aureus*, ранний клинический ответ на терапию через 48-72 ч. отмечался у 7 из 8 человек с однократным введением далбаванцина, и у всех 7 с двукратным введением.

Данное исследование показало, что далбаванцин в виде однократной в/в инфузии 1500 мг по эффективности и безопасности не уступает режиму с двукратным введением препарата в дозе 1000 мг в 1-й день + 500 мг на 8-й день.

Систематические обзоры и мета-анализы

Традиционно в исследованиях эффективность и безопасность новых липогликопептидов сравнивается со стандартной терапией ИКМТ. Для того чтобы получить представление о сравнительной эффективности липогликопептидов, в одной из недавних работ был проведен систематический обзор и мета-анализ данных рандомизированных клинических исследований [127]. В качестве препарата стандартной терапии выступал ванкомицин и его традиционные альтернативы, применяемые при терапии грамположительных ИКМТ (линезолид, тедизолид, даптомицин, клиндамицин, триметоприм/сульфаметоксазол, доксициклин, оксациллин, цефазолин, цефтаролин и тигециклин). Первичным показателем эффективности был клинический ответ на 1-2 неделе после окончания терапии, который определялся как улучшение симптомов ИКМТ. Вторичными показателями эффективности были клинический ответ в субпопуляции пациентов с инфекцией, вызванной *S. aureus* (в том числе, MRSA) и ранний клинический ответ на терапию через 48-72 ч. у пациентов с оИКМТ. Режим дозирования препаратов соответствовал описанному в литературе: далбаванцин 1000 мг в первый день + 500 мг через неделю в виде в/в инфузий, оритаванцин 1200 мг в/в в виде 3-часовой инфузии, ванкомицин 15 мг/кг каждые 12 ч в течение 7-10 дней. При назначении ванкомицина с последующим приемом других антибиотиков курс терапии составлял 10-14 дней, ванкомицин назначался в дозе 15 мг/кг каждые 12 ч в течение первых 3-х дней, линезолид – 600 мг 2 раза в день, триметоприм/сульфаметоксазол – 960 мг 2 раза в день, доксициклин – 100 мг 2 раза в день, и клиндамицин – 300 мг 4 раза в день. Анализ данных был проведен на основании 7 рандомизированных сравнительных исследований, соответствующих критериям отбора. Общее количество пациентов составило 6398 человек с оИКМТ, вызванными грамположительными возбудителями, с наличием обширных абсцессов, инфицированных ожогов, раневой инфекции, целлюлита, наряду с системными и локальными признаками инфекции. Средний возраст пациентов был меньше 50 лет. Наиболее частыми типами инфекций были целлюлит, абсцесс и раневая инфекция. В трех включенных в анализ исследованиях пациентам назначался телаванцин, в двух – далбаванцин, и в других двух – оритаванцин.

Результаты исследования представлены в Таблице 8. Согласно данным как парного, так и сетевого мета-анализа, далбаванцин, телаванцин и оритаванцин показали сходный клинический ответ по сравнению со стандартной терапией. При сравнении гликопептидов между собой методом сетевого мета-анализа они также были сопоставимы по эффективности. В субпопуляции пациентов с инфекциями, вызванными MRSA, клинический ответ на терапию телаванцином был лучше, чем при назначении стандартной терапии по данным как парного, так и сетевого мета-анализа, в то время как эффективность далбаванцина и оритаванцина у данной категории пациентов была сопоставима со стандартной терапией. В трех исследованиях оценивался ранний клинический ответ на терапию. Согласно результатам сетевого мета-анализа этих исследований, различия между оритаванцином и далбаванцином, оритаванцином и стандартной терапией, а также далбаванцином и стандартной терапией не было.

Что касается нежелательных явлений, то их общее количество при терапии далбаванцином было ниже, чем при назначении стандартной терапии (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,64-0,93), тогда как в случае назначения телаванцина частота, как общего количества нежелательных явлений, так и серьезных нежелательных явлений была выше.

В другой работе методом сетевого мета-анализа сравнивалась эффективность и безопасность даптомицина, далбаванцина, линезолида и тигециклина у пациентов с оИКМТ [128]. В выборку для анализа были включены 19 публикаций по результатам 17 рандомизированных контролируемых клинических исследований терапии взрослых пациентов с оИКМТ, вызванных грамположительными микроорганизмами. Критериями оценки служили клиническая и микробиологическая эффективность, любые нежелательные и серьезные нежелательные явления, количество случаев прекращения терапии в связи с нежелательными и серьезными нежелательными явлениями, а также частота смертельного исхода. Наиболее частыми оИКМТ были обширные абсцессы, раневая инфекция и целлюлит, которые во всех случаях сопровождалась эритемой и как минимум двумя сопутствующими симптомами – гнойным отделяемым, флюктуацией, локальной гипертермией, напряженностью при пальпации или уплотнением. Во всех случаях тяжесть инфекции предполагала необходимость назначения в/в антибиотикотерапии как минимум в течение 3-х дней в следующих дозах: даптомицин 4 мг/кг в/в 1 раз в день у пациентов без бактериемии и 6 мг/кг 4 раза в день при бактериемии на протяжении 14-42 дней (всего 5 исследований), далбаванцин 1000 мг + 500 мг через неделю в виде в/в инфузии (3 исследования), тигециклин первое введение 100 мг в/в с последующим введением 50 мг в/в 2 раза в день (4 исследования), линезолид 600 мг в/в каждые 12 ч. (8 исследований). Препаратом сравнения был ванкомицин, за исключением двух исследований, в которых терапия сравнивалась с линезолидом и тейкопланином. По результатам данного мета-анализа было показано, что клиническая и микробиологическая эффективность при назначении далбаванцина была сходной с ванко-

Таблица 8. Результаты парного и сетевого мета-анализа сравнительной эффективности и безопасности липогликопептидов

Режимы терапии	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	
	Парный мета-анализ	Сетевой мета-анализ
Клинический ответ на терапию у всех пациентов		
Оритаванцин vs стандартная терапия	1,06 (0,85 – 1,33)	1,06 (0,85 – 1,33)
Далбаванцин vs стандартная терапия	0,79 (0,53 – 1,20)	0,78 (0,52 – 1,18)
Телаванцин vs стандартная терапия	1,09 (0,90 – 1,33)	1,09 (0,90 – 1,33)
Оритаванцин vs далбаванцин	–	1,36 (0,85 – 2,18)
Оритаванцин vs телаванцин	–	0,98 (0,72 – 1,31)
Далбаванцин vs телаванцин	–	0,72 (0,45 – 1,13)
Клинический ответ на терапию у пациентов с инфекциями, вызванными MRSA		
Оритаванцин vs стандартная терапия	0,95 (0,56 – 1,61)	0,95 (0,56 – 1,61)
Далбаванцин vs стандартная терапия	0,73 (0,06 – 8,33)	0,73 (0,06 – 8,33)
Телаванцин vs стандартная терапия	1,62 (1,01 – 2,61)	1,62 (1,00 – 2,61)
Оритаванцин vs далбаванцин	–	1,29 (0,11 – 15,48)
Оритаванцин vs телаванцин	–	0,59 (0,29 – 1,19)
Далбаванцин vs телаванцин	–	0,45 (0,04 – 5,39)
Клинический ответ через 48-72 ч. у пациентов с ОИКМТ		
Оритаванцин vs далбаванцин	–	1,02 (0,72 – 1,46)
Оритаванцин vs стандартная терапия	1,02 (0,80 – 1,27)	1,02 (0,80 – 1,27)
Далбаванцин vs стандартная терапия	0,99 (0,76 – 1,30)	0,99 (0,76 – 1,30)
Нежелательные явления		
Оритаванцин vs стандартная терапия	0,94 (0,79 – 1,13)	0,94 (0,79 – 1,13)
Далбаванцин vs стандартная терапия	0,77 (0,64 – 0,93)	0,77 (0,64 – 0,93)
Телаванцин vs стандартная терапия	1,33 (1,10 – 1,60)	1,33 (1,10 – 1,61)
Оритаванцин vs далбаванцин	–	1,23 (0,94 – 1,58)
Оритаванцин vs телаванцин	–	0,71 (0,55 – 0,92)
Далбаванцин vs телаванцин	–	0,58 (0,45 – 0,76)
Серьезные нежелательные явления		
Оритаванцин vs стандартная терапия	0,99 (0,68 – 1,45)	0,99 (0,68 – 1,45)
Далбаванцин vs стандартная терапия	0,77 (0,52 – 1,14)	0,77 (0,52 – 1,15)
Телаванцин vs стандартная терапия	1,52 (1,07 – 2,17)	1,54 (1,07 – 2,21)
Оритаванцин vs далбаванцин	–	1,28 (0,74 – 2,22)
Оритаванцин vs телаванцин	–	0,64 (0,38 – 1,09)
Далбаванцин vs телаванцин	–	0,50 (0,29 – 0,86)

мицином, линезолидом, даптомицином, тигециклином и тейкопланином. По частоте прекращения терапии в связи с нежелательными и серьезными нежелательными явлениями далбаванцин был также сопоставим с препаратами сравнения. Однако, при терапии далбаванцином отмечалась значительно меньшая частота нежелательных явлений, чем при терапии линезолидом, значительно меньшая частота серьезных нежелательных явлений, чем при терапии ванкомицином и даптомицином, а также значительно меньший риск смерти от всех причин, чем при терапии ванкомицином, линезолидом и тигециклином.

Другие показания для применения далбаванцина

В настоящий момент времени единственным показанием для применения далбаванцина являются ИКМТ, вызванные грамположительными возбудителями. Тем не менее, учитывая профиль безопасности, активность далбаванцина в отношении мультирезистентных возбудителей и длительный период полувыведения, есть основания думать о потенциальном расширении показаний для применения препарата. Подтверждением этого могут служить положительные результаты исследований применения препарата на животных при инфекциях различной локализации – инфекционного эндокардита,

инфекций костей и суставов, пневмонии, в которых далбавагин показал свою эффективность [91, 94, 103, 129-131]. Что касается применения у людей, то, помимо описанного выше исследования II фазы, где оценивались эффективность и безопасность препарата при терапии катетер-ассоциированных инфекций, имеется ряд случаев успешного применения далбавагина вне имеющихся официальных показаний – при пневмонии, инфекционном эндокардите, перипротезной инфекции, септическом артрите, синусите и т.д. [44, 123, 132-135].

Перспективным направлением представляется назначение препарата у больных, перенесших оперативное вмешательство по поводу вентральных грыж с использованием аллотрансплантата в виде полипропиленовой синтетической сетки. В этой ситуации инфицирование раны является крайне неблагоприятным фактором, поскольку возникает угроза удаления трансплантата, и делает само проведенное оперативное вмешательство бесполезным, ухудшает результаты лечения и повышает ее стоимость.

Имеются клинические наблюдения, когда назначение препаратов с анти-MRSA активностью на фоне инфицированной раны позволило быстро купировать воспалительный процесс и сохранить сетку. С учетом уникального фармакологического профиля далбавагин может быть оптимальным выбором в этой ситуации.

В связи с современной практикой ранней выписки из стационара (на 2-3 сутки после проведенного оперативного вмешательства), принятой во многих странах мира, от 12 до 84 процентов раневых осложнений развиваются уже после выписки из стационара [136].

Возможность назначения эффективного препарата с длительным периодом полувыведения может решить многие проблемы.

Препарат также может быть успешно использован для лечения больных с диабетической стопой. Это, как правило, больные с длительным анамнезом, несколькими курсами антибактериальной терапии в анамнезе, с полимикробной резистентной флорой и поражениями других органов и систем. Определение этой ситуации, как лечение не по показанию, не совсем точно. Этих больных можно также рассматривать как коморбидных больных с ИКМТ и сопутствующим сахарным диабетом.

Конечно, проведение дополнительных контролируемых исследований позволило бы прояснить картину и расширить официальные показания для назначения далбавагина.

Безопасность

В целом далбавагин отличается хорошей переносимостью, а большинство нежелательных явлений, возникших в клинических исследованиях, были легкой степени. По результатам клинических исследований I фазы у здоровых добровольцев не отмечалось токсичности, требующей уменьшения дозы, а наиболее частыми нежелательными явлениями были лихорадка (температура тела 37,1-37,5°C) и головная боль [137]. При этом различий в частоте нежелательных явлений в группе пациентов, получавших далбавагин, и группе плацебо не было.

По объединенным результатам семи рандомизированных клинических исследований II и III фазы, в которых оценивалась эффективность далбавагина (общее количество пациентов, получавших далбавагин – 1778 человек) и препаратов сравнения (1224 человек), наиболее частыми нежелательными явлениями, отмечавшимися более, чем у 2% пациентов, были тошнота (5,5%), головная боль (4,7%), диарея (4,4%), рвота (2,8%), сыпь (2,7%) и кожный зуд (2,1%) (Таблица 9) [61, 62]. При этом причинно-следственная связь между нежелательными явлениями и назначением далбавагина устанавливалась не во всех случаях.

У пациентов, получавших далбавагин (n=1778), по сравнению с пациентами в группе препаратов сравнения (n=1224) была ниже как общая частота всех нежелательных явлений, возникших с момента назначения лечения (44,9 vs 46,8%, p=0,012), так и нежелательных явлений, непосредственно связанных с терапией (18,5% vs 20,1%, p=0,014) [138].

Несмотря на то, что длительность в/в инфузии далбавагина составляет 30 минут, ни у одного из пациентов не возник синдром «красного человека» [124]. Многие кожные реакции возникали не во время, а после инфузии, и были обусловлены установкой постоянного катетера [125]. Необходимо отметить, что причиной появления нежелательных явлений со стороны кожи (зуд, сыпь) может быть быстрое в/в введение препарата, а их исчезновению может способствовать приостановка или снижение скорости инфузии [70, 114, 125, 139]. Несмотря на длительный период полувыведения далбавагина, средняя продолжительность нежелательных явлений в группе далбавагина и группе препаратов сравнения составила 7,7 и 8 дней соответственно [138].

При сравнении режимов назначения далбавагина нежелательные явления отмечались в 7,2% случаев при однократном (1500 мг) введении, и в 7,5% – при назначении препарата 1000 мг в 1-й день + 500 мг на 8-й день [126].

Частота всех нежелательных явлений в ходе исследований DISCOVER составила 32,8% в группе далбавагина и 37,9% – в группе ванкомицина/линезолида [125].

Принимая во внимание возможное увеличение интервала QTc при приеме другого липогликопептидного антибиотика телаванцина [140], были проведены исследования, которые показали, что далбавагин при

Таблица 9. Нежелательные явления по обобщенным данным исследований II и III фазы

	Далбавагин (n=1778)	Препарат сравнения* (n=1224)
Тошнота	98 (5,5%)	78 (6,4%)
Головная боль	83 (4,7%)	59 (4,8%)
Диарея	79 (4,4%)	72 (5,9%)
Рвота	50 (2,8%)	37 (3%)
Сыпь	48 (2,7%)	30 (2,4%)
Кожный зуд	38 (2,1%)	41 (3,3%)

* линезолид, цефазолин, цефалексин, ванкомицин.

назначении в терапевтических дозах не оказывает влияния на продолжительность интервала QTc [141, 142]. В исследовании у здоровых добровольцев 30-минутная в/в инфузия далбаванцина в дозе 1000 или 1500 мг не влияла не только на интервал QTc, но также и на ЧСС и интервалы PR и QRS [141].

Серьезные нежелательные явления

По данным исследований II и III фазы серьезные явления возникали у 6,1% пациентов (109 из 1778), получавших далбаванцин, и у 6,5% – препараты сравнения (80 из 1224) [62]. Прекращение лечения в связи с серьезными нежелательными явлениями потребовалось в 3,0% и 2,8% случаев соответственно. Средняя продолжительность нежелательных явлений составляла 4 дня в обеих группах. Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с назначенной терапией, в группе пациентов, получавших далбаванцин, была ниже, чем у пациентов, получавших препарат сравнения (0,2% vs 0,7%, $p=0,021$) [138].

В сравнительном исследовании двух режимов дозирования далбаванцина в группе с однократным назначением далбаванцина 1500 мг и в группе с двукратным режимом дозирования (1000 мг + 500 мг) серьезные нежелательные явления отмечались в 2% ($n=7$) и 1,4% ($n=5$) случаев, а отмена препарата потребовалась 1,7% ($n=6$) и 1,4% ($n=5$) пациентов соответственно, что говорит о сопоставимом профиле безопасности обоих режимов [126].

По результатам исследований DISCOVER серьезные нежелательные явления в группе далбаванцина встречались реже, чем в группе ванкомицина/линезолида, и составляли 2,6% и 4% соответственно, а летальный исход был зарегистрирован у 1 и у 7 пациентов ($p=0,03$) [107, 125].

Нефротоксичность

В ходе исследований DISCOVER нефротоксичность определялась как повышение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным уровнем на 50% или как абсолютное увеличение уровня креатинина на 0,5 мг/дл. В результате у пациентов с в/в введением антибиотика продолжительностью не менее 10 дней, частота развития нефротоксичности в группе далбаванцина была значительно ниже (3,3%), чем в группе пациентов, получавших ванкомицин без перехода на линезолид *per os* (9,3%) [143].

Гепатотоксичность

Что касается изменений печеночных проб, то частота отклонения лабораторных показателей у пациентов в группе далбаванцина и в группе, получающих препараты сравнения, была сходной. Однако, более чем трехкратное повышение уровня АЛТ от нормальных значений, определяемых на визите оценки, отмечалось у 12 пациентов, получавших далбаванцин (0,8%) и у двух пациентов из группы препаратов сравнения (0,2%) [123-125]. В данном случае необходимо отметить, что у 8 из 12 пациентов в группе далбаванцина имелась одна или более сопутствующая тяжелая патология печени (в т.ч. гепатит С, гепатит В, острый холецистит, алкогольная болезнь печени), что и могло сказаться на повышении

уровней АЛТ. Более чем десятикратное от верхней границы нормы повышение уровня АЛТ отмечалось у 3 пациентов в группе далбаванцина и ни у одного – в группе пациентов, получавших препараты сравнения. У одного из пациентов, участвовавших в клиническом исследовании I фазы далбаванцина, наблюдалось повышение уровня АСТ более чем в 20 раз выше верхней границы нормы [70]. Все описанные случаи повышения уровня АСТ были обратимыми [62]. Повышение уровня ГГТ наблюдалось у 1,1% пациентов, но уровень повышения не был указан [61].

Доза и режим применения

Рекомендуемая доза далбаванцина для терапии ИКМТ у взрослых пациентов составляет 1500 мг, при этом препарат можно назначать как однократно, так и в режиме 1000 мг в 1-й день и 500 мг на 8-й день в виде внутривенных 30-минутных инфузий, независимо от пола и возраста пациентов [61, 62].

У пациентов с почечной недостаточностью и клиренсом креатинина ≤ 30 мл/мин, не находящихся на регулярном гемодиализе, препарат назначается в дозах 750 мг в 1-й день и 375 мг на 8-й день также в виде в/в 30-минутных инфузий. При почечной недостаточности с клиренсом креатинина $\geq 39-70$ мл/мин, а также пациентам, не находящихся на регулярном гемодиализе, коррекция дозы и времени введения препарата не требуется. При нарушениях функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекции не требуется, при средних и тяжелых нарушениях (класс В и С) назначать далбаванцин следует с осторожностью.

Далбаванцин противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к препарату и должен назначаться с осторожностью при гиперчувствительности к гликопептидам. Быстрая инфузия гликопептидов может вызвать реакцию, напоминающую синдром «красного человека», но остановка или снижение скорости инфузии может прекратить развитие этих реакций. В случаях диареи во время курса терапии необходимо провести диагностику *Clostridium difficile*, так как случаи *C. difficile*-ассоциированной диареи отмечались при назначении практически всех системных антибиотиков, включая далбаванцин [61, 62].

Заключение

Несмотря на разработку новых методов диагностики и подходов хирургического лечения ИКМТ, проблема антибиотикотерапии остается актуальной как в связи с ростом резистентности возбудителей инфекций, так и со снижением количества новых антибиотиков, входящих в клиническую практику или находящихся в разработке. Появление далбаванцина не только расширяет арсенал имеющихся антибиотиков для терапии ИКМТ, но и представляет ряд преимуществ. Далбаванцин может применяться при инфекциях, вызванных резистентными грамположительными возбудителями, а также у пациентов с риском нежелательных явлений при применении ванкомицина. В связи с уникальной фармакокинетикой

с длительным периодом полувыведения далбаванцин обладает преимуществом не только перед известными, но и перед новыми препаратами для терапии ИКМТ, и может назначаться в режиме одной или двух в/в инфузий на весь курс терапии. Благодаря этому и хорошему профилю безопасности, далбаванцин может также рассматриваться в качестве удобной опции для терапии ИКМТ во внебольничных условиях без необходимости терапевтического лекарственного мониторинга, что мо-

жет существенно снизить конечную стоимость терапии. Принимая во внимание эффективность далбаванцина при терапии катетер-ассоциированных инфекций, высокую биодоступность в костной ткани и синовиальной оболочке суставов и ряд положительных примеров назначения препарата не по показанию, следует рассматривать возможность расширения спектра применения препарата при инфекциях, вызванных грамположительными возбудителями.

Литература

- Esposito S., Noviello S., Leone S. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29(2):109-115.
- Linder K.E., Nicolau D.P., Nailor M.D. Epidemiology, treatment, and economics of patients presenting to the emergency department for skin and soft tissue infections. *Hosp Pract (1995).* 2017;45(1):9-15.
- Olaniji R., Pozzi C., Grimaldi L., Bagnoli F. *Staphylococcus aureus*-Associated Skin and Soft Tissue Infections: Anatomical Localization, Epidemiology, Therapy and Potential Prophylaxis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;409:199-227.
- Posnett J., Gottrup F., Lundgren H., Saal G. The resource impact of wounds on health-care providers in Europe. *J Wound Care.* 2009;18(4):154-161.
- Itani K.M., Merchant S., Lin S.J., et al. Outcomes and management costs in patients hospitalized for skin and skin-structure infections. *Am J Infect Control.* 2011;39(1):42-49.
- Edelsberg J., Taneja C., Zervos M., et al. Trends in US hospital admissions for skin and soft tissue infections. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(9):1516-1518.
- Suaya J.A., Mera R.M., Cassidy A., et al. Incidence and cost of hospitalizations associated with *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in the United States from 2001 through 2009. *BMC Infect Dis.* 2014;14:296.
- Skin and skin-structure surgical infections. Russian National Recommendations. Savelyev V.S., Ed. Moscow, 2009. Russian. (Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева. Москва, 2009).
- Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1198-1208.
- Lautz T.B., Raval M.V., Barsness K.A. Increasing national burden of hospitalizations for skin and soft tissue infections in children. *J Pediatr Surg.* 2011;46(10):1935-1941.
- Eagye K.J., Kim A., Laohavaleeson S., Kuti J.L., Nicolau D.P. Surgical site infections: does inadequate antibiotic therapy affect patient outcomes? *Surg Infect (Larchmt).* 2009;10(4):323-331.
- Hersh A.L., Chambers H.F., Maselli J.H., Gonzales R. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med.* 2008;168(14):1585-1591.
- Bassetti M., Baguneid M., Bouza E., et al. European perspective and update on the management of complicated skin and soft tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20 Suppl 4:3-18.
- Dekhnich A.V., Nikulin A.A., Ryabkova E.L. et al. Epidemiology of resistance of *S. aureus* strains, selected from ICU patients in Russian hospitals: multicenter study results. *Klinicheskaja mimikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2008;10(4):333-44. Russian. (Дехнич А.В., Никулин А.А., Рябкова Е.Л., et al. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ российских стационаров: результаты многоцентрового исследова-
- Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008;10(4):333-344.
- Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Klinicheskaja mimikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2017;19(1):57-62. Russian. (Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., et al. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):57-62).
- Ki V., Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008;19(2):173-184.
- Kozlov R.S., Krechikova O.I., Ivanchik N.V., et al. Etiology of Nosocomial Bacterial Infections in Russia. Rosnet Study Group. Proceedings of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2008 Oct 25-28; Washington, DC, USA.572.
- Corey G.R., Stryjewski M.E. New rules for clinical trials of patients with acute bacterial skin and skin-structure infections: do not let the perfect be the enemy of the good. *Clin Infect Dis.* 2011;52 Suppl 7:S469-476.
- Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(2):147-159.
- US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. October, 2013.
- Hachaturyan N.N., Dizengof I.M., Smirnov G.G., et al. Features of antibacterial therapy for surgical infections of the skin and soft tissues. *Consilium Medicum Hirurgija.* 2011;1:34-7. Russian. (Хачатурян Н.Н. Дизенгоф И.М., Смирнов Г.Г., et al. Особенности антибактериальной терапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей. *Consilium Medicum Хирургия (Прил).* 2011;1:34-37).
- Surgical infections of the skin and soft tissues. Russian national recommendations. 2nd revised and enlarged edition. Moscow, 2015. Russian. (Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е переработанное и дополненное издание. Москва, 2015.).
- Moran G.J., Abrahamian F.M., Lovecchio F., Talan D.A. Acute bacterial skin infections: developments since the 2005 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines. *J Emerg Med.* 2013;44(6):e397-412.
- Garau J., Ostermann H., Medina J., et al. Current management of patients hospitalized with complicated skin and soft tissue infections across Europe (2010-2011): assessment of clinical practice patterns and real-life effectiveness of antibiotics from the REACH study. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(9):E377-385.
- Zhanel G.G., Calic D., Schweizer F., et al. New lipoglycopeptides:

- a comparative review of dalbavancin, oritavancin and telavancin. *Drugs*. 2010;70(7):859-886.
26. Guskey M.T., Tsuji B.T. A comparative review of the lipoglycopeptides: oritavancin, dalbavancin, and telavancin. *Pharmacotherapy*. 2010;30(1):80-94.
 27. Bailey J., Summers K.M. Dalbavancin: a new lipoglycopeptide antibiotic. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(7):599-610.
 28. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.
 29. Moet G.J., Jones R.N., Biedenbach D.J., Stilwell M.G., Fritsche T.R. Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007;57(1):7-13.
 30. Abbas M., Paul M., Huttner A. New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(10):697-703.
 31. Arias C.A., Murray B.E. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266-278.
 32. Bal A.M., David M.Z., Garau J., et al. Future trends in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection: An in-depth review of newer antibiotics active against an enduring pathogen. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;10:295-303.
 33. Richter S.S., Diekema D.J., Heilmann K.P., et al. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6484-6489.
 34. Chambers H.F., Deleo F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(9):629-641.
 35. Chua K., Laurent F., Coombs G., Grayson M.L., Howden B.P. Antimicrobial resistance: Not community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)! A clinician's guide to community MRSA - its evolving antimicrobial resistance and implications for therapy. *Clin Infect Dis*. 2011;52(1):99-114.
 36. David M.Z., Daum R.S. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: epidemiology and clinical consequences of an emerging epidemic. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):616-687.
 37. DeLeo F.R., Otto M., Kreiswirth B.N., Chambers H.F. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 2010;375(9725):1557-1568.
 38. Tong S.Y., Davis J.S., Eichenberger E., Holland T.L., Fowler V.G. Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(3):603-661.
 39. Bowen A.C., Tong S.Y., Andrews R.M., et al. Short-course oral cotrimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9960):2132-2140.
 40. Miller L.G., Daum R.S., Chambers H.F. Antibacterial Treatment for Uncomplicated Skin Infections. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2460.
 41. Miller L.G., Daum R.S., Creech C.B., et al. Clindamycin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for uncomplicated skin infections. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1093-1103.
 42. Nguyen H.M., Graber C.J. Limitations of antibiotic options for invasive infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: is combination therapy the answer? *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(1):24-36.
 43. Gould I.M., David M.Z., Esposito S., et al. New insights into methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pathogenesis, treatment and resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(2):96-104.
 44. Dryden M.S. Alternative clinical indications for novel antibiotics licensed for skin and soft tissue infection? *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28(2):117-124.
 45. Rodvold K.A., McConeghy K.W. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2014;58 Suppl 1:S20-27.
 46. Castanheira M., Jones R.N., Sader H.S. Update of the *in vitro* activity of daptomycin tested against 6710 Gram-positive cocci isolated in North America (2006). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61(2):235-239.
 47. Cui L., Tominaga E., Neoh H.M., Hiramatsu K. Correlation between Reduced Daptomycin Susceptibility and Vancomycin Resistance in Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(3):1079-1082.
 48. Patel J.B., Jevitt L.A., Hageman J., McDonald L.C., Tenover F.C. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1652-1653.
 49. Sader H.S., Streit J.M., Fritsche T.R., Jones R.N. Antimicrobial susceptibility of gram-positive bacteria isolated from European medical centres: results of the Daptomycin Surveillance Programme (2002-2004). *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9):844-852.
 50. Sakoulas G., Alder J., Thauvin-Eliopoulos C., Moellering R.C. Jr., Eliopoulos G.M. Induction of daptomycin heterogeneous susceptibility in *Staphylococcus aureus* by exposure to vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(4):1581-1585.
 51. van Hal S.J., Paterson D.L., Gosbell I.B. Emergence of daptomycin resistance following vancomycin-unresponsive *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a daptomycin-naive patient - a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(5):603-610.
 52. van Harten R.M., Willems R.J.L., Martin N.I., Hendrickx A.P.A. Multidrug-Resistant Enterococcal Infections: New Compounds, Novel Antimicrobial Therapies? *Trends Microbiol*. 2017;25(6):467-479.
 53. Gu B., Kelesidis T., Tsiodras S., Hindler J., Humphries R.M. The emerging problem of linezolid-resistant *Staphylococcus*. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(1):4-11.
 54. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. 2013. Available at www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm.
 55. Prasad P., Sun J., Danner R.L., Natanson C. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1699-1709.
 56. Yahav D., Lador A., Paul M., Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(9):1963-1971.
 57. Tasina E., Haidich A.B., Kokkali S., Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(11):834-844.
 58. Cai Y., Wang R., Liang B., Bai N., Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of tigecycline for treatment of infectious disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(3):1162-1172.
 59. Butler M.S., Hansford K.A., Blaskovich M.A., Halai R., Cooper M.A. Glycopeptide antibiotics: back to the future. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(9):631-644.
 60. Leadbetter M.R., Adams S.M., Bazzini B., et al. Hydrophobic vancomycin derivatives with improved ADME properties: discovery of telavancin (TD-6424). *J Antibiot (Tokyo)*. 2004;57(5):326-336.
 61. European Medicines Agency. Xydalba 500 mg powder for concentrate for solution for infusion: summary of product characteristics 2016. Available from: www.ema.europa.eu.
 62. Durata Therapeutics US Ltd. Dalvance (dalbavancin) for injection, for intravenous use: US prescribing information. Available from: www.dalvance.com.
 63. Malabarba A., Goldstein B.P. Origin, structure, and activity *in vitro* and *in vivo* of dalbavancin. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55 Suppl 2:ii15-20.
 64. Billeter M., Zervos M.J., Chen A.Y., Dalovisio J.R., Kurukularatne C. Dalbavancin: a novel once-weekly lipoglycopeptide antibiotic. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):577-583.
 65. Kim A., Kuti J.L., Nicolau D.P. Review of dalbavancin, a novel semisynthetic lipoglycopeptide. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007;16(5):717-733.

66. Sosio M., Stinchi S., Beltrametti F., Lazzarini A., Donadio S. The gene cluster for the biosynthesis of the glycopeptide antibiotic A40926 by *nonomuraea* species. *Chem Biol.* 2003;10(6):541-549.
67. Zhanel G.G., Trapp S., Gin A.S., et al. Dalbavancin and telavancin: novel lipoglycopeptides for the treatment of Gram-positive infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(1):67-81.
68. Lin G., Credito K., Ednie L.M., Appelbaum P.C. Antistaphylococcal activity of dalbavancin, an experimental glycopeptide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(2):770-772.
69. Lopez S., Hackbarth C., Romano G., et al. *In vitro* antistaphylococcal activity of dalbavancin, a novel glycopeptide. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55 Suppl 2:ii21-24.
70. Leighton A., Gottlieb A.B., Dorr M.B., et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(3):940-945.
71. Chong Y.P., Park S.J., Kim H.S., et al. *In vitro* activities of ceftobiprole, dalbavancin, daptomycin, linezolid, and tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* blood isolates: stratified analysis by vancomycin MIC. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(3):264-266.
72. Citron D.M., Tyrrell K.L., Goldstein E.J. Comparative *in vitro* activities of dalbavancin and seven comparator agents against 41 *Staphylococcus* species cultured from osteomyelitis infections and 18 VISA and hVISA strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(4):438-440.
73. Jones R.N., Flamm R.K., Sader H.S. Surveillance of dalbavancin potency and spectrum in the United States (2012). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(1):122-123.
74. Jones R.N., Sader H.S., Flamm R.K. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(3):304-307.
75. Jones R.N., Biedenbach D.J., Johnson D.M., Pfaller M.A. *In vitro* evaluation of BI 397, a novel glycopeptide antimicrobial agent. *J Chemother.* 2001;13(3):244-254.
76. Streit J.M., Fritsche T.R., Sader H.S., Jones R.N. Worldwide assessment of dalbavancin activity and spectrum against over 6,000 clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004;48(2):137-143.
77. Jones R.N., Fritsche T.R., Sader H.S., Goldstein B.P. Antimicrobial spectrum and potency of dalbavancin tested against clinical isolates from Europe and North America (2003): initial results from an international surveillance protocol. *J Chemother.* 2005;17(6):593-600.
78. Gales A.C., Sader H.S., Jones R.N. Antimicrobial activity of dalbavancin tested against Gram-positive clinical isolates from Latin American medical centres. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(2):95-100.
79. Streit J.M., Sader H.S., Fritsche T.R., Jones R.N. Dalbavancin activity against selected populations of antimicrobial-resistant Gram-positive pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;53(4):307-310.
80. Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R., Stilwell M.G. Dalbavancin activity tested against rarely isolated Gram-positive organism species from Europe. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29 Suppl (S2):195-196.
81. Biedenbach D.J., Bell J.M., Sader H.S., Turnidge J.D., Jones R.N. Activities of dalbavancin against a worldwide collection of 81,673 gram-positive bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):1260-1263.
82. Biedenbach D.J., Jones R.N. Multicenter evaluation of the *in vitro* activity of dalbavancin tested against staphylococci and streptococci in 5 European countries: results from the DECIDE Surveillance Program (2007). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64(2):177-184.
83. Jones R.N., Farrell D.J., Moet G.J., Sader H.S. Potency of Dalbavancin Tested Against 37,258 Gram-positive Cutaneous Pathogens from USA Medical Centers (2006-2009). 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Chicago, 17-20 September 2011. Abstr. E-1323.
84. Karlowsky J.A., Adam H.J., Poutanen S.M., et al. *In vitro* activity of dalbavancin and telavancin against staphylococci and streptococci isolated from patients in Canadian hospitals: results of the CANWARD 2007-2009 study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;69(3):342-347.
85. McCurdy S.P., Jones R.N., Mendes R.E., Puttagunta S., Dunne M.W. *In Vitro* Activity of Dalbavancin against Drug-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolates from a Global Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):5007-5009.
86. Mendes R.E., Castanheira M., Farrell D.J., et al. Update on dalbavancin activity tested against Gram-positive clinical isolates responsible for documented skin and skin-structure infections in US and European hospitals (2011-13). *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(1):276-278.
87. Pfaller M.A., Mendes R.E., Duncan L.R., Flamm R.K., Sader H.S. Activity of dalbavancin and comparator agents against Gram-positive cocci from clinical infections in the USA and Europe 2015-16. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(10):2748-2756.
88. Biedenbach D.J., Ross J.E., Fritsche T.R., Sader H.S., Jones R.N. Activity of dalbavancin tested against *Staphylococcus* spp. and beta-hemolytic *Streptococcus* spp. isolated from 52 geographically diverse medical centers in the United States. *J Clin Microbiol.* 2007;45(3):998-1004.
89. Naimi T.S., LeDell K.H., Como-Sabetti K., et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA.* 2003;290(22):2976-2984.
90. Huang V., Cheung C.M., Kaatz G.W., Rybak M.J. Evaluation of dalbavancin, tigecycline, minocycline, tetracycline, teicoplanin and vancomycin against community-associated and multidrug-resistant hospital-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(1):25-29.
91. Lefort A., Pavie J., Garry L., Chau F., Fantin B. Activities of dalbavancin *in vitro* and in a rabbit model of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* with or without reduced susceptibility to vancomycin and teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(3):1061-1064.
92. Bozdogan B., Esel D., Whitener C., Browne F.A., Appelbaum P.C. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hershey Medical Center. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(5):864-868.
93. Jones R.N., Stilwell M.G. Comprehensive update of dalbavancin activity when tested against uncommonly isolated streptococci, *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, and *Micrococcus* spp. (1357 strains). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;76(2):239-240.
94. Candiani G., Abbondi M., Borgonovi M., Romano G., Parenti F. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of BI 397, a new semi-synthetic glycopeptide antibiotic. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44(2):179-192.
95. Lin G., Smith K., Ednie L.M., Appelbaum P.C. Antipneumococcal activity of dalbavancin compared to other agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(12):5182-5184.
96. Dunne M., Boucher H., Wilcox M., Puttagunta S., Talbot G. Microbiologic analysis of target pathogens identified in the dalbavancin DISCOVER program. Presented at IDWeek 2013, October 2-6, 2013, San Francisco, California, USA. Abstr. 1338 plus poster.
97. Jones R.N., Farrell D.J., Flamm R.K., et al. Surrogate analysis of vancomycin to predict susceptible categorization of dalbavancin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2015;82(1):73-77.
98. Goldstein E.J., Citron D.M., Merriam C.V., et al. *In vitro* activities of dalbavancin and nine comparator agents against anaerobic gram-positive species and corynebacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(6):1968-1971.
99. Goldstein E.J., Citron D.M., Warren Y.A., et al. *In vitro* activities of dalbavancin and 12 other agents against 329 aerobic and anaerobic gram-positive isolates recovered from diabetic foot infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(8):2875-2879.
100. Heine H.S., Purcell B.K., Bassett J., Miller L., Goldstein B.P. Activity of dalbavancin against *Bacillus anthracis* *in vitro* and in a mouse inhalation anthrax model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):991-996.
101. Rolston K.V., Wang W., Neshor L., Shelburne S.A., Prince R.A. *In vitro* activity of dalbavancin and five comparator agents against common and uncommon Gram-positive organisms isolated from cancer patients. *J Antibiot (Tokyo).* 2016;69(5):381-387.
102. Andes D., Craig W.A. *In vivo* pharmacodynamic activity of

- the glycopeptide dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(5):1633-1642.
103. Jabes D., Candiani G., Romano G., et al. Efficacy of dalbavancin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the rat granuloma pouch infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(4):1118-1123.
 104. Johnson D.M., Fritsche T.R., Sader H.S., Jones R.N. Evaluation of dalbavancin in combination with nine antimicrobial agents to detect enhanced or antagonistic interactions. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27(6):557-560.
 105. Koeth L.M. D-F.J., Dunne M., et al. Dalbavancin and azithromycin synergy/antagonism study by checkerboard MIC. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Washington DC, 5-9 September 2014. Abstr. D-877.
 106. Goldstein B.P., Draghi D.C., Sheehan D.J., Hogan P., Sahn D.F. Bactericidal activity and resistance development profiling of dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(4):1150-1154.
 107. Leuthner K.D., Buechler K.A., Kogan D., Saguros A., Lee H.S. Clinical efficacy of dalbavancin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:931-940.
 108. Scoble P.J., Owens R.C., Jr., Puttagunta S., Yen M., Dunne M.W. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of a Single 500-mg or 1000-mg Intravenous Dose of Dalbavancin in Healthy Japanese Subjects. *Clin Drug Investig.* 2015;35(12):785-793.
 109. Buckwalter M., Dowell J.A. Population pharmacokinetic analysis of dalbavancin, a novel lipoglycopeptide. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(11):1279-1287.
 110. Marbury T., Dowell J.A., Seltzer E., Buckwalter M. Pharmacokinetics of dalbavancin in patients with renal or hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2009;49(4):465-476.
 111. Cavaleri M., Riva S., Valagussa A., et al. Pharmacokinetics and excretion of dalbavancin in the rat. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55 Suppl 2:ii31-35.
 112. Chen A.Y., Zervos M.J., Vazquez J.A. Dalbavancin: a novel antimicrobial. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):853-863.
 113. Nicolau D.P., Sun H.K., Seltzer E., Buckwalter M., Dowell J.A. Pharmacokinetics of dalbavancin in plasma and skin blister fluid. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):681-684.
 114. Dorr M.B., Jabes D., Cavaleri M., et al. Human pharmacokinetics and rationale for once-weekly dosing of dalbavancin, a semi-synthetic glycopeptide. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55 Suppl 2:ii25-30.
 115. Seltzer E., Dorr M.B., Goldstein B.P., et al. Once-weekly dalbavancin versus standard-of-care antimicrobial regimens for treatment of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis.* 2003;37(10):1298-1303.
 116. Dunne M.W., Puttagunta S., Sprenger C.R., et al. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):1849-1855.
 117. Cada D.J., Ingram K., Baker D.E. Dalbavancin. *Hosp Pharm.* 2014;49(9):851-861.
 118. Bradley J.S., Puttagunta S., Rubino C.M., et al. Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single Dose Dalbavancin in Children 12-17 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(7):748-752.
 119. Gonzalez D., Bradley J.S., Blumer J., et al. Dalbavancin Pharmacokinetics and Safety in Children 3 Months to 11 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(7):645-653.
 120. Dowell J.A., Goldstein B.P., Buckwalter M., Stogniew M., Damle B. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of dalbavancin, a novel glycopeptide antibiotic. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(9):1063-1068.
 121. Bowker K.E., Noel A.R., MacGowan A.P. Pharmacodynamics of dalbavancin studied in an *in vitro* pharmacokinetic system. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(4):802-805.
 122. Bhavnani S.M., Hammel J.P., Rubino C.M., et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic (PK-PD) Analyses for the efficacy of dalbavancin using phase 3 data from patients with acute bacterial skin and skin structure infections. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington DC, 5-9 September 2014. Abstr. E-1323.
 123. Raad I., Darouiche R., Vazquez J., et al. Efficacy and safety of weekly dalbavancin therapy for catheter-related bloodstream infection caused by gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis.* 2005;40(3):374-380.
 124. Jauregui L.E., Babazadeh S., Seltzer E., et al. Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1407-1415.
 125. Boucher H.W., Wilcox M., Talbot G.H., et al. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2169-2179.
 126. Dunne M.W., Puttagunta S., Giordano P., et al. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis.* 2016;62(5):545-551.
 127. Agarwal R., Bartsch S.M., Kelly B.J., et al. Newer glycopeptide antibiotics for treatment of complicated skin and soft tissue infections: systematic review, network meta-analysis and cost analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(4):361-368.
 128. Guest J.F., Esteban J., Manganello A.G., et al. Comparative efficacy and safety of antibiotics used to treat acute bacterial skin and skin structure infections: Results of a network meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187792.
 129. Kussmann M., Obermueller M., Berndl F., et al. Dalbavancin for treatment of implant-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in an experimental rat model. *Sci Rep.* 2018;8(1):9661.
 130. Darouiche R.O., Mansouri M.D. Dalbavancin compared with vancomycin for prevention of *Staphylococcus aureus* colonization of devices *in vivo*. *J Infect.* 2005;50(3):206-209.
 131. Barnea Y., Lerner A., Aizic A., et al. Efficacy of dalbavancin in the treatment of MRSA rat sternal osteomyelitis with mediastinitis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):460-463.
 132. Diaz-Ruiz C., Alonso B., Cercenado E., et al. Can dalbavancin be used as a catheter lock solution? *J Med Microbiol.* 2018;67:936-944.
 133. Bouza E., Valerio M., Soriano A., et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(4):571-577.
 134. Barber K.E., Tirmizi A., Finley R., Stover K.R. Dalbavancin Use for the Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *J Pharmacol Pharmacother.* 2017;8(2):77-79.
 135. Almgour T.A., Fletcher V., Alessa M., Alhifany A.A., Tabb D. Multiple Weekly Dalbavancin Dosing for the Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2017;18:1315-1319.
 136. Woelber E., Schrick E.J., Gessner B.D., Evans H.L. Proportion of Surgical Site Infections Occurring after Hospital Discharge: A Systematic Review. *Surg Infect (Larchmt).* 2016;17(5):510-519.
 137. Galluzzo M., D'Adamio S., Bianchi L., Talamonti M. Pharmacokinetic drug evaluation of dalbavancin for the treatment of skin infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(2):197-206.
 138. Dunne M.W., Talbot G.H., Boucher H.W., Wilcox M., Puttagunta S. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug Saf.* 2016;39(2):147-157.
 139. Decousser J.W., Bourgeois-Nicolaos N., Doucet-Populaire F. Dalbavancin, a long-acting lipoglycopeptide for the treatment of multidrug-resistant Gram-positive bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5(4):557-571.
 140. Barriere S., Genter F., Spencer E., et al. Effects of a new antibacterial, telavancin, on cardiac repolarization (QTc interval duration) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2004;44(7):689-695.
 141. Dunne M.W., Zhou M., Darpo B. A thorough QT study with dalbavancin: a novel lipoglycopeptide antibiotic for the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(4):393-398.
 142. Trevino J., Bayon C., Arda A., et al. New insights into glycopeptide antibiotic binding to cell wall precursors using SPR and NMR spectroscopy. *Chemistry (Easton).* 2014;20(24):7363-7372.
 143. Puttagunta S., Boucher H., Talbot G., et al. Dalbavancin vs vancomycin for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI): a subanalysis from the DISCOVER studies. IDWeek 2014. Philadelphia, 8-12 October 2014. Abstr. 266.