

Инфекционный эндокардит стафилококковой этиологии: клиническое течение и антибактериальная терапия

С. В. ЯКОВЛЕВ, Д. В. ЩЕКА, М. П. СУВОРОВА, Е. В. СЕРГЕЕВА, Н. А. ЧЕРКАСОВА

Кафедра госпитальной терапии № 2 Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова
Городская клиническая больница № 7, Москва

Infective Endocarditis of Staphylococcal Etiology: Clinical Process and Antibacterial Therapy

S. V. YAKOVLEV, D. V. SHCHEKA, M. P. SUVOROVA, E. V. SERGEEVA, N. A. CHERKASOVA

Chair of Hospital Therapy No.2, I. M. Sechenov Moscow Medical Academy
Municipal Clinical Hospital No.7, Moscow

Проанализированы особенности клинического течения и адекватность различных режимов антибиотикотерапии стафилококкового эндокардита у 115 госпитализированных больных (за 10-летний период). Выделены 4 клинических критерия для прогнозирования стафилококковой этиологии эндокардита: внутривенная наркомания, спленомегалия, лейкоцитоз и геморрагическая сыпь на коже. Анализ отечественных и зарубежных данных показал, что адекватной терапией, приводящей к эрадикации возбудителя, в случае оксациллиночувствительных стафилококков являются бета-лактамы (оксациллин, цефалоспорины I и III поколений) и линкомицин, а применение ципрофлоксацина и ванкомицина нецелесообразно; в случае метициллинорезистентных *S.aureus* (MRSA) рекомендуется ванкомицин, а для лечения эндокардита, вызванного *S.aureus* с промежуточной устойчивостью к ванкомицину — VISA (МПК выше 0,5 мкг/мл), рекомендуется линезолид.

Ключевые слова: стафилококковый эндокардит, клиника, прогнозирование, антибиотикотерапия.

Characteristics of the clinical process of staphylococcal endocarditis in 115 inpatients and the adequacy of various regimens for their antibiotic therapy within a period of 10 years were analysed. Four clinical criteria for prognosis of staphylococcal endocarditis were determined: intravenous narcomania, splenomegaly, leukocytosis and hemorrhagic skin eruption. The analysis of the Russian and foreign findings showed that the use of betalactams (oxacillin, the 1st and 3rd generation cephalosporins) and lincomycin provided the adequate therapy resulting in eradication of the pathogen in case of oxacillin resistant staphylococci, whereas the use of ciprofloxacin and vancomycin was inexpedient. In case of MRSA it was recommended to use vancomycin and in case of endocarditis due to *S.aureus* with intermediate resistance to vancomycin (VISA, MIC > 0.5 mcg/ml) the use of linezolid was recommended.

Key words: staphylococcal endocarditis, clinical process, prognosis, antibiotic therapy.

Введение

За последние 10 лет произошли изменения в этиологической структуре инфекционного эндокардита (ИЭ). Вместо доминировавших в прежние годы стрептококков группы *viridans* ведущие позиции заняли стафилококки, преимущественно *Staphylococcus aureus*. По данным исследователей из Duke University (США), за период с 1991 по 2000 гг. доля стафилококкового ИЭ составила 48% (*S.aureus* 35,2% и *Staphylococcus epidermidis* 12,8%). При этом уровень метициллинорезистентных золотистых стафилококков (MRSA) составил 41,1% [1]. В другом исследовании американскими специалистами были получены похожие данные: из 566

случаев ИЭ нативных клапанов стафилококковая этиология выявлена в 34% случаев, при этом доля MRSA составила 14,8% [2].

В странах Европы стафилококки выделяются у 31,4—36,9% больных ИЭ, *Streptococcus viridans* — у 17,1—19,7% [3]. При поражении нативных клапанов на долю *S.aureus* приходится 25—40% случаев ИЭ, а на коагулазонегативные стафилококки (CNS) — 4—8%. В случае ИЭ протезированного клапана наблюдается другая картина: в ранние сроки после протезирования в 60—70% случаев выделяются CNS, в 30—39% — *S.aureus*, в то время как в поздние сроки после операции эти микроорганизмы выделяются соответственно в 10—12% и в 15—20% случаев [4]. Наблюдаемая тенденция, вероятно, связана с растущей частотой стафилококковой бактериемии, обусловленной частыми медицинскими вмешательствами (амбулаторный

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 115446 Москва, Коломенский пр., 6.
Кафедра госпитальной терапии №2 ММА им. И. М. Сеченова

гемодиализ, инфузии, внутрисосудистые устройства и т. д.) и внутривенной наркоманией в развитых странах.

Особую проблему представляют внебольничные штаммы MRSA (CA-MRSA), частота которых в последние годы существенно повысилась. На сегодняшний день CA-MRSA распространены по всему миру, о чём свидетельствуют сообщения из США, стран Европы, Японии, Кореи и др. Особенностью CA-MRSA является наличие SCCmec гена IV типа, кодирующего резистентность только к бета-лактамам антибиотикам, что является их фенотипической особенностью. Наиболее частой локализацией CA-MRSA инфекции являются кожа и мягкие ткани. Однако данная проблема напрямую связана и с ИЭ, так как стафилококки на сегодняшний день занимают лидирующие позиции в этиологии этого заболевания. Особенно важно, что CA-MRSA могут обуславливать развитие ИЭ без факторов риска стафилококковой бактериемии и без органического поражения эндокарда [5,6].

С момента начала использования антибиотиков для лечения ИЭ изменилось клиническое течение этого заболевания. Однако исследований, посвящённых сравнению клинической картины стафилококкового ИЭ с ИЭ другой этиологии, в литературе не найдено. Этиологию ИЭ удаётся установить, по разным данным, лишь в 40–80% случаев. Поэтому поиск специфических критериев стафилококкового ИЭ представляется вполне оправданным. Данные критерии позволят более точно определять выбор антибиотика для эмпирической терапии ИЭ в случае отрицательной гемокультуры.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей клинического течения и адекватности различных режимов антибактериальной терапии стафилококкового ИЭ, основанных на оценке антибиотикочувствительности возбудителей и клинической эффективности антибиотиков.

Материал и методы

Анализировались клиническое течение, результаты лечения и исходы 115 случаев документированного ИЭ (в соответствии с критериями Duke) у больных с установленной этиологией заболевания, находившихся на лечении в многопрофильном стационаре, за 10-летний период.

Проведён сравнительный частотный анализ клинических, инструментальных, лабораторных критериев в двух группах больных: ИЭ стафилококковой этиологии (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.haemolyticus*) и нестафилококковой природы (*Streptococcus viridans*, *S.agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *E.faecium*, *Enterobacter* spp.). Выполнен регрессионный анализ с клинико-лабораторными переменными для определения специфических критериев стафилококкового ИЭ с использованием программы SPSS версия 13.0.

Выполнено микробиологическое исследование гемокультур *Staphylococcus* spp., выделенных от больных ИЭ, с определением их антибиотикочувствительности. Чувствительность стафилококков к антибактериальным препаратам — оксацил-

лину, гентамицину, эритромицину, рифампицину, ципрофлоксацину, ванкомицину, линезолиду определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтон согласно рекомендациям Института по клиническим и лабораторным стандартам (Clinical and Laboratory Standards Institute — CLSI).

Проведён анализ клинических и микробиологических исходов стафилококкового ИЭ в зависимости от режима антибактериальной терапии.

Результаты исследований

За 10 лет наблюдения диагноз ИЭ был документирован у 115 пациентов, при этом этиология заболевания была установлена в 46 (40%) случаях. У 30 больных отмечена стафилококковая этиология ИЭ (65,2%), а у 16 пациентов были выделены другие микроорганизмы (чаще стрептококки). В случае стафилококковой этиологии ИЭ у 24 пациентов был выделен золотистый стафилококк, у 6 — коагулазонегативные виды стафилококка.

В результате выполнения частотного анализа независимых переменных получены достоверные различия между исследуемыми группами. В группе стафилококкового ИЭ средний возраст пациентов был меньше, чем в группе нестафилококкового ИЭ ($33,1 \pm 20$ лет и $48,1 \pm 13$ лет соответственно, $p=0,007$); количество внутривенных наркоманов было соответственно больше — 13/30 (44,3%) и 0/16 (0%), $p=0,002$. Кроме того, у больных стафилококковым ИЭ чаще встречались спленомегалия (56,7 и 6,3 %; $p=0,001$) и уровень лейкоцитов в крови был выше ($12,4 \times 10^9/\text{л}$ и $8,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p=0,012$). Геморрагическая сыпь на коже выявлялась только в случаях ИЭ, вызванного *Staphylococcus aureus*. На основании данных частотного анализа выделены переменные: «внутривенная наркомания», «спленомегалия», «лейкоцитоз» и «геморрагическая сыпь на коже» — для проведения регрессионного анализа. В результате регрессионного анализа установлено, что можно прогнозировать стафилококковую этиологию ИЭ с достоверностью 89% при наличии всех четырёх критериев, при наличии любых трёх или двух критериев (с обязательным наличием «лейкоцитоза») вероятность составляет от 74 до 88%.

Устойчивость выделенных у больных ИЭ штаммов стафилококков к антибактериальным препаратам представлена в табл. 1.

Из 30 штаммов стафилококков 7 (23,3%) характеризовались устойчивостью к оксациллину (MRSA и MRCNS).

По фенотипу устойчивости оксациллинорезистентные штаммы стафилококков можно условно разделить на внебольничные (резистентные только к бета-лактамам антибиотикам) и госпитальные (обладающие полирезистентностью). В качестве фенотипического признака, позволяющего различить внебольничные и госпитальные штаммы оксациллинорезистентных стафилококков, используют критерии чувстви-

Таблица 1. Устойчивость к антибактериальным препаратам стафилококков, выделенных у больных с инфекционным эндокардитом

Антибактериальные препараты	Количество устойчивых штаммов	
	абс.	%
Оксациллин	7	23,3
Эритромицин	3	10,0
Рифампицин	3	10,0
Ципрофлоксацин	6	20,0
Гентамицин	30	100
Ванкомицин	0	0
Линезолид	0	0

Таблица 2. Клиническая и бактериологическая эффективность антибактериальной терапии пациентов с документированным стафилококковым ИЭ

№ п/п	Возбудитель	Нозокомиальный/ внебольничный штамм	Чувствительность к оксациллину	Режим АБ терапии	Исход
1	SA	Внебольничный	Ч	Цефазолин + гентамицин	В
2	SA	Внебольничный	Р	Линкомицин	В/О
3	SA	Внебольничный	Ч	Оксациллин + гентамицин	В
4	SA	Внебольничный	Ч	Цефтриаксон	В
5	SA	Внебольничный	Ч	Оксациллин + гентамицин	В
6	SA	Нозокомиальный	Р	Имепенем	С
7	SA	Внебольничный	Ч	Ванкомицин + гентамицин	С
8	SA	Внебольничный	Ч	Оксациллин + гентамицин	В
9	SA	Внебольничный	Ч	Ампициллин	В
10	SA	Внебольничный	Ч	Оксациллин + гентамицин	В
11	SA	Внебольничный	Ч	Рифампицин + гентамицин	В
12	SA	Внебольничный	Ч	Линкомицин + гентамицин	В
13	SA	Внебольничный	Ч	Оксациллин + гентамицин	В/О
14	SA	Внебольничный	Ч	Оксациллин + гентамицин	В
15	SA	Внебольничный	Р	Ванкомицин	В
16	SA	Нозокомиальный	Р	Ципрофлоксацин + гентамицин	С
17	SA	Внебольничный	Ч	Оксациллин + гентамицин	В
18	SA	Внебольничный	Ч	—	—
19	SA	Внебольничный	Ч	Цефотаксим + гентамицин	В/О
20	SA	Внебольничный	Ч	Ципрофлоксацин	С
21	SA	Нозокомиальный	Р	Линезолид	В
22	SA	Внебольничный	Ч	Оксациллин + гентамицин	В
23	SA	Внебольничный	Ч	Линкомицин	В/О
24	SA	Внебольничный	Ч	Цефазолин + гентамицин	В
25	CNS	Внебольничный	Ч	Цефотаксим	В
26	CNS	Внебольничный	Р	Линезолид	В
27	CNS	Внебольничный	Ч	Ванкомицин	С
28	CNS	Внебольничный	Р	Рифампицин + гентамицин	В
29	CNS	Внебольничный	Ч	Ванкомицин	В/О
30	CNS	Внебольничный	Ч	Цефазолин + гентамицин	В

Примечание. Ч — чувствительный; Р — резистентный штаммы; В — выздоровление; В/О — выздоровление с операцией; С — смерть; SA — *Staphylococcus aureus*; CNS — коагулазонегативные стафилококки.

тельности к эритромицину, к которому внебольничные штаммы практически всегда сохраняют чувствительность. В соответствии с этими критериями 4 (57,1%) из 7 выделенных штаммов были расценены как внебольничные, а 3 штамма — как госпитальные (табл. 2).

Антибактериальная терапия была расценена как эффективная (выздоровление пациента) у 24 (80%) больных стафилококковым ИЭ. Пять пациентов (16,7%) умерли. Летальность при стафилококковом ИЭ, вызванным оксациллиночувствительными штаммами, была ниже (3 из 23 пациентов — 13,0%), чем при ИЭ, вызванным MRSA (2 из 7 пациентов — 28,6%). В одном случае оценить кли-

нический эффект не представлялось возможным, так как пациент был переведён в другой стационар для проведения оперативного лечения.

При анализе бактериологического эффекта проводимой антибактериальной терапии получены следующие данные: эрадикация — у 20 пациентов (66,7%); персистенция — у 3 пациентов (10,0%); суперинфекция — у 1 пациента (3,3%); невозможно оценить — у 6 пациентов (20,0%).

Адекватность антибактериальной терапии оценивалась как в группах с положительным эффектом (нормализация температуры тела и уровня лейкоцитов, уменьшение СОЭ, отрицательная гемокультура), так и с отрицательным эффектом

(смерть). Адекватной терапией считали в случае, если выделенный возбудитель был чувствителен к эмпирически назначенным антибиотикам.

В группе с положительным клиническим эффектом антибактериальная терапия в 23 случаях из 24 (95,8%) была расценена как адекватная. Неадекватность терапии в 1 случае заключалась в назначении ампициллина по 3 г в сутки.

При ИЭ, вызванным оксациллиночувствительными стафилококками, положительный эффект был достигнут при назначении оксациллина у 8 пациентов (100%), цефазолина — у 3 пациентов (100%), цефотаксима — у 3 пациентов (100%), рифампицина — у 1 пациента (100%) и линкомицина — у 2 пациентов (100%). Терапия ванкомицином была неэффективной в 2 из 3 случаев ИЭ, вызванного оксациллиночувствительными штаммами стафилококка (см. табл. 2).

При ИЭ, вызванным оксациллинорезистентными стафилококками, положительный эффект отмечался во всех случаях при назначении линезолида, ванкомицина, рифампицина и линкомицина; эффект не был получен при применении имипенема. Назначение цiproфлоксацина было неэффективным как в случае чувствительных, так и оксациллиноустойчивых стафилококков.

Обсуждение результатов

По данным литературы, современный ИЭ характеризуются более скудной клинической симптоматикой, а развёрнутая классическая клиническая картина заболевания отмечается нечасто [7, 8]. В одном клинко-морфологическом исследовании было показано, что несмотря на достоверную разницу в частоте встречаемости тех или иных клинических проявлений современного ИЭ в сравнении с ИЭ середины прошлого столетия, новых симптомов выявлено не было [3]. В связи с этим говорить об изменении клинической картины ИЭ не вполне корректно.

К клиническим особенностям стафилококкового ИЭ большинство исследователей относят следующие [9—11]:

- более быстрое развитие клинической картины заболевания;
- более тяжёлое течение (выраженная анемия, гиперлейкоцитоз, гипотония и др.);
- более частое возникновение эмболических осложнений;
- более высокая смертность, особенно при ИЭ, вызванном MRSA.

В нашем исследовании только три клинических критерия (лейкоцитоз, спленомегалия и геморрагическая сыпь) достоверно ассоциировались со стафилококковой этиологией ИЭ. Вероятно, это связано с высокой вирулентностью стафилококков и, как следствие, более выраженной системной воспалительной реакцией. Следует также

отметить, что стафилококковый ИЭ чаще развивался у внутривенных наркоманов и людей более молодого возраста. Однако для подтверждения специфичности и чувствительности выявленных факторов необходимы дополнительные исследования с большим количеством пациентов.

Большинство специалистов в качестве препарата выбора при ИЭ, вызванным оксациллиночувствительными стафилококками, рекомендуют оксациллин (флуклоксациллин) по 12 г в сутки или цефалоспорин 1-го поколения цефазолин в суточной дозе 6 г.

При ИЭ, вызванным MRSA, обычно применяют ванкомицин в суточной дозе 2 г [4, 12—14]. В настоящее время большинство специалистов не расценивает ванкомицин в качестве адекватного и надёжного средства для лечения инфекций, вызванных MRSA, в частности ИЭ [15]. В последние годы накоплены убедительные данные о снижении клинической эффективности ванкомицина в случаях MRSA со значением МПК выше 0,5 мкг/мл, причём большинство современных штаммов MRSA характеризуются значениями МПК ванкомицина, равными 1 мкг/мл и выше [16—18]. Кроме того, клинически значимой становится проблема промежуточной и высокой устойчивости к ванкомицину у стафилококков (VISA) и энтерококков (VRE), поскольку в этих случаях ванкомицин не эффективен. В случаях ИЭ, вызванного оксациллиночувствительными стафилококками, ванкомицин также не является адекватным антибиотиком, так как уступает по эффективности беталактамам [14, 19]. На основании вышесказанного можно сделать вывод, что ванкомицин не может считаться адекватным антибиотиком для эмпирической терапии ИЭ. В качестве средства этиотропной терапии стафилококкового эндокардита назначение ванкомицина оправдано при документации высокой чувствительности MRSA к препарату, то есть при значениях МПК ванкомицина ниже 1 мкг/мл.

Отмеченная в нашем исследовании эффективность линезолида при лечении двух пациентов с ИЭ представляет определённый интерес в плане дальнейшего изучения этого перспективного антибактериального препарата. Следует подчеркнуть, что выздоровление было достигнуто без проведения хирургической операции при ступенчатой терапии линезолидом — внутривенно в течение 5—7 дней, затем внутрь до завершения полного курса лечения (28—36 дней).

В настоящее время имеются экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность линезолида при лечении ИЭ, превышающую эффективность ванкомицина. Так, Т. Tsaganos с соавт. [20] на экспериментальной модели эндокардита показали, что линезолид достоверно снижает количество микробов (MRSA) не только в клапанных вегетациях, но и в

других, вторичных локусах инфекции (лёгкие, почки, печень, селезёнка), причём бактерицидный эффект линезолида был достоверно выше по сравнению с эффектом ванкомицина. Сходные результаты, свидетельствующие о преимуществе линезолида, отмечены и в другом экспериментальном исследовании [21].

Приводится анализ применения линезолида у 42 больных ИЭ, вызванным различными грамположительными микроорганизмами, главным образом полирезистентными [22]. Клиническая эффективность линезолида при средней продолжительности лечения 37 дней составила 79% (средняя длительность наблюдения за больными 8,5 месяцев).

В систематическом обзоре М. Falagas с соавт. [23] анализируются результаты лечения линезолидом 33 больных ИЭ, вызванным грамположительными бактериями, причём в 24,2 и 30,3% случаев это были соответственно MRSA и VISA штаммы *S.aureus*, в 6 случаях — VRE. Клиническое излечение на фоне линезолида было достигнуто у 63,6% больных; атрибутивная летальность составила 12,1%. Авторы подчеркивают, что данные результаты позволяют рекомендовать линезолид для лечения ИЭ, вызванного полирезистентными грамположительными бактериями.

В отечественной литературе также приводится успешный опыт лечения линезолидом раннего протезного эндокардита, причём результаты показывают, что своевременное назначение линезолида позволяет избежать повторной операции и тем самым оправдано с позиций соотношения стоимости и эффективности [24]. На основании собственных данных и анализа литературы эти же авторы обосновывают применение линезолида при ИЭ [25].

Вопрос о целесообразности применения комбинированной терапии при лечении стафилококкового эндокардита остаётся дискуссионным. Традиционно специалисты рекомендуют комбинировать беталактамы или ванкомицин с гента-

мицином или рифампицином, обосновывая данными о синергизме этих препаратов *in vitro*. Однако в клинических исследованиях эти экспериментальные данные не находят подтверждения в плане повышения клинической эффективности комбинированной терапии. Преимущество комбинированной терапии ИЭ, вызванного оксациллиночувствительными стафилококками или MRSA, в настоящее время не доказано. Так, в недавно опубликованном мета-анализе сравнительных исследований было показано, что добавление аминогликозида к беталактамным антибиотикам не улучшает результаты лечения ИЭ [26].

Выводы

1. Выделены 4 клинических критерия — «внутривенная наркомания», «спленомегалия», «лейкоцитоз» и «геморрагическая сыпь на коже», при помощи которых можно прогнозировать стафилококковую этиологию ИЭ.
2. Лечение ИЭ, вызванного оксациллиночувствительными стафилококками, беталактами (оксациллин, цефалоспорины I и III поколения) и линкомицином в максимальных дозах является адекватным и приводит к эрадикации возбудителя.
3. Ципрофлоксацин при ИЭ как в случае чувствительных стафилококков, так и MRSA, даже в максимальных дозах не приводит к эрадикации возбудителя.
4. Ванкомицин проявляет клиническую эффективность в случае ИЭ, вызванного MRSA, однако его эффективность существенно ниже в случае оксациллиночувствительных штаммов *Staphylococcus aureus*.
5. Анализ отечественных и зарубежных данных литературы позволяет рекомендовать линезолид для лечения инфекционного эндокардита, вызванного грамположительными микроорганизмами, особенно при риске неуспеха лечения ванкомицином (MRSA с МПК ванкомицина выше 0,5 мкг/мл, штаммы VISA и ванкомицинорезистентные энтерококки).

ЛИТЕРАТУРА

1. Cabell C. H., Andeson D. V., Buell H. E. et al. The changing face of endocarditis in the 1990s. 40th ICAAC (9/17/2000 through 9/20/2000).
2. Miro J. M., Anguera I., Cabell C. H. et al. *Staphylococcus aureus* native valve infective endocarditis: report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis. Clin Infect Dis 2005; 41: 507—514.
3. Николаевский Е. Н., Хубулава Г. Г., Удальцов Б. Б. Инфекционный эндокардит (современное состояние проблемы): Монография. Самара: 2006. 198.
4. Drinkovic D., Morris A. J., Pottumarthy S. et al. Bacteriological outcome of combination versus single-agent treatment for staphylococcal endocarditis. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 820—825.
5. Lee S. H., Chung M. H., Lee J. S. et al. A case of *Staphylococcus aureus* endocarditis after ear piercing in a patient with normal cardiac valve and a questionnaire survey on adverse events of body piercing in college students of Korea. Scand J Infect Dis 2006; 38: 2: 130—132.
6. Pistella E., Campanile F., Bongiorno D. et al. Successful treatment of disseminated cerebritis complicating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

endocarditis unresponsive to vancomycin therapy with linezolid. Scand J Infect Dis 2004; 36 (3): 222—225.

7. Белов Б. С. Инфекционный эндокардит II. Особенности течения, критерии диагноза, дифференциальная диагностика. Инфекц антимикроб тер 2004; 4: 120—123.
8. Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 2000; 857—892.
9. Petri C. A., Fowler V. G. Jr. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 413.
10. Le T., Bayer A. S. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. Clin Infect Dis 2003; 36: 615—621.
11. Турин В. П. Острый инфекционный эндокардит: тактика ведения и лечения. Сердце 2003; 5: 226—230.
12. Белобородов В. Б. Инфекционный эндокардит. Стратегия выбора антибактериальной терапии. Сердце 2003; 5: 242—247.
13. Белов Б. С. Инфекционный эндокардит III. Лечение и профилактика. Инфекц антимикроб тер 2004; 5: 149—154.

14. Fortún J., Navas E., Martínez-Beltrán J. et al. Short-course therapy for right-side endocarditis due to *Staphylococcus aureus* in drug abusers: cloxacillin versus glycopeptides in combination with gentamicin. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 120–125.
15. Jones R. N. Key considerations in the treatment of complicated staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: Suppl 2: 3–9.
16. Sakoulas G., Moise-Broder P., Schentag G. et al. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 6: 2398–2402.
17. Soriano A., Marco F., Martínez J. et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentrations on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 193–200.
18. Neoh H., Hori S., Komatsu M. et al. Impact of reduced vancomycin susceptibility on the therapeutic outcome of MRSA bloodstream infections. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2007; 6: 13: 1–6.
19. DiNubile M. J. Short-course antibiotic therapy for right-sided endocarditis caused by *Staphylococcus aureus* in injection drug users. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 120–125.
20. Tsagonis T., Skiadas I., Koutoukas P. et al. Efficacy and pharmacodynamics of linezolid, alone and in combination with rifampicin, in an experimental model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis.
21. Jacqueline C., Batard E., Perez I. et al. In vivo efficacy of continuous infusion versus intermittent dosing of linezolid compared to vancomycin in a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3706–3711.
22. Muñoz P., Rodríguez-Creixems M., Moreno M. et al. Linezolid therapy for infectious endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 211–215.
23. Falagas M. E., Manta K. G., Ntziora F. et al. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 273–280.
24. Белобородова Н. В., Кузнецова С. Т., Вострикова Т. Ю. и др. Первый опыт клинического применения нового антибиотика линезолида в кардиохирургии. *Антибиотики и химиотер* 2003; 48: 8: 11–16.
25. Белобородова Н. В., Седракан А. Р. Место линезолида в лечении инфекционного эндокардита. *Инфекции и антимикробная терапия* 2008; Альманах «Инфекции в стационаре», 6–10.
26. Falagas M. E., Matthaiou D. K., Bliziotis I. The role of aminoglycosides in combination with beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 639–647.