



Самсон А.А.¹✉, Кузьмин Ю.В.², Самсон М.А.³, Черноокый О.Г.¹, Валентюкевич А.В.¹, Романовский Д.В.¹, Волков А.С.¹, Винарская Н.А.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Военно-медицинский институт УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр детской хирургии, Минск, Беларусь

Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности тейкоплина

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Самсон А.А., Кузьмин Ю.В. – идея статьи, план написания, редактирование, набор материала, анализ и систематизация полученных данных литературы и результатов исследования; Самсон М.А. – анализ и систематизация данных литературы, обработка результатов исследования; Черноокый О.Г., Валентюкевич А.В., Романовский Д.В., Волков А.С. – набор материала, анализ и систематизация полученных результатов исследования; Винарская Н.А. – набор материала.

Подана: 01.08.2023

Принята: 03.09.2023

Контакты: samson_alla@mail.ru

Резюме

Проблемы современной антибактериальной терапии объясняют возросший интерес к гликопептидным антибиотикам, имеющим активность против наиболее устойчивых грамположительных кокков: метициллинрезистентных стафилококков, пенициллинрезистентных пневмококков и энтерококков.

Цель. Анализ клинической и микробиологической эффективности, переносимости тейкоплина в рутинной клинической практике.

В период с 2009 г. по 2023 г. под нашим наблюдением находилось 283 пациента в возрасте 57 (23; 81) лет, которым тейкоплин назначали в режимах эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии или с целью антибиотикопрофилактики при выполнении хирургических вмешательств. Все пациенты получали тейкоплин внутривенно. Длительность терапии составила от 7 до 56 суток, антибиотикопрофилактики – 24, 48 или 72 часа. С целью оценки клинической эффективности, переносимости лекарственного препарата проведен микробиологический и лабораторный мониторинг. В результате исследования установлена клинико-лабораторная эффективность тейкоплина в режимах как профилактики, так и лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, у пациентов групп высокого риска как терапевтического, так и хирургического профиля. Низкая частота развития нежелательных явлений, медленная скорость развития резистентности позволяют применять антибиотик у пациентов с тяжелыми инфекциями, требующими проведения длительного курса антибактериальной терапии, например, с инфекционным эндокардитом.

Ключевые слова: гликопептиды, тейкоплин, грамположительные микроорганизмы, метициллинрезистентный стафилококк, энтерококковая инфекция, инфекции кожи и мягких тканей, нефротоксичность

Ala A. Samson¹, Yury V. Kuzmin², Maxim A. Samson³, Oleg G. Chernookiy¹, Andrei V. Valentsiukevich¹, Dzmitry V. Ramanouski¹, Aleksei S. Volkov¹, Natallia A. Vinarskaya¹

¹ Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Minsk, Belarus

² Military Medical Institute, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery, Minsk, Belarus

Pharmacotherapy Proven by Time: from Mechanisms to Clinical Effectiveness of Teicoplanin

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Ala A. Samson, Yury V. Kuzmin – the idea of the article, writing plan, editing, recruitment of material, analysis and systematization of the obtained literature data and research results; Maxim A. Samson – analysis and systematization of literature data, processing of research results; Oleg G. Chernookiy, Andrei V. Valentsiukevich, Dzmitry V. Ramanouski, Aleksei S. Volkov – a set of material, analysis and systematization of the results of the study; Natallia A. Vinarskaya – a set of material.

Submitted: 01.08.2023

Accepted: 03.09.2023

Contacts: samson_alla@mail.ru

Abstract

The problems of modern antibiotic therapy explain the increased interest in glycopeptide antibiotics that have activity against the most resistant gram-positive cocci: methicillin-resistant staphylococci, penicillin-resistant pneumococci and enterococci. The aim of this study was to analyze the clinical and microbiological efficacy and tolerability of teicoplanin in routine clinical practice. In the period from 2009 to 2023, we observed 283 patients aged 57 (23; 81) years who were prescribed teicoplanin as empirical and targeted antibiotic therapy or for antibiotic prophylaxis during surgical interventions. All patients received teicoplanin intravenously. The duration of therapy ranged from 7 to 56 days, antibiotic prophylaxis – 24, 48 or 72 hours. In order to assess the clinical efficacy and tolerability of the drug, microbiological and laboratory monitoring was carried out. As a result of the study, the clinical and laboratory efficacy of teicoplanin was established in both the prevention and treatment of infections caused by gram-positive microorganisms in patients of high-risk groups of both therapeutic and surgical profiles. The low incidence of adverse events, the slow rate of development of resistance, allow the use of an antibiotic in patients with severe infections requiring a long course of antibiotic therapy, for example, with infective endocarditis.

Keywords: glycopeptides, teicoplanin, gram-positive microorganisms, methicillin-resistant staphylococcus, enterococcal infection, skin and soft tissue infections, nephrotoxicity

Достижения современной медицины в области хирургии, кардиологии, трансплантологии, онкологии, реаниматологии стали причинами агрессивной антибиотикотерапии и увеличения числа пациентов группы высокого риска по развитию тяжелых, в том числе и нозокомиальных инфекций, что в конечном итоге привело к подъему заболеваемости инфекциями, вызванными грамположительными микроорганизмами. Инфекции могут проявляться очень разнообразно, поражая кожу,

мягкие ткани, верхние и нижние дыхательные, мочевыводящие пути, костную и соединительную ткани. Все чаще регистрируются инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, связанные с имплантацией протезов, с катетеризацией магистральных сосудов, приводящие к сепсису, эндокардиту. Появились и распространились штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) и коагулазонегативные стафилококки (SCN), резистентные к метициллину, характеризующиеся устойчивостью ко всем β -лактамным антибиотикам и, как правило, аминогликозидам, фторхинолонам, рифампицину. В этой ситуации гликопептиды являются лекарственными препаратами, сохраняющими активность в отношении метициллинрезистентных штаммов стафилококков [2, 3, 16].

Другой проблемой современной антибактериальной терапии является увеличение резистентности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину, цефалоспорином, макролидам, ко-тримоксазолу. Гликопептидные антибиотики являются средствами выбора при лечении инфекций, вызванных штаммами пневмококков с множественной резистентностью [7, 10].

Все чаще возникают сложности при лечении энтерококковых инфекций мочевыводящих путей, раневого сепсиса, эндокардита, частота которых в отделениях реанимации и интенсивной терапии в последние годы значительно увеличилась. Ванкомицин до недавнего времени рассматривали как средство выбора при тяжелых энтерококковых инфекциях, однако широкое применение его в клинической практике стало причиной обмена генетическими элементами между штаммами энтерококков и развития резистентности [1, 8].

Вышеперечисленные проблемы антибактериальной терапии послужили причиной повышенного интереса к гликопептидным антибиотикам, активным против метициллинрезистентных стафилококков, пенициллинрезистентных пневмококков и энтерококков [5, 13].

На фармацевтическом рынке Республики Беларусь присутствуют два представителя класса гликопептидов: ванкомицин и тейкоплин. Природный антибиотик ванкомицин хорошо известен врачам, так как применяется для лечения инфекций с 1958 года. Однако токсичность (нефро- и ототоксичность, транзиторная нейтропения, аллергические реакции, флебиты) и проблемы переносимости (покраснение верхнего плечевого пояса при внутривенном введении) ванкомицина лимитируют и затрудняют его использование у тяжелых пациентов. Другим препаратом с определенными преимуществами перед ванкомицином является тейкоплин – антибиотик, синтезированный и впервые примененный в клинической практике в Италии в 1988 году [14].

Антимикробная активность тейкоплина

Тейкоплин обладает активностью в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий (*Staphylococcus aureus*, включая метициллинрезистентные штаммы, *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Peptostreptococcus* spp., *Corynebacterium jeikeium*, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium* spp., включая *C. difficile*) [15].

Механизм действия антибиотика связан с ингибированием второго этапа образования пептидогликана и подавлением синтеза клеточной стенки бактерий. Тейкоплин ингибирует рост чувствительных микроорганизмов за счет подавления

Таблица 1
Антимикробная активность (in vitro) (МПК₉₀, мг/л) тейкопланина и ванкомицина в отношении грамположительных бактерий

Table 1
Antimicrobial activity (in vitro) (MIC₉₀, mg/L) of teicoplanin and vancomycin against Gram-positive bacteria

Микроорганизмы	Тейкопланин	Ванкомицин
MSSA	0,5	2
MRSA	0,5	2
Staphylococcus spp. (SCN)	2	4
Streptococcus viridians	0,25	1
Streptococcus pyogenes	0,12	1
Streptococcus pneumoniae	0,125	1
Streptococcus agalactiae	0,125	0,5
Enterococcus faecalis	0,5	4
Enterococcus faecium	1	4
Listeria monocytogenes	0,25	0,5
Peptostreptococcus spp.	0,5	4
Corynebacterium jeikeium	1	1
Clostridium perfringens	0,5	0,5
Clostridium difficile	0,25	0,5
Propionibacterium spp.	0,25	0,5

Примечания: MSSA – метициллинчувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*; MRSA – метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*; SCN – коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*).

биосинтеза клеточной стенки бактерий, связываясь с участками, отличными от тех, с которыми связываются бета-лактамы. Синтез пептидогликана блокируется специфическим связыванием тейкопланина с остатками D-аланин-D-аланила [1].

Тейкопланин по многим характеристикам близок к ванкомицину, но in vitro в 2–4 раза более активен против метициллинчувствительных и метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, энтерококков, стрептококков (табл. 1) [4].

Антибиотик способен подавлять штаммы *Enterococcus faecalis*, резистентные к ванкомицину (фенотип Van-B), актуальность которых значимо выросла в условиях современного здравоохранения [6, 8].

Фармакокинетика тейкопланина

Тейкопланин вводят парентеральным путем (внутримышечно и внутривенно). Биодоступность тейкопланина при внутримышечном введении составляет около 90% (по сравнению с внутривенным введением). В ходе клинического применения установлено, что после внутримышечного введения препарата в течение 6 дней в дозе 200 мг, вводимой каждые 24 ч., средняя максимальная концентрация тейкопланина ($C_{\max}$) составила $12,1 \pm 0,9$ мг/мл и наступала через 2 часа после введения. После нагрузочной дозы 6 мг/кг, вводимой 3–5 раз внутривенно каждые 12 ч., средние значения $C_{\max}$ находились в диапазоне от 60 мг/л до 70 мг/л, после нагрузочной дозы 12 мг/кг, вводимой трижды каждые 12 ч., средние значения $C_{\max}$ составили $100 \pm 12,5$ мг/мл [9].

Таблица 2

Фармакокинетические параметры тейкопланина и ванкомицина

Table 2

Pharmacokinetic parameters of teicoplanin and vancomycin

Показатель	Тейкопланин (0,4 г)	Ванкомицин (1 г)
Пик концентрации в крови (C_{max}), мг/л	12 после в/м введения 50 после в/в введения	25–40
Связывание с белками, %	95	55
Период полувыведения ($T_{1/2}$), часы	40–120 (в зависимости от метода определения)	6–8
Объем распределения (V_d), л/кг	40–120	0,5–0,8
Выведение с мочой, %	80	90–100
Метаболизм, %	<5	<1
Диапазон терапевтических концентраций, мг/л	Максимальные (через 0,5 часа после в/в введения) – 20–40; минимальные (перед очередным введением) – 5–15	Максимальные (через 0,5 часа) – 20–50; минимальные (перед очередным введением) – 5–10
Способ применения	Внутривенно или внутримышечно	Медленная внутривенная инфузия
Суточная доза	400 мг	2 г
Кратность введения в сутки	1	2

Тейкопланин имеет преимущества перед ванкомицином в степени связывания с белками плазмы и скорости элиминации. Так, тейкопланин почти полностью (на 95%) связывается с белками плазмы, в то время как у ванкомицина этот показатель составляет около 55%. Тейкопланин за счет большей липофильности лучше проникает в ткани и фагоцитирующие клетки. Период полувыведения тейкопланина составляет 40–120 часов, что позволяет дозировать его 1 раз в сутки (табл. 2) [4].

Распределение

Тейкопланин распределяется в основном в легкие, миокард, костную ткань, при этом соотношение ткань – сыворотка превышает 1. В волдырной, синовиальной, перитонеальной жидкости соотношение ткань – сыворотка варьирует от 0,5 до 1. Выведение тейкопланина из перитонеальной жидкости происходит с той же скоростью, что и из сыворотки. В перитонеальной жидкости и подкожно-жировой ткани соотношение ткань – сыворотка составляет от 0,2 до 0,5. Тейкопланин плохо проникает в цереброспинальную жидкость [9].

Переносимость тейкопланина

Тейкопланин имеет преимущества в переносимости перед ванкомицином. Так, частота побочных эффектов у него не превышает 10%, в то время как у ванкомицина она составляет от 20 до 40% и зависит от степени чистоты препарата (лучше переносится хроматографически очищенный) и тяжести состояния пациента. Тейкопланин не вызывает развития синдрома «красного человека» – гиперемии кожи и болезненных ощущений при внутривенном введении препарата быстрее чем 1 г за 1 час инфузии. Частота встречаемости нефротоксических эффектов в контролируемых исследованиях при дозе 6 мг/кг составила не более 0,6%. Ототоксические эффекты

отмечали только при комбинации с аминогликозидами. Тейкопланин можно вводить как внутривенно, так и внутримышечно. При внутримышечном введении не вызывает болезненности и развития некрозов в области введения [18].

Тейкопланин разрешен для применения в детском возрасте с периода новорожденности [3].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ клинической и микробиологической эффективности, переносимости тейкопланина в рутинной клинической практике.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2009 г. по 2023 г. нами накоплен опыт применения тейкопланина для лечения инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов, инфекционного эндокардита, псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, и других жизнеугрожающих инфекций, а также с целью профилактики инфекционных осложнений при выполнении хирургических вмешательств.

Под нашим наблюдением в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» и учреждении здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко» г. Минска находилось 283 пациента в возрасте 57 (23; 81) лет, которым тейкопланин назначали в режимах эмпирической и целенаправленной антибактериальной терапии или с целью антибиотикопрофилактики при выполнении хирургических вмешательств (табл. 3).

Все пациенты получали ТЕЙКОПЛАНИН-ТФ (производства СООО «ТрайплФарм», Республика Беларусь) внутривенно. Длительность терапии составила от 7 до 56 суток, антибиотикопрофилактики – 24 ч., 48 ч. или 72 ч.

Среди наблюдаемых были 121 (42,8%) мужчина и 162 (57,2%) женщины.

Руководствуясь опытом применения тейкопланина в мировой практике, в режиме эмпирической антибактериальной терапии назначали его при высокой вероятности инфекций, вызванных резистентными к метициллину стафилококками, резистентными к пенициллину пневмококками, резистентными к ампициллину энтерококками: внутрибольничной пневмонии, абсцессах брюшной полости, инфицированных пролежнях, послеоперационной раневой инфекции, ангиогенных инфекциях.

Таблица 3
Распределение пациентов в зависимости от цели назначения тейкопланина
Table 3
Distribution of patients depending on the purpose of teicoplanin prescription

Цель назначения	Количество пациентов по профилю (абс./%)		
	хирургический	нефрологический и урологический	кардиологический, в том числе кардиохирургический
Эмпирическая терапия	62/21,9	9/3,2	63/22,3
Целенаправленная терапия после выделения возбудителя из крови	16/5,7	3/1,1	36/12,7
Антибиотикопрофилактика	32/11,3	8/2,8	54/19,1

Тейкоплин с лечебной целью в режиме эмпирической антибактериальной терапии применяли при наличии признаков инфекционного процесса: лихорадка выше 37,5 °С в течение двух и более суток, воспалительные изменения в гемограмме (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение С-реактивного белка, прокальцитонина), подтвержденные очаги инфекции, высокий риск инфицирования метициллинрезистентной флорой (длительная предшествующая или настоящая госпитализация, оперативные вмешательства в анамнезе) (табл. 4).

В составе комбинированной эмпирической антибактериальной терапии (цефалоспорины 3-го или 4-го поколений, карбапенемы) тейкоплин назначали 26 пациентам с синдромом диабетической стопы при нарастании системной воспалительной реакции (повышение температуры тела, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение С-реактивного белка, прокальцитонина), при наличии локальных признаков нарастания гнойно-некротического процесса (перифокальный отек, формирование вторичных некрозов, гнойное отделяемое, характерный запах), целлюлита в глубине раневого дефекта, трофических язв. При назначении антибиотика достигнута положительная динамика инфекционного процесса: пациенты выписаны домой после консервативного лечения без признаков как генерализованной, так и местной воспалительной реакции. Курс антибактериальной терапии составил от 7 до 18 суток.

Имеется положительный опыт применения тейкоплина в комбинации с карбапенемами (меропенемом, имипенемом/циластатинном) у 36 пациентов с пневмонией, возникшей на 7–8-е сутки госпитализации в отделении интенсивной терапии и реанимации.

Инфекционный эндокардит – одна из наиболее тяжелых инфекций, вызываемых грамположительными микроорганизмами. Проведенные в разных странах Европы исследования по лечению инфекционного эндокардита тейкоплином показали его высокую эффективность [11, 12, 17]. Под нашим наблюдением находилось 11 пациентов с инфекционным эндокардитом, получающих тейкоплин, из которых 2 с эндокардитом нативного клапана и 9 – с инфекционным эндокардитом протезированного клапана. У 7 из 11 человек подтверждена стафилококковая этиология заболевания: из крови или интраоперационно выделен MRSA. Относительная низкая

Таблица 4
Структура очагов инфекции у пациентов, получающих тейкоплин в режиме эмпирической антибактериальной терапии
Table 4
Structure of site of infection in patients receiving teicoplanin in the regimen of empirical antibiotic therapy

Система организма	Очаг инфекции	Количество пациентов
Органы дыхания	Нозокомиальная пневмония	36
Органы брюшной полости	Перитонит у пациентов с перитонеальным диализом	8
	Абсцесс	43
Кожа и мягкие ткани	Внебольничные инфекции мягких тканей	26
	Послеоперационная рана	52
Сердце и крупные сосуды	Инфекционный эндокардит	11
	Инфекции сосудов	33

нефротоксичность лекарственного препарата позволила провести длительный курс (6–8 недель) целенаправленной антибактериальной терапии у пациентов, имеющих нарушение функции почек.

У 94 пациентов тейкопланин был назначен для профилактики раневой инфекции, в том числе у пациентов после операций на открытом сердце с искусственным кровообращением. Антибиотик вводили в дозе 400 мг, разведенной в 10–20 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида, за 60 минут до кожного разреза внутривенно струйно медленно каждые 12 ч. для первых трех инъекций, затем по 400 мг каждые 24 ч. в течение 48–72 ч. в зависимости от выполненного оперативного вмешательства. Применение тейкопланина было обосновано наличием непереносимости β -лактамов антибиотиков, длительной предшествующей госпитализацией в хирургические стационары или носительством MRSA. Раны у наблюдаемых пациентов зажили первичным натяжением, в срок. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В 8 из 15 сравнительных клинических исследований показана лучшая переносимость тейкопланина по сравнению с ванкомицином. Наиболее значимым побочным эффектом применения ванкомицина является нефротоксичность: обратимое снижение функции почек на фоне ванкомицина наблюдается в 5–40% случаев. При применении тейкопланина в обычных дозах (6 мг/кг в сутки) частота возникновения нарушения функции почек составила около 0,6% [4]. В нашем наблюдении с целью контроля за токсическим действием тейкопланина на организм человека проведен лабораторный мониторинг. У наблюдаемых пациентов контролировали уровень мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), количества эозинофилов до назначения антибиотиков, через 3 суток после введения первой дозы и по завершении курса антибактериальной терапии. Клинически значимых лабораторных отклонений у наблюдаемых нами пациентов не отмечено (табл. 5).

Таким образом, многолетний опыт применения тейкопланина в режимах как профилактики, так и лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами, является основанием для включения препарата в схемы как эмпирической, так и целенаправленной антибактериальной терапии у пациентов групп высокого риска как терапевтического, так и хирургического профиля.

Таблица 5
Лабораторный мониторинг у пациентов, получающих тейкопланин
Table 5
Laboratory monitoring in patients receiving teicoplanin

Лабораторный показатель	Значение лабораторного показателя		
	до назначения	через 72 часа	после завершения курса терапии
Мочевина (ммоль/л)	4,4 (3,6; 8,1)	5,4 (3,7; 8,2)	7,7 (3,1; 8,2)
Креатинин (ммоль/л)	0,074 (0,035; 0,094)	0,078 (0,054; 0,081)	0,063 (0,052; 0,079)
	0,051 (0,043; 0,092)	0,067 (0,051; 0,099)	0,074 (0,049; 0,098)
АлАТ (Е/л)	23 (13; 29)	27 (26; 28)	29 (19; 31)
	27 (13; 43)	37 (26; 39)	39 (20; 41)
АсАТ (Е/л)	35 (25; 38)	17 (16; 28)	23 (19; 30)
	34 (11; 48)	39 (20; 42)	36 (35; 40)

Низкая частота развития нежелательных явлений, медленная скорость развития резистентности позволяют применять антибиотик у пациентов с тяжелыми инфекциями, требующими проведения длительного курса антибактериальной терапии, например, с инфекционным эндокардитом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brogden R.N., Peters D.H. Teicoplanin. A reappraisal of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs*. 1994;47:5:823–854.
2. Duckworth G.L. Diagnosis and management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Brit. Med. J.* 1993;307:1049–1052.
3. Felmingham D. Glycopeptides. *Antibiotics and Chemotherapy*. 7th ed., New York. 1997;363–368.
4. Harding I., Sorgel F. Comparative pharmacokinetics of teicoplanin and vancomycin. *J. Chemotherapy*. 2000;12(Suppl 5):15–20.
5. Available at: <https://www.medscape.co.uk/viewarticle/antibiotics-cause-half-perioperative-anaphylaxis-cases-2020a1000zvi>
6. Available at: <https://www.medscape.com/s/viewarticle/434423>
7. Available at: <https://www.medscape.com/s/viewarticle/946925>
8. Available at: <https://www.medscape.com/s/viewarticle/973665>
9. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/972877>
10. Klugman K.P. Activity of teicoplanin and vancomycin against penicillin-resistant pneumococci. *Eur. J. Clin. Microb. Inf. Dis.* 1994;13:1–2.
11. Murdoch D.R., Corey G.R., Hoen B. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Inter Med.* 2009;169:463–473.
12. Naber C.K., Erbel R., Baddour L.M. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Agents*. 2007;29.
13. *National Nosocomial Infections Surveillance System participating Hospitals. CDC. Nosocomial enterococci resistant to vancomycin – United States.* 1989–1993;270:15:1796.
14. Parenti F., Schito G.C., Courvalin P. Teicoplanin. Chemistry and microbiology. *J. Chemotherapy*. 2000;12(Suppl 5): 5–14.
15. Spencer R.C., Goering R. A critical review of the in vitro activity of teicoplanin. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 1995;5:169–177.
16. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995;274(8):639–644.
17. Wilson A.P., Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J AntimicrobChemother*. 1996;38:507–521.
18. Zeckel M.L. A closer look at vancomycin, teicoplanin and antimicrobial resistance. *J. Chemother*. 1997;9(5):311–335.