

## МУПИРОЦИН: КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю.

СПбХФА, Санкт-Петербург

Мупироцин - антибиотик, первоначально выделенный из культуры *Pseudomonas fluorescens* [26], представляет собой производное бутеноилнонановой кислоты, смесь псевдомониевых (монокрбохиновых) кислот с преобладанием псевдовониевой кислоты А (90%), а также кислот В, С и D [17, 18, 45].

Механизм действия мупироцина отличен от всех остальных известных противомикробных веществ. Терминальная часть молекулы мониевой кислоты имеет структурное сходство с аминокислотой изолейцином [5]. Антибиотик связывается с ферментом изолейцил-тРНК-синтетазой и блокирует синтез тРНК комплекса изолейцил-тРНК [62]. Мупироцин выраженно тормозит синтез белка и РНК, в то время как влияние на ДНК и образование клеточной стенки выражено гораздо в меньшей мере [30]. В низких концентрациях действие препарата бактериостатическое, при высоких концентрациях развивается бактерицидный эффект [28].

Препарат применяется только местно и выпускается в форме наружных и назальных мазей и кремов и назальных помад. В России зарегистрирован в виде назальной и наружной мази Бактробан (GlaxoSmithKline) и Супироцин (Glenmark Pharmaceuticals Ltd), причем препараты, наносимые на кожу и на слизистую носа отличаются. Общая информация по различным лекарственным формам мупироцина представлена в таблице 1.

На кожу препарат наносится, как правило, с лечебной целью, а интраназально - с профилактической. Лекарственные формы мупироцина не обладают запахом и не оставляют пятен на одежде, легко наносятся и смываются при необходимости. Активность препарата не уменьшается при контакте с выделениями из носа и увеличивается при снижении кислотности среды (связано с кислотной природой активного компонента), что является несомненным преимуществом при лечении инфекций кожи и мягких тканей, учитывая низкие значения рН кожи.

Мупироцин практически не абсорбируется с поверхности неповреждённого кожного покрова, однако степень его всасывания может увеличиваться при наличии повреждений (что обуславливает, например, нефротоксичность препарата при использовании у пациентов с обширными открытыми повреждениями кожи или при ожогах). Препарат хорошо проникает в поверхностные слои кожи, где депонируется и сохраняется длительно и стабильно, причём метаболизм до мониевой кислоты (антибактериально неактивна) составляет менее 3%.

Таблица 1. Особенности различных лекарственных форм мупироцина

Показатель	Лекарственная форма		
	Мазь	Крем	Мазь для интраназального применения
Содержание мупироцина	2 %		
Лекарственная основа	Полиэтиленгликолевая	Парафиновая и водорастворимая	Парафин белый мягкий, софтизан 649
Цель назначения	Лечение		Профилактика
Показания	Первичные инфекции кожи: импетиго, фолликулит, фурункулез (в т.ч. фурункулы наружного слухового прохода и ушной раковины), эктима. Вторичные инфекции кожи: инфицированная экзема, инфицированная травма (ссадины, укусы насекомых), незначительные (не требующие госпитализации) раны и ожоги. Профилактика бактериальных поражений небольших ран, порезов и других чистых повреждений кожи, а также для профилактики инфекционных осложнений мелких ссадин, порезов, ран (патологии, вызываемые <i>S. aureus</i> и <i>S. pyogenes</i> (группа А β-гемолитического стрептококка) [28]	Вторичные инфицированные травматические повреждения кожи (площадью до 100 см <sup>2</sup> ), вызванные чувствительными к мупироцину штаммами <i>S. aureus</i> и <i>S. Pyogenes</i> [28]	Эрадикация назофарингеального носительства MRSA
Способ применения	Наружно, 2-3 раза в сутки, возможно наложение повязки		Вводят в полость носа 2-3 раза в сутки, массируя крылья носа в течение 1 минуты
Неблагоприятные лекарственные реакции	Полиэтиленгликолевая основа может вызывать раздражение при нанесении на поврежденную кожу и слизистые оболочки (зуд (1%), жжение, сыпь (0,3%)). Существует небольшой риск развития аллергического контактного дерматита (0,7%). С большой осторожностью применяют при обширных открытых повреждениях кожи или при ожогах у пациентов с нарушенной функцией почек из-за опасности развития нефротоксического действия при всасывании полиэтиленгликоля [14].	Редко зуд, жжение, болезненность, кожные проявления аллергических реакций в месте нанесения препарата	Возможен ринит, гиперемия верхних дыхательных путей (5%), блефарит (<1%), головная боль (9%), головокружение (<1%), сухость во рту (<1%), изменение вкуса, кашель [28]
	Гастроэнтерологические побочные эффекты: тошнота (1,1%), боли в животе (<1%), диарея (<1%).		

В случае абсорбции препарата через поврежденную кожу, он быстро метаболизируется до неактивных метаболитов и выводится через почки.

Существуют комбинированные препараты, например, Супироцин-Б (Glenmark Pharmaceuticals Ltd) представляющий собой мазевую комбинацию мупироцина (2 г/100 г) и бетаметазона дипропионата (50 мг/100 г). Мупироцин обеспечивает антибактериальный эффект, а бетаметазон оказывает местное противовоспалительное действие, противоаллергическое, противоотечное, противоэкссудативное, антипролиферативное и иммунодепрессивное действие. Системные эффекты выражены незначительно из-за низкой абсорбции препарата через кожу.

Такая комбинация предназначена для лечения атопического дерматита, контактного дерматита (простого и аллергического), эксфолиативного дерматита, экземы и псориаза, осложненных вторичной бактериальной инфекцией. Кроме того, возможно, устранение микробного загрязнения кожи, как одного из факторов, поддерживающих длительный патологический процесс в коже, может способствовать более быстрому разрешению заболевания [29]. Клиническая эффективность Супироцина-Б при инфицированных дерматозах оценивается примерно в 95% [58].

### Спектр активности препарата

Препараты мупироцина высоко активны против грамположительной микрофлоры, включая метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA), который является одной из основных причин смерти у госпитализированных пациентов, получающих системную антибактериальную терапию [30]. В табл.2 представлен перечень микроорганизмов, чувствительных к мупироцину.

Таблица 2. Спектр активности мупироцина [3, 36, 47, 61]

Активен		Неактивен
Грам(+)	Грам(-)*	
Кокки:	Кокки:	<i>P.aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae spp.</i> <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Micrococcus spp.</i> Грамотрицательные неферментирующие анаэробы Грибы Хламидии
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus sanguis</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	
Палочки:	Палочки:	
<i>Bacillus subtilis</i> <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pasteurella multocida</i>	

Примечание:\* - активность показана *in vitro*.

Имеются данные по активности препарата в отношении грибов [44], однако, она подтверждается не всеми авторами [3].

Практически не активен препарат против представителей нормальной микрофлоры кожи (*Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp. и *Propionibacterium* spp), которые являются естественным защитным барьером организма [3, 36, 47, 61].

### Эффективность

Показаниями к применению мупироцина являются первичные инфекции кожи (импетиго, фолликулит, фурункулёз, эктима), вторичные инфицированные экземы, псориазные поражения, ожоги, раны и язвы, стафилококковое носительство в больницах, включая метициллинрезистентные штаммы, профилактика катетер-ассоциированных инфекций.

*S. aureus* - микроорганизм, который является причиной многих инфекций кожи и мягких тканей (КМТ). При инфекциях кожи и мягких тканей *S. aureus* является причиной первичных пиодермий почти в 75% случаев (табл.3). Предшествующие условия, такие, как повреждения тканей (язвы, раны) или воспаление (экссудативный дерматит), а также заболевания (сахарный диабет или рак), являются факторами риска появления вторичного инфицирования *S. aureus*, а также возникновения серьезных системных осложнений (например, бактериемии и сепсиса) [Белькова].

Таблица 3. Основные бактериальные инфекции кожи и их возбудители [Белькова]

Тип инфекции	Этиологический агент
Первичная инфекция	
Импетиго	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>
Фолликулит	<i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>
Паронихия	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Candida</i> spp., <i>P. aeruginosa</i>
Фурункул/карбункул	<i>S. aureus</i>
Гидраденит	<i>S. aureus</i>
Эктима	<i>S. pyogenes</i>
Рожистое воспаление	<i>S. pyogenes</i>
Шанкриформные повреждения	<i>T. pallidum</i> , <i>Haemophilus ducrei</i> , <i>Sporothrix</i> spp., <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Francisella tularensis</i> и др.
Мембранозные язвы	<i>Corinebacterium diphtheriae</i>
Вторичная инфекция на фоне:	
травматических повреждений	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Corinebacterium diphtheriae</i>
ожогов	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp.
аллергического дерматита	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>

При первичных инфекциях кожи, вызванных *S. aureus* (импетиго, рецидивирующая экзема), по результатам нескольких клинических испытаний установлена эффективность применения 2% мази мупироцина.

При инфекциях кожи и мягких тканей у взрослых пациентов местная терапия 2% мазью мупироцина обладает значимо более высокой эффективностью по сравнению с местной терапией 0,75 % мазью хлорамфеникола и позволяет значительно сократить сроки выздоровления, что позволяет рекомендовать ее в качестве эмпирической монотерапии у взрослых пациентов в амбулаторных условиях [2]. В лечении инфицированной экземы мупироцин превосходит перорально назначаемый цефалексин по клинической эффективности, будучи сопоставимым по безопасности [56].

Высокая эффективность и безопасность препарата 2% мази мупироцина подтверждена в открытом исследовании, проведенном в Ливии. В нём приняли участие 48 пациентов с инфекциями кожи, в основном, обусловленными стафилококками и стрептококками. Мупироцин назначали 3 раза в день в течение 7 дней. У 93,5% пациентов симптомы заболевания исчезли на 7-й день, у остальных еще через 1 нед. Выделено 50 бактериальных штаммов, 86% из них стафилококки, 14% - стрептококки. Побочных эффектов и кожных реакций не было [21].

Импетиго является наиболее распространенной бактериальной инфекцией кожи у детей. В большинстве случаев причиной небуллезного импетиго и во всех случаях буллезного импетиго являются *S. aureus*. В других случаях возникновение небуллезного импетиго обусловлено  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, который колонизирует кожу, непосредственно связываясь с участками фибронектина, оголяющихся при травмировании. Учитывая тот факт, что *S. aureus* колонизирует в первую очередь назальный эпителий, затем распространяется на кожу, пациенты с рецидивирующим импетиго должны быть обследованы на наличие назального носительства *S. aureus*.

Поверхностное, локальное импетиго может быть излечено в 90% случаев посредством местного применения мази мупироцина, являющегося прекрасной альтернативой пероральной антибиотикотерапии. При этом мупироцин по эффективности превосходит пероральные антибиотики (например, эритромицин и  $\beta$ -лактамы) и при его использовании отмечается значительно меньше побочных эффектов [13, 19, 34].

Возможно применение назального мупироцина (5-дневный курс) в качестве средства профилактики фурункулеза, особенно в тесно взаимодействующих коллективах, что предупреждает распространение инфекции [22].

Следует отметить преимущества применения мази мупироцина у больных с поверхностными инфекциями кожи, которые не являются широко распространенными. Мупироцин высокоактивен в отношении наиболее часто выявляемых патогенных микроорганизмов, даже резистентных к другим антибиотикам, и местное применение его обеспечивает достижение высокой концентрации препарата в очаге развития инфекции [37].

Мупироцин эффективен при лечении пациентов с вторично инфицированными травматическими повреждениями и дерматозами, включая экзему, ожоги, раны, укусы и изъязвления. Его использование в лечении таких пациентов не ослабляет нормального заживления травмированной кожи [65]

Особая область применения мупироцина – ожоги кожи. *S. aureus* является причиной возникновения 25% всех ожоговых и раневых инфекций. Ожоговая рана может быть входными воротами и источником распространения вспышек инфекции, вызванной MRSA. Пролежни развиваются у 6% пациентов, госпитализированных в ургентном и плановом порядке. В случаях инфицирования обычно высевают до 3-х видов аэробных микроорганизмов (включая *S. aureus*) и 1-2 анаэробный [63].

Бактерицидное действие мупироцина было изучено на модели ожогового струпа *in vitro* еще в 1993 году. Тогда была выявлена подавляющая активность препарата через 1, 2, 4 и 24 ч применения на 20-ти изолятах *P. aeruginosa*, 20-ти изолятах метициллин-чувствительного *S. aureus* (MSSA) и MRSA, 10 - *S. epidermidis*, 12-ти – *Enterobacteriaceae spp.* и 8-ми - *Candida albicans*. Эффективность препарата в отношении грамотрицательных микроорганизмов проявлялась через 4 ч (выживаемость микроорганизмов составила менее 0,1%), в отношении грамположительных микроорганизмов, особенно MRSA, в более поздние сроки (выживаемость микроорганизмов через 24 ч составила 2,2%). Действие на *Candida* было очень медленным, однако через 24 ч значительно выраженным (выживаемость <0,1%). По результатам исследования был сделан вывод о том, что мупироцин может быть использован *in vivo* для воздействия на грамположительные, грамотрицательные бактерии и дрожжи, которые заселяют кожу и слизистые оболочки [7].

Важно отметить, что мупироцин нетоксичен для клеток культивированной кожи (в концентрации 48 мкг/мл) [12].

Перитонит и развитие инфекции в области лапаропортов являются основными причинами летальности у больных, находящихся на перитонеальном диализе. Связанная с катетером бактериемия является основной причиной заболеваемости среди гемодиализных пациентов. Источником связанной с катетером бактериемии является бактериальная

биоуплёнка, которая формируется в просвете катетера. У большинства пациентов лечение только системными антибиотиками не позволяет окончательно ликвидировать инфекцию. Под повышенным риском развития инфекций *S. aureus* находятся носители *S. aureus* в носовой полости, пациенты с диабетом и со сниженным иммунитетом [9, 15].

Катетер-ассоциированная инфекция может лечиться или удалением катетера с отсроченной установкой нового катетера, или заменой инфицированного катетера новым катетером по проводнику. Исследования показывают, что инстилляцией антибиотик-антикоагулянтного «замка» в просвет катетера дополнительно к системному лечению антибиотиками, позволяет вылечить приблизительно две трети связанных с катетером бактериемий без необходимости замены катетера.

В плане долгосрочного ухода за местом выхода в настоящее время существуют убедительные свидетельства тому, что применение мупироцина как интраназально, так и местно на область выхода катетера снижает частоту инфекций места выхода катетера, туннельных инфекций и перитонитов, вызванных *S. aureus*. Местное применение на область выхода катетера после его заживления предпочтительно, поскольку позволяет отказаться от повторных посевов из носа с интраназальными курсами, повышает податливость лечению, снижает стоимость и повышает эффективность [15]. Кроме того, было установлено, что местное применение мупироцина в областях имплантации катетеров снижает риск осложнений и увеличивает продолжительность жизни пациентов, хотя влияние на частоту развития перитонитов оказалось подтвержденным не во всех исследованиях [39, 60].

Считается, что ежедневное нанесение мупироцина на место выхода катетера можно рекомендовать в качестве рутинной практики, позволяющей снизить вероятность развития катетер-обусловленной бактериемии [42]. Кроме этих мер, перед имплантацией катетера рекомендуется выявлять носителей *S. aureus*, выполняя посевы мазков из носа, и лечить их мупироцином (бактробаном) интраназально дважды в день в течение 5 дней [8]. В то же время, есть данные о том, что нанесение мази с антибиотиком на место установки катетера повышает частоту колонизаций катетера грибами [24], способствует активизации антибиотико-резистентных бактерий и не снижает число катетерных инфекций с вовлечением кровотока [41, 49].

Показана эффективность применения мупироцина для профилактики развития инфекций в хирургии с помощью предварительной санации носителей MRSA [23, 54].

Мупироцин может быть использован при этом как в монотерапии, так и в комбинации, например, с хлоргексидином [10, 11].

Немаловажную роль в развитии внутригоспитальной инфекции *S. aureus* играет носительство этого микроорганизма медицинскими работниками, поэтому эрадикация носительства стафилококков (особенно MRSA) – одно из основных показаний для применения мупироцина. Эта проблема изучается достаточно давно [16, 55, 59]. Так, в исследовании, проведенном на 37 медицинских сотрудниках различных, преимущественно проблемных, отделений крупного многопрофильного стационара, изучено действие назальной формы мупироцина у бактерионосителей госпитальных штаммов стафилококка. По совокупности микробиологических критериев эффективность препарата в эрадикации MRSA составила 93%, снижение обсемененности носовых ходов MRSA и метициллин-резистентными коагулазонегативными стафилококками (MRSC) до низких титров - в 100 и 90% соответственно. Не было выявлено разницы между действием бактробана на MRSA, MSSA и MRSC. Однако, при бактериологическом мониторинге, осуществлявшемся в течение 3-4 месяцев, в 94% случаев произошла смена штаммов стафилококка, в 19% реколонизация тем же штаммом стафилококка, в 33% реколонизация другим штаммом стафилококка и отсутствие реколонизации - в 14% случаев [50]. Сходные данные были получены и в исследовании D.R. Reagan [53].

Диффузный наружный отит чаще ассоциируется с грамотрицательной флорой (*E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*), нежели с грамположительной (*S. aureus*, *E. faecalis*) бактериальной флорой, дрожжеподобными и плесневыми грибами. Однако, было показано, что препарат ушных капель мупироцина является эффективным и безопасным при лечении этой патологии и может быть рекомендован для лечения отита [57].

#### **Резистентность к мупироцину**

Одной из негативных сторон антибиотикотерапии является развитие резистентности микроорганизмов к применяемому препарату. По данным Vas S.I. et al. (1999), An-nigeri R. et al. (2001), длительное применение мупироцина может привести к развитию резистентности *Staphylococcus aureus* [9, 64]. По уровню резистентности выделяют три популяции стафилококков [48]:

1. Чувствительные микроорганизмы (МПК  $\leq 4$  мкг/мл).
2. С умеренным уровнем резистентности (МПК 8-64 мкг/л), возникающим в результате мутаций изолейцил-тРНК-синтетазы. Мутация стабильного характера и не передается другим штаммам [32].



3. С высоким уровнем резистентности (МПК  $\geq 512$  мкг/мл), возникающим в результате приобретения новой изолейцил-тРНК-синтетазы [25].

Резистентность микроорганизмов к мупироцину развивается редко и перекрёстной устойчивости препарата с другими антимикробными препаратами не возникает, что связывают с уникальным механизмом его действия. До настоящего времени резистентность среди возбудителей к мупироцину встречается нечасто [65], однако рост ее постепенно происходит [52]. В 1997 г резистентность к препарату не превышала 1% [36], в 2000 г - 2% до 6% [20, 27]. В исследовании 2004 уже сообщалось о 25% выделенных *S. aureus*, резистентных к мупироцину [40]. Сходные данные были получены в работе М. Perez-Fontan et al., (2002) [51]. В России в 2002 г стафилококков, резистентных к мупироцину, практически не определялось [4].

В 2007 г установлено, что за последнее время частота встречаемости устойчивости MRSA к мупироцину превысила 13%. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) это приводит к увеличению риска развития летального исхода. В ходе проекта у 2480 пациентов при поступлении в стационар и при выписке из 302 обнаруженных штаммов MRSA резистентность к мупироцину была выявлена у 13,2% изолятов, а высокий уровень резистентности отмечался у 8,6% штаммов. Частота использования мупироцина за исследуемый период составила, в среднем, 6,08 дней лечения на 1000 пациенто-дней. Очевидно пациенты, у которых были выделены мупироцин-резистентные MRSA, получили этот штамм, находясь в стационаре (от пациента к пациенту). При этом пациенту было не обязательно находиться в ОРИТ [33]. Нарастание резистентности к мупироцину подтвердило и исследование, проведенное среди медсестер в Бразилии [43].

При этом мупироцин сохраняет активность в отношении штаммов микроорганизмов, резистентных к эритромицину и другим антибиотикам [46]. Аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, линкосамиды, ципрофлоксацин и хлорамфеникол не могут быть рекомендованы для эмпирической терапии поверхностных форм стафилококковых инфекций, вызванных *S. aureus* и назначение данных препаратов возможно только при микробиологическом подтверждении чувствительности [1].

### **Безопасность**

Мупироцин имеет низкое сродство с изолейцил-тРНК-синтетазой человека, поэтому, хорошо переносится больными, не оказывает тератогенного и эмбриотоксического действия, влияния на фертильность и репродуктивную систему, не вызывает фотосенси-

билизацию [35]. Основные побочные эффекты различных лекарственных форм препарата представлены в табл.1.

Нефротоксическое действие, описанное у больных с обширными открытыми повреждениями кожи или ожогами у пациентов с нарушенной функцией почек, в большей степени оказалось обусловлено всасыванием полиэтиленгликоля, нежели мупироцина [14].

Важную роль в безопасности применения препарата играет его правильное назначение в соответствии с показаниями и курсом лечения. За рубежом применение препарата допускается у детей: мазь в возрасте >2 мес, крем - >3 мес, назальная мазь - > 12 лет [28]. В России применение препарата у детей допускается с 3-х лет.

Категория опасности при беременности – В. Неизвестно, проникает ли мупироцин в грудное молоко, однако, несмотря на то, что создание там высоких концентраций маловероятно, кормящим женщинам следует соблюдать осторожность [28].

Таким образом, применение мупироцина (Супироцин) является высокоэффективным способом лечения инфекций кожи и подкожной клетчатки, средством преоперационной профилактики и препаратом выбора для эрадикации при носительстве и *S. aureus*. Высокая безопасность препарата позволяет применять его даже у больных группы риска (дети, пожилые пациенты, беременные).

## Литература

1. Баландин А.Б., Димова А.Д. Рациональный выбор антибиотика для местного применения у больных наружным отитом и фурункулами слухового прохода. Вестник оториноларингологии 2004; 2: <http://www.mediasphera.ru/journals/oto/detail/127/1556/>
2. Белькова Ю.А. Пиодермии в амбулаторной практике. Клинический микробиологический журнал 2005; 7: 255-270.
3. Белькова Ю.А., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. и др. Сравнительная эффективность 0,75 % мази хлорамфеникола и 2% мази мупироцина при лечении в амбулаторных условиях взрослых пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей. Клинический микробиологический журнал 2007; 1: 57-65.
4. Богданович Т.М., Страчунский Л.С. Мупироцин: уникальный антибиотик для местного применения. Клинический микробиологический журнал 1999; 1: 57-65.

5. Дехнич А.В., Эйдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и др. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 4: 325-336.
6. Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей. АСТ, 2005.
7. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Белькова Ю.А. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения, в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования. Клин микробиол антимикроб химиотер 2002; 2: 157-163.
8. Alcaide V.M.J., Cabrera H.R., Calero R.J. Efficacy of a broad-spectrum antibiotic (mupirocin) in an in vitro model of infected skin. Burns 1993; 19: 392-395.
9. Allon M. Dialysis catheter-related bacteremia: treatment and prophylaxis. American Journal of Kidney Diseases 2004; 44: 779-791.
10. Annigeri R., Conly J., Vas S. et al. Emergence of mupirocinresistant *Staphylococcus aureus* in chronic peritoneal dialysis patients using mupirocin prophylaxis to prevent exit-site infection. Perit Dial Int 2001; 21: 554-559.
11. Bertrand X., Slekovec C., Talon D. Use of mupirocin–chlorhexidine treatment to prevent *Staphylococcus aureus* surgical-site infections. Future Microbiol 2010; 5: 701-703.
12. Bode L.G.M., Kluytmans J.A.J.W., Wertheim H.F.L. et al. Preventing surgical-site infections in nasal carriers of *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2010; 362: 9-17.
13. Boyce S.T., Warden G.D., Holder I.A. Cytotoxicity testing of topical antimicrobial agents on human keratinocytes and fibroblasts for cultured skin grafts. J Burn Care Rehabil 1995; 16: 97-103.
14. Breen J.O. Skin and soft tissue infections in immunocompetent patients. Am Fam Physician 2010; 81: 893-899.
15. Bruns D.E., Herold D.A., Rodeheaver G.T., Edlich R.F. Polyethylene glycol intoxication in burn patients. Burns 1992; 9: 49-52.
16. Burkart J.M. Significance, epidemiology, and prevention of peritoneal dialysis catheter infections. Perit Dial Int 1996; 16: 340-346.

17. Casewell M.W., Hill R.L.R. Elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* with mupirocin ("pseudomonic acid") - a controlled study. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 365-337.
18. Chain E.B., Mellows G. Pseudomonic acid. Part 3. Structure of pseudomonic acid B. *J Chem Soc Perkin Trans* 1977; 1: 318-324.
19. Clayton J. The structure and configuration of pseudomonic acid C. *Tetrahedron Letters* 1980; 21: 88.
20. Darmstadt G.L., Lane A.T. Impetigo: an overview. *Pediatr Dermatol* 1994; 11: 293-303.
21. Deshpande L.M., Fix A.M., Pfaller M.A., Jones R.N. Emerging elevated mupirocin resistance rates among staphylococcal isolates in the SENTRY antimicrobial surveillance program (2000): correlations of results from disk diffusion, Etest and reference dilution methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42: 283-290.
22. El Ferghani N. An open study of mupirocin in Libyan patients with skin infections. *J Int Med Res* 1995; 23: 508-517.
23. Ellis M.W., Griffith M.E., Dooley D.P. et al. Targeted intranasal mupirocin to prevent colonization and infection by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains in soldiers: a cluster randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3591-3588.
24. Epstein N.E.. Preoperative, intraoperative, and postoperative measures to further reduce spinal infections. *Surg Neurol Int* 2011; 2: [www.surgicalneurologyint.com](http://www.surgicalneurologyint.com).
25. Flowers R.H., Schwenger K.J., Kopel R.F. et al. Efficacy of an attachable subcutaneous cuff for the prevention of intravascular catheter-related infection: a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989; 261: 878-883.
26. Fuchs P.C., Jones R.N., Barry A.L. Interpretative criteria for disc diffusion susceptibility testing of mupirocin, a topical antibiotic. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 608-609.
27. Fuller A.T., Mellows G., Woodford M. et al. Pseudomonic acid: an antibiotic produced by *Pseudomonas fluorescens*. *Nature* 1971; 234: 416-417.
28. Gales A.C., Andrade S.S., Sader H.S., Jones R.N. Activity of mupirocin and 14 additional antibiotics against staphylococci isolated from Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Chemother* 2004; 16: 323-328.

29. GlaxoSmithKline. Bactroban (mupirocin) ointment 2% for dermatologic use prescribing information.- Research Triangle Park, NC.- 2001, Nov.
30. Haslund P., Bangsgaard N., Jarlov J.O. et al. Staphylococcus aureus and hand eczema severity. Br J Dermatol 2009; 161: 772-777.
31. Hughes J., Mellows G. Inhibition of isoleucyl-transfer ribonucleic acid synthetase in Echerichia coli by pseudomonic acid. Biochem J 1978; 176: 305-318.
32. Hughes J., Mellows G. On the mode of action of pseudomonic acid: inhibition of protein synthesis in Staphylococcus aureus. J Antibiot 1978; 31: 330-335.
33. Janagisawa T., Lee J.T., Wu H.C., Kawakami M. Relationship of protein structure of isoleucyl tRNA synthetase with pseudomonic acid resistance of Escherichia coli. A proposed mode of action of pseudomonic acid as an inhibitor of isoleucyl tRNA synthetase. J Biol Chem 1994; 269: 24304-24309.
34. Kerr M. Mupirocin resistance common in MRSA patients. Clin Infect Diseases 2007; 45: 541-547.
35. Koning S, Verhagen A.P., Suijlekom-Smit van L.W.A. et al. Interventions for impetigo. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD003261. DOI: 10.1002/14651858.CD003261.pub2.
36. Leyden J.J. Studies on the safety of Bactroban ointment: potential for contact allergy, contact irritation, phototoxicity and photoallergy. Bactroban (Mupirocin). Excerpta Medica Current Clinical Practice Series 16, 1985.
37. Leyden J.J. Mupirocin: a new topical antibiotic. Semin Dermatol 1987; 6: 48-54.
38. Leyden J.J. Review of mupirocin ointment in the treatment of impetigo. Clin Pediatr (Phila) 1992; 31: 549-553.
39. Leyden J.J. Therapy for acne vulgaris. New Engl J Med 1997; 336: 1156-1162.
40. Lim C.T., Wong K.S., Foo M.W. The impact of topical mupirocin on peritoneal dialysis infection in Singapore General Hospital. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 2202-2206.
41. Lobbedez T., Gardam M., Dedier H. et al. Routine use of mupirocin at the peritoneal catheter exit site and mupirocin resistance: still low after 7 years. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3140-3143.
42. Maki D.G., Band J.D. A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. Am J Med 1981; 70: 739-44.

43. McCann M., Moore Z.E.H. Interventions for preventing infectious complications in haemodialysis patients with central venous catheters. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006894. DOI: 10.1002/14651858.CD006894.pub2.
44. Moura J.P., Pimenta F.C., Hayashida M. et al. Colonization of nursing professionals by *Staphylococcus aureus*. Rev Latino-Am Enfermagem 2011; 19: 325-331.
45. Nicholas R.O., Berry V., Hunter P.A., Kelly J.A. The antifungal activity of mupirocin. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 579-582.
46. O'Hanlon P.J., Rogers, N.H., Tyler J.W. The chemistry of pseudomonic acid. Part 6. Structure and preparation of pseudomonic acid D. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1983; 1: 2655-2657.
47. Ohana N. Skin-isolated community-acquired *Staphylococcus aureus*: in vitro resistance to methicillin and erythromycin. J Amer Acad Dermatol 1989; 3: 544-546.
48. Pappa K.A. The clinical development of mupirocin. J Amer Acad Dermatol 1990; 22: 873-879.
49. Patel J.B., Gorwitz R.J., Jernigan J.A. Mupirocin resistance. Clin Infect Dis 2009; 49: 935-941.
50. Pearson M.L. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 438-473.
51. Pedreau-Remington F., Stefanik D., Peters G. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus haemolyticus* on the hands of health care workers: a route of transmission or a source? J Hosp Infect 1995; 31: 195-203.
52. Perez-Fontan M., Rosales M., Rodriguez-Carmona A. et al. Mupirocin resistance after long-term use for *Staphylococcus aureus* colonization in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 2002; 39: 337-341.
53. Ed. Art. Prevention of surgical-site infections. N Engl J Med 2010; 362: 1540-1544.
54. Reagan D.R., Doebbeling B.N., Pfaller M.A. Elimination of coincident *Staphylococcus aureus* nasal and hand carriage with intranasal application of mupirocin calcium ointment. Ann Intern Med 1991; 114: 101-106.
55. Rijen van M.M., Bonten M., Wenzel R., Kluytmans J. Mupirocin ointment for preventing *Staphylococcus aureus* infections in nasal carriers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art.No.:CD006216. DOI: 10.1002/14651858.CD006216.pub2.

56. Rijen van M.M., Kluytmans J.A. New approaches to prevention of staphylococcal infection in surgery. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 380-384.
57. Rist T., Parish L.C., Capin L.R. et al. A comparison of the efficacy and safety of mupirocin cream and cephalexin in the treatment of secondarily infected eczema. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 14-20.
58. Rutherford K.D., Kavanagh K., Parham K. Auditory function after application of ototopical vancomycin and mupirocin solutions in a murine model. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144: 419-426.
59. Sawant S., Janaki V.R., Mittal R.R. et al. Evaluation of safety and efficacy of Supirocin-B (Mupirocin 2% + Betamethasone Dipropionate 0,05%) in infected dermatosis – a post marketing study. *JIMA* 2000; 98: 2.
60. Scully B.E., Briones F., Gu J.W. Mupirocin treatment of nasal staphylococcal colonization. *Arch Intern Med* 1992; 152: 363-366.
61. Strippoli G.F.M., Tong A., Johnson D.W. et al. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art.No.: CD004679. DOI: 10.1002/14651858.CD004679.pub2.
62. Sutherland R., Boon R.J., Griffin K.E. Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrob Agent Chemother* 1985; 27: 495–498.
63. Tanaka K., Tamaki M., Watanabe S. Effect of furanomycin on the synthesis of isoleucyl-tRNA. *Biochim Biophys Acta* 1969; 195: 244-245.
64. Trilla A., Miro J.M. Identifying high risk patients for *Staphylococcus aureus* infections: skin and soft tissue infections. *J Chemother* 1995; 7: 37-43.
65. Vas S.I., Conly J., Bargman J.M., Oreopoulos D.G. Resistance to mupirocin: no indication of it to date while using mupirocin ointment for prevention of *Staphylococcus aureus* exit-site infections in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19: 313-314.
66. Williford P.M. Opportunities for mupirocin calcium cream in emergency department. *J Emerg Med* 1999; 17: 213-220.

