



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

От редакции

Веселов А.В.

- 292 Изменения в номенклатуре патогенных для человека микромицетов

Болезни и возбудители

Шадривова О.В., Рачина С.А., Стрелкова Д.А., Панчишина К.А., Гусев Д.А., Вашукова М.А., Мещанинова С.Г., Завражнов А.А., Митичкин М.С., Мамонов А.Г., Хостелиди С.Н., Козлова О.П., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., Ловцевич Н.В., Кулешов В.Г., Шагдилеева Е.В., Оганесян Э., Десятик Е.А., Борзова Ю.В., Игнатъева С.М., Васильева Н.В., Клишко Н.Н.

- 295 Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования

Ортенберг Э.А.

- 303 Инфекция *C. difficile*: клинко-экономическая оценка алгоритмов фармакотерапии антибиотикоассоциированной диареи в свете современных рекомендаций

Ортенберг Э.А.

- 308 Трансплантация фекальной микробиоты как метод лечения рецидивирующей *Clostridioides difficile*-обусловленной антибиотикоассоциированной диареи

Антимикробные препараты

Чернышов В.В., Кузовлев А.С., Черепанова Н.Д., Касаткина М.А., Иванов Р.А.

- 314 Конъюгаты сидерофоров с антибиотиками: структурное разнообразие и антибактериальная активность

Андреев В.А., Стецюк О.У., Андреева И.В.

- 345 Пробиотики: нерешенные вопросы

Шашмурина В.Р., Николаев А.И., Васильцова О.А., Дмитриев М.В., Гладаревская Е.И., Шашмурина А.Б., Тюрин С.М.

- 361 Отношение стоматологов, ведущих терапевтический прием пациентов, к антибиотикотерапии

Антибиотикорезистентность

Образцова О.А., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Обухов А.П., Шагабиева Ю.З., Соломка В.С.

- 369 Распространенность мутации A2058G в гене 23S рРНК, определяющей устойчивость к макролидным антибиотикам в российской популяции *Treponema pallidum*

Рогачева Ю.А., Попова М.О., Синяев А.А., Спиридонова А.А., Маркелов В.В., Власова Ю.Ю., Бондаренко С.Н., Зубаровская Л.С., Кулагин А.Д.

- 375 Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Опыт работы

Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П.

- 383 Терапия сепсиса, обусловленного резистентной к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* у онкогематологических пациентов в современных условиях

Таубэ А.А., Демидова О.А., Александрова Т.В., Степанов Е.А., Журавлева М.В., Аляутдин Р.Н.

- 388 Анализ структуры назначений антибактериальных препаратов при внебольничной пневмонии в условиях реальной клинической практики

Игнатова Н.И., Елагин В.В., Будруев И.А., Антонян А.Э., Стрельцова О.С., Каменский В.А.

- 395 Применение фотодинамической инактивации в отношении возбудителей инфекций мочевыводящих путей

Инфекция *C. difficile*: клинико-экономическая оценка алгоритмов фармакотерапии антибиотикоассоциированной диареи в свете современных рекомендаций

Ортенберг Э.А.

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия

Контактный адрес:
Эдуард Анатольевич Ортенберг
Эл. почта: edort72@gmail.com

Ключевые слова: *Clostridioides difficile*, антибиотикоассоциированная диарея, лечение, ванкомицин, метронидазол, тейкопланин, эффективность затрат.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Данная статья представляет собой обзор наиболее крупных публикаций, в основном 2017–2022 гг., посвященных клинико-экономической оценке рекомендуемых алгоритмов терапии *Clostridioides difficile* инфекции у пациентов с антибиотикоассоциированной диареей (ААД) различной тяжести, включая псевдомембранозный колит. Анализ публикаций показывает, что рекомендации профессиональных медицинских сообществ России, Европейского союза, США, а также метаанализы едины в высокой оценке роли ванкомицина для лечения ААД и псевдомембранозного колита. Оценка роли метронидазола и фидаксомицина не является столь однозначной. Имеются клинико-экономические основания для более широкого применения тейкопланина.

Review

C. difficile infection: clinical and pharmacoeconomic assessment of treatment regimens in antibiotic-associated diarrhea

Ortenberg E.A.

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Contacts:
Eduard A. Ortenberg
E-mail: edort72@gmail.com

Key words: *Clostridioides difficile*, antibiotic-associated diarrhea, treatment, vancomycin, metronidazole, teicoplanin, cost-effectiveness.

Conflicts of interest: author reports no conflicts of interest relevant to this article.

This paper provides a review of the largest studies (over the period of 2017 to 2022) on cost-effectiveness analysis of the recommended treatment algorithms for *Clostridioides difficile* infection in patients with antibiotic-associated diarrhea (AAD), including pseudomembranous colitis. The review showed that professional medical societies in Russia, EU and US as well as meta-analyses consistently consider vancomycin as the most important treatment option for AAD and pseudomembranous colitis. The role of metronidazole and fidaxomicin in the treatment of AAD is considered ambiguous. Teicoplanin is recommended for using more commonly based on cost-effectiveness analysis.

Инфекция, вызванная *Clostridioides difficile*, нередко расценивается сейчас как глобальная угроза, что обусловлено широким распространением этой грамположительной анаэробной бактерии в связи с резистентностью ее спор, а также опасностью содержащихся в ней токсинов, нарушающих структуру и функциональное состояние кишечника и снижающих иммунобиологические возможности макроорганизма [1], что может приводить к летальному исходу в 5–30% случаев [2].

Проблеме антибиотикоассоциированной диареи (ААД) и псевдомембранозного колита (ПК), вызываемых *C. difficile*, как наиболее частой ятрогенной инфек-

ции медицинская общественность уделяет большое внимание, что в последнее десятилетие реализовалось в создании или актуализации национальных рекомендаций [3–7], включающих в качестве основных компонентов разделы диагностики и лечения, а также в публикации ряда метаанализов и обзоров, обобщающих результаты большого числа посвященных этому вопросу исследований.

В рекомендациях, в частности, подчеркивается ключевое значение предупреждения развития ААД путем разумного ограничения использования антибиотиков, меняющих состав микробиоты толстой кишки и тем самым

способствующих превращению спор *S. difficile* в продуцирующую токсины вегетативную форму [8], причем не только линкозамидов, с которыми были связаны первые случаи регистрации ААД и ПК [9], но и других классов антимикробных препаратов, широко назначаемых в настоящее время (фторхинолонов, цефалоспоринов) [7].

В рекомендациях, изданных Европейским обществом по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID), в качестве стартовой терапии тяжелой ААД рекомендуется метронидазол, а для тяжелого течения или у пациентов с факторами риска резервируется ванкомицин [3]. Аналогичные режимы терапии указаны в российских рекомендациях [4, 5], а также согласительных рекомендациях междисциплинарной группы специалистов Мексики [6] и рекомендациях других профессиональных сообществ. Основными факторами риска тяжелого течения ААД считают пожилой возраст, сахарный диабет, почечную недостаточность, наличие ААД в анамнезе, тяжелые интеркуррентные заболевания, прием ингибиторов протонной помпы [10]. Последнее, однако, отвергается в качестве фактора риска результатами метаанализа, подготовленного международной командой (Китай, Канада, Швейцария и др., 72 исследования, 12660 пациентов) [11].

В то же время в практических рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням и Американского общества эпидемиологии здравоохранения (IDSA/SHEA) [7], хронологически несколько более поздних, ванкомицин рассматривается как препарат первого выбора для перорального приема при ААД любой тяжести, в том числе при нетяжелом течении.

Очевидно, ванкомицин остается наиболее признанным антибиотиком для лечения как первого эпизода ААД, так и ее рецидивов, являясь в известной мере препаратом сравнения. В частности, в Кокрейновском систематическом обзоре (22 исследования, включавших 3215 участников, в большинстве случаев с легким и среднетяжелым течением ААД, позволявшим ограничиться пероральным приемом препаратов) [12] именно с ванкомицином сравнивали эффективность при ААД 11 других антибиотиков (метронидазол, фузидиевая кислота, нитазоксанид, тейкопланин, рифампицин, рифаксимин, бацитрацин, кадазол, LFF517, суртомицин и фидаксомицин). Оценивали частоту клинического и бактериологического излечения, частоту нежелательных реакций, летальность и стоимость. По параметрам излечения ванкомицин превосходил метронидазол и несколько уступал другому гликопептиду – тейкопланину, а также фидаксомицину (в последнем случае за счет регистрации относительно низкой – всего 61% – эффективности ванкомицина при 73–79% в других исследованиях).

При этом стоимость 10-дневного курса лечения для метронидазола составила 13 долларов США, тейкопланина – 84, ванкомицина (56 таблеток по 0,125 г) – 1779, фидаксомицина – 3454. Отметим, что в России 0,5 г ванкомицина (0,125 г 4 р/сут внутрь) стоит примерно 100 рублей, 10-дневный курс – примерно 1000 рублей, т.е. порядка 15–20 долларов. Авторы спра-

ведливо отмечают небольшое различие в эффективности проанализированных вариантов терапии, невозможность распространения полученных данных на тяжелое течение ААД и, в целом, «среднее» качество доказательной базы и подчеркивают целесообразность проведения сравнительных исследований тейкопланина и метронидазола как наименее затратных препаратов.

Более того, в проведенных ранее прямых сравнительных многоцентровых исследованиях с целью доказательства «non-inferiority» (не уступает), суммарно включавших более 1000 пациентов, эффективность как фидаксомицина, так и ванкомицина составляла около 90%, т.е. была практически одинаковой, как и число нежелательных реакций, и авторы сделали заключение, что фидаксомицин «не уступает» ванкомицину [13, 14]. Однако следует отметить, что в первом из исследований в группе фидаксомицина было существенно ниже число рецидивов ААД (15,4% против 25,3%), а во втором – несколько выше эффект в подгруппе, где пациенты получали и другие антибиотики, что, очевидно, учитывалось в дальнейшем при разработке рекомендаций.

В систематическом обзоре с метаанализом, включавшем 15 исследований [15] и подтвердившем ключевую роль *S. difficile* в развитии ААД на фоне антибиотикотерапии, также отмечен сохраняющийся невысокий (3%) уровень резистентности *S. difficile* к ванкомицину (к метронидазолу – 5%). Вместе с тем, более низкая частота рецидивов ААД как конкурентное преимущество фидаксомицина перед ванкомицином и, особенно, метронидазолом, подтверждена результатами метаанализа [16], в котором, однако, суммированы данные всего 8 исследований, а для детей и подростков – результатами прямого сравнительного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования 3-й фазы – 148 пациентов [17]. Отметим, что в отдельных исследованиях заключение о преимуществе фидаксомицина в отношении рецидивов ААД делалось при сравнении его 25-дневного курса, где доза суммарно была в 2 раза больше, чем при 10-дневном курсе, с которым обычно сравнивают стандартный 10-дневный курс ванкомицина (с соответствующим повышением стоимости терапии), при этом безопасность препаратов признана одинаковой [18].

В недавно опубликованных рекомендациях комитета NICE (можно приблизительно перевести как «британский национальный институт лучших практик») по лечению ААД [19] ванкомицин (перорально) рекомендуется как ключевой антибиотик при первом эпизоде инфекции *S. difficile* любой степени тяжести. Фидаксомицин с учетом его высокой стоимости в этой ситуации – препарат второй линии (обычно при неэффективности ванкомицина). При этом не рекомендуется делать поспешное (ранее 7 суток) заключение о неэффективности ванкомицина, поскольку диарея купируется лишь через 1–2 недели.

Подчеркивается, что ванкомицин является лучшим вариантом по показателю «эффективности затрат» при

самых различных вариантах течения заболевания, в частности, как при низком, так и при высоком риске рецидива ААД, но при исключении из анализа метронидазола и тейкоплатина.

При тяжелом течении, требующем госпитализации пациента в отделение интенсивной терапии, использование ванкомицина (перорально в сочетании с метронидазолом внутривенно либо ректально при возникновении кишечной непроходимости) в недавно опубликованном обзоре рассматривается как безальтернативный подход. В случае неэффективности этой стартовой терапии пациенту показана трансплантация фекальной микрофлоры. При этом особо подчеркивается роль в развитии ААД не только класса «провоцирующих» антибиотиков, но также их дозы и длительность курса, в частности, более низкий риск возникновения ААД при деэскалационном варианте антибиотикотерапии [20].

Недавний крупный метаанализ наблюдательных исследований (9258 пациентов) продемонстрировал эффективность ванкомицина для вторичной профилактики (предотвращение рецидивов ААД), хотя для первичной профилактики ААД (1352 пациентов) в аналогичном метаанализе данный препарат эффективность не показал [21].

Сходные данные позднее представила другая группа исследователей (929 пациентов получали ванкомицин, обычно половину лечебной дозы на протяжении основного курса антибиотикотерапии, 2011 пациентов составляли контрольную группу), отметившая как высокий протективный эффект профилактики (отношение шансов [ОШ] = 0,14, 95% ДИ: 0,04–0,38), так и отсутствие влияния ее использования на возникновение ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков [22].

При всей важности и обоснованности высокой оценки ванкомицина при ААД, следует отметить, что цитируемые выше национальные рекомендации не рассматривают для лечения *S. difficile*-ассоциированной ААД в качестве основного препарата тейкоплатин, несмотря на его упомянутую эффективность и сравнительно невысокую стоимость. Между тем, это одно из зарегистрированных показаний к его применению, а использование с этой целью тейкоплатина имеет более чем тридцатилетнюю историю [23].

Более того, в недавно проведенном исследовании при экспериментальном сравнении минимально подавляющих концентраций (МПК) у 30 штаммов *S. difficile*,

полученных из различных источников, тейкоплатин оказался примерно на порядок активнее ванкомицина (МПК 0,03–0,25 и 0,5–4,0 мг/л соответственно), хотя оба препарата в равной степени подавляли превращение спор в вегетативную форму [24].

Достаточно убедительны результаты крупного метаанализа, включавшего результаты 24 РКИ (5361 взрослый пациент, 13 различных режимов терапии). Повторный рецидив в анамнезе являлся одним из критериев исключения. В качестве первичной конечной точки служил стойкий терапевтический эффект и отсутствие рецидивов.

В сравнении с метронидазолом, тейкоплатин, фидаксомицин и ванкомицин оказались значимо более эффективными (ОШ и 95% ДИ: 0,27 (0,10–0,70), 0,49 (0,35–0,68), 0,73 (0,56–0,95) соответственно). В свою очередь, тейкоплатин и фидаксомицин были эффективнее ванкомицина (ОШ и 95% ДИ: 0,37 (0,14–0,94); 0,67 (0,55–0,82) соответственно). Оценивались также некоторые другие антибиотики, не входящие в общепринятые алгоритмы и не проявившие значительного эффекта. При этом в заключение авторов дорогостоящий фидаксомицин позиционируется как наиболее эффективный препарат, метронидазол предлагается полностью исключить при ААД как лечебное средство, а тейкоплатин вообще не упоминается.

Вместе с тем, авторы систематического обзора, опубликованного примерно в это же время [26] не выявили преимуществ фидаксомицина перед другими методами фармакотерапии как при остром эпизоде, так и при рецидиве ААД по показателю «эффективности затрат».

Еще раз отметим, что 10-дневный курс тейкоплатина (400 мг/сут перорально) стоит около 10–15 тыс. руб. (оригинальный препарат «Таргоцид», российские генерики – «Тейкоплатин», «Ортоцид»), соответствующий курс фидаксомицина – примерно в 13–20 раз дороже.

Приведенные выше клинико-экономические оценки могут служить основанием для более широкого использования тейкоплатина в лечении ААД и включения его в новые редакции российских рекомендаций. Это находится в русле недавно высказанного мнения [27] о необходимости оценки и коррекции реального экономического бремени, которое представляет *S. difficile*-ассоциированная диарея и, тем самым, улучшения существующей клинической практики.

Литература

1. Fettucciari K., Marconi P., Marchegiani A., Fruganti A., Spaterna A., Bassotti G. Invisible steps for a global enemy: molecular strategies adopted by *Clostridioides difficile*. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211032797. DOI: 10.1177/17562848211032797
2. Guh A.Y., Preeti K., Kutty P.K. *Clostridioides difficile* infection. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):TC49-ITC64. DOI: 10.7326/AITC201810020
3. Debast S.B., Bauer M. P., Kuijper E.J. on behalf of the Committee. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(Suppl. 2):1-26. DOI: 10.1111/1469-0691.12418
4. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2016;26(5):56-65. Russian. (Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(5):56-65.) DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
5. Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S., et al. Clinical recommendations of the national association of specialists for the healthcare-related infections control and the Russian association of coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI). *Coloproctology.* 2018;(3):7-23. Russian. (Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. Мионов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С. и соавт. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи (CDI). *Колопроктология.* 2018;(3):7-23.) DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23
6. Abreu Y Abreu A.T., Velarde-Ruiz Velasco J.A., Zavala-Solares M.R., Remes-Troche J.M., Carmona-Sánchez R.I., Aldana-Ledesma J.M., et al. Consensus on the prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2019;84(2):204-219. DOI: 10.1016/j.rgmx.2018.12.001
7. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1-e48. DOI: 10.1093/cid/cix1085
8. Britton R.A., Vincent B., Young V.B. Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance. *Trends Microbiol.* 2012;20(7):313-319. DOI: 10.1016/j.tim.2012.04.001
9. Lysterly D.M., Krivan H.C., Wilkins T.D. *Clostridium difficile*: its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev.* 1988;1(1):1-18. DOI: 10.1128/cmr.1.1.1
10. Jarmo O., Veli-Jukka A., Eero M. Treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection. *Ann Med.* 2020;52(1-2):12-20. DOI: 10.1080/07853890.2019.1701703
11. Wang Y., Ye Z., Ge L., Siemieniuk R.A.C., Wang X., Wang Y., et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020;368:l6744. DOI: 10.1136/bmj.l6744
12. Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
13. Louie T.J., Miller M.A., Mullane K.M., Weiss K., Lentnek A., Golan Y., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2011;364(5):422-431. DOI: 10.1056/NEJMoa0910812
14. Cornely O.A., Crook D.W., Esposito R., Poirier A., Somero M.S., Weiss K., et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(4):281-289. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70374-7
15. Dilnessa T., Getaneh A., Hailu W., Moges F., Gelaw B. Prevalence and antimicrobial resistance pattern of *Clostridium difficile* among hospitalized diarrheal patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262597. DOI: 10.1371/journal.pone.0262597
16. Okumura H., Fukushima A., Taieb V., Shoji S., English M. Fidaxomicin compared with vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: a network meta-analysis. *J Infect Chemother.* 2020;26(1):43-50. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.07.005
17. Wolf J., Kalocsai K., Fortuny C., Lazar S., Bosis S., Korczowski B., et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2581-2588. DOI: 10.1093/cid/ciz1149
18. Guery B., Menichetti F., Anttila V.-J., Adomakoh N., Aguado J.M., Bisnauthsing K., et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):296-307. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30751-X
19. *Clostridioides difficile* infection: antimicrobial prescribing.

- NICE Guideline, No. 199. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). July 23, 2021.
20. Adelman M.W., Woodworth M.H., Shaffer V.O., Martin G.S., Kraft C.S. Critical care management of the patient with *Clostridioides difficile*. Crit Care Med. 2021;49(1): 127-139. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004739
 21. Tariq R., Laguio-Vila M., Tahir M.W., Orenstein R., Pardi D.S., Khanna S. Efficacy of oral vancomycin prophylaxis for prevention of *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:1756284821994046. DOI: 10.1177/1756284821994046
 22. Maraolo A.E., Mazzitelli M., Zappulo E., Scotto R., Granata G., Andini R., et al. Oral vancomycin prophylaxis for primary and secondary prevention of *Clostridioides difficile* infection in patients treated with systemic antibiotic therapy: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. Antibiotics (Basel). 2022;11(2):183. DOI: 10.3390/antibiotics11020183
 23. Lalla F., Santoro D., Rinaldi E., Suter F., Cruciani M., Guaglianone M.H., et al. Teicoplanin in the treatment of infections by staphylococci, *Clostridium difficile* and other gram-positive bacteria. J Antimicrob Chemother. 1989;23(1):131-142. DOI: 10.1093/jac/23.1.131
 24. Ojha S.C., Phanchana M., Harnvoravongchai P., Chankhamhaengdech S., Singhakaew S., Ounjai P., Janvilisri T. Teicoplanin suppresses vegetative *Clostridioides difficile* and spore outgrowth. Antibiotics (Basel). 2021;10(8):984. DOI: 10.3390/antibiotics10080984
 25. Beinortas T., Burr N.E., Wilcox M.H., Subramanian V. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018;18(9):1035-1044. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30285-8
 26. Le P., Nghiem V.T., Mullen P.D., Deshpande A. Cost-effectiveness of competing treatment strategies for *Clostridium difficile* infection: a systematic review. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018;39(4):412-424. DOI: 10.1017/ice.2017.303
 27. Gupta A., Ananthakrishnan A.N. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review. Therap Adv Gastroenterol. 2021;14:17562848211018654. DOI: 10.1177/17562848211018654