

Место даптомицина в лечении инфекционного эндокардита

Попов Д.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Дмитрий Александрович Попов
Эл. почта: da_popov@inbox.ru

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, даптомицин, лечение.

В обзоре дана характеристика даптомицина как высокоэффективного препарата группы липопептидов, активного в отношении грамположительных микроорганизмов, включая полирезистентные штаммы. Представлены данные, отражающие современные подходы к антибиотикотерапии инфекционного эндокардита на основе даптомицина, использующие преимущества данного препарата по сравнению со стандартными режимами лечения. Приведенные данные проиллюстрированы клиническими примерами.

Daptomycin in the treatment of infective endocarditis

Popov D.A.

A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Contacts:

Dmitry A. Popov
E-mail: da_popov@inbox.ru

Key words: infective endocarditis, daptomycin, treatment.

This review characterizes daptomycin as a highly effective lipopeptide antibiotic being active against Gram-positive microorganisms, including multidrug resistant strains. The data reflecting the up-to-date daptomycin-based approaches to antimicrobial therapy of infective endocarditis which utilize this drug advantages over standard treatment regimens are presented. The data presented are illustrated with clinical cases.

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) – жизнеугрожающее заболевание, сопровождающееся даже в современных условиях существенным риском неблагоприятного исхода, который в отсутствие лечения наступает практически неизбежно. Важность проблемы повышается из-за расширения спектра и частоты применения различных инвазивных вмешательств, в том числе в группах риска, а также в связи с увеличением популяции пациентов, перенесших операции на сердце и сосудах, включая имплантацию клапанов сердца, сосудистых протезов, эндокардиальных систем для электрокардиостимуляции и др. Своевременное назначение адекватного антибиотика при ИЭ способно прервать процесс на ранней стадии, в то время как неадекватная антимикробная терапия, равно как и ее отсутствие, сопровождается быстрым разрушением структур сердца, что приводит к необходимости выполнения неотложных кардиохирургических операций.

Наиболее распространенными возбудителями ИЭ являются стафилококки, стрептококки и энтерококки. При этом, если эндокардит нативных клапанов чаще вызывается золотистым стафилококком, то при протезной инфекции лидирующие позиции занимают коагулазонегативные стафилококки [1]. ИЭ, вызванный золотистым стафилококком, по сравнению с другими патогенами характеризуется более частым развитием осложнений

и более высокой госпитальной летальностью – 22,4% против 14,6% [2]. Энтерококковый эндокардит встречается менее часто и, как правило, труднее поддается консервативному лечению в связи с большей устойчивостью возбудителя к антибиотикам.

В соответствии с современными клиническими руководствами, при ИЭ, вызванном метициллиночувствительными стафилококками (MSSA), в качестве препарата выбора рекомендуется применение антистафилококковых бета-лактамов, а в случае метициллинорезистентных стафилококков (MRSA) и устойчивых к аминопенициллинам энтерококков – ванкомицина [3, 4].

За полувековой период в мире накоплен огромный опыт клинического применения ванкомицина при стафилококковых и энтерококковых инфекциях различной локализации, включая ИЭ. На современном этапе данный препарат сохраняет свою активность *in vitro* и обладает невысоким потенциалом селекции резистентности. Вместе с тем, ванкомицин характеризуется рядом известных особенностей, не позволяющих отнести его к категории «идеальных» лекарств. Среди таких особенностей следует отметить сравнительно медленное развитие бактерицидного эффекта, недостаточное проникновение в ткани, низкую активность в биопленках и выраженную нефротоксичность. Последнее существенно ограничивает использование ванкомицина у больных с по-

вреждением почек или высоким риском его развития, особенно когда отсутствует возможность мониторинга сывороточной концентрации препарата. Кроме того, известно, что клиническая эффективность ванкомицина существенно зависит от МПК возбудителя: так, если при MRSA-бактериемии летальность при МПК ванкомицина, составляющей 1 мкг/мл, принять за единицу, то отношение шансов летального исхода при МПК ванкомицина >1,5 мкг/мл составляет 2,86, а при МПК 2 мкг/мл – уже 6,39 [5]. При этом по современным критериям интерпретации чувствительности микроорганизмов к антибиотикам штаммы *Staphylococcus aureus* с МПК ванкомицина ≤ 2 мкг/мл относятся к категории «чувствительные».

Нельзя сбрасывать со счетов и тот факт, что в силу истечения сроков патентной защиты в настоящее время рынок насыщен генериками ванкомицина различного качества и степени очистки с недоказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату, что может являться источником значительных рисков для пациентов. В связи с этим современные рекомендации указывают на целесообразность использования при жизнеугрожающих состояниях оригинальных препаратов, а не их воспроизведенных копий [6].

Изложенное выше свидетельствует о необходимости использования более эффективных и безопасных антибиотиков для лечения таких тяжелых заболеваний, как инфекции кровотока и ИЭ. Одним из таких препаратов является даптомицин.

Общая характеристика даптомицина

Даптомицин является антибиотиком класса циклических липопептидов, обладающим высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов [7]. К липопептидам относятся различные классы соединений, имеющие пептидную основу с прикрепленным липидным остатком. Такие соединения продуцируются различными микроорганизмами, обитающими в окружающей среде, включая почвенные бактерии и грибы. Среди липопептидов, имеющих в настоящее время широкое клиническое применение, можно отметить полимиксины, эхинокандины и даптомицин.

Первый липопептидный антибиотик – амфомицин – был получен в 1953 г. [8]. Данная молекула, как и ряд родственных соединений, не пошла в дальнейшую разработку из-за сложного химического строения и, в ряде случаев, токсичности. Рост проблемы устойчивости микроорганизмов к антибиотикам обусловил возрождение интереса к соединениям, сходным с амфомицином. Одной из таких молекул стал даптомицин, являющийся полусинтетическим производным липопептидов, которые продуцируются изолятом *Streptomyces roseosporus*, выделенным из почвы со склонов горы Арарат в Турции [9].

Даптомицин характеризуется быстрым и выраженным бактерицидным действием в отношении стафилококков (не различаясь значимо между штаммами, чувствительными и устойчивыми к оксацилину); несколько менее выражена активность препарата против энтерококков [10]. Исходя из имеющихся на сегодняшний день данных, устойчивость к даптомицину развивается редко [11].

В 2003 г. даптомицин получил одобрение Управления США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) для применения при инфекциях кожи и мягких тканей, а в 2006 г. – для лечения бактериемии и инфекционного эндокардита, вызванных *S. aureus*. В РФ официально зарегистрированными показаниями для применения даптомицина являются осложненные инфекции кожи и мягких тканей у взрослых, а также бактериемия, вызванная *S. aureus*, включая установленный или предполагаемый ИЭ у взрослых пациентов.

Механизм действия

Даптомицин обладает структурным сходством с катионными антимикробными пептидами, продуцируемыми иммунной системой млекопитающих, в частности, с кателицидином. Эти эффекторные молекулы обладают широким спектром активности в отношении бактерий, грибов и некоторых инкапсулированных вирусов, связываясь и нарушая целостность цитоплазматической мембраны (ЦПМ) или вирусной оболочки [12]. Для реализации антимикробного действия даптомицина необходимо присутствие ионов Ca^{2+} , способствующих олигомеризации данного антибиотика с образованием мицелл, обуславливающих доставку препарата к микробной клетке в «концентрированном» виде [13]. Далее происходит взаимодействие даптомицина с анионными фосфолипидами и его встраивание в ЦПМ [14]. Данный процесс зависит от присутствия в клеточной мембране фосфатидилглицерола, характерного для грамположительных микроорганизмов. Необходимость связывания с этим специфическим фосфолипидом может объяснять спектр активности даптомицина, не оказывающего воздействия на грамотрицательные бактерии, которые имеют иной липидный спектр ЦПМ. Данный вывод подтверждается отсутствием активности даптомицина в отношении протопластов *Escherichia coli*, которые лишены экранирующего эффекта наружной мембраны [15, 16]. Взаимодействие даптомицина с ЦПМ приводит к формированию пор, что вызывает нарушение ионного градиента, деполяризацию мембраны и быструю гибель микробной клетки [17].

Фармакологическая характеристика

Даптомицин имеет концентрационно-зависимую фармакокинетику (эффективность пропорциональна значению пиковой концентрации), период полувыведения составляет около 8 ч, что при длительности постантибиотического эффекта около 7 ч позволяет вводить препарат 1 раз в сутки [18]. Линейная фармакокинетика даптомицина предотвращает его кумуляцию, что определяет хороший профиль безопасности и минимизацию риска побочного действия [19]. Даптомицин не является субстратом, ингибитором или индуктором изоферментов цитохрома P450, что определяет низкий риск лекарственных взаимодействий с препаратами, метаболизм которых происходит с участием данной ферментной системы [20].

Текущие показания к применению даптомицина основываются на результатах двух крупных клинических исследований [21, 22]. В обоих исследованиях препарат показал высокую клиническую эффективность и безопасность. Частота развития нежелательных явлений значимо не отличалась от таковой для препаратов сравнения. Наиболее часто встречались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, головная боль и боль в месте введения. Увеличение уровня сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), иногда встречающееся на фоне лечения даптомицином, как правило, носит бессимптомный характер и нивелируется после отмены препарата. В исследовании Fowler V. и соавт. повышение уровня КФК в сыворотке крови было обнаружено у 6,7% пациентов по сравнению с 1% в контрольной группе [21]. Katz D. и соавт. показали, что использование даптомицина в дозе 10 мг/кг/сут приводит к повышению активности КФК у 9% пациентов, что, однако, в большинстве случаев остаётся лишь лабораторным феноменом [22].

Учитывая эффективность и безопасность даптомицина, а также однократный режим его введения, препарат весьма привлекателен для амбулаторного применения у пациентов, которые объективно не нуждаются в стационарной помощи, но требуют продолжения антибактериальной терапии [23]. Реализация данного подхода, помимо разгрузки стационара, может иметь существенный положительный экономический эффект за счёт снижения затрат на дорогостоящее пребывание пациента в больнице.

Максимальная официально разрешенная в настоящее время доза даптомицина составляет 6 мг/кг/сут. Вместе с тем, на сегодняшний день накопилось достаточно много информации о повышении эффективности терапии при использовании «off-label» более высоких доз (≥ 8 мг/кг/сут), особенно в случае тяжелых инфекций [24]. Эти рекомендации основаны на концентрационно-зависимой характеристике бактерицидного действия даптомицина, необходимости повышения эффективности терапии инфекций, вызванных микроорганизмами, более устойчивыми к данному препарату (например, энтерококками). Повышенные дозы даптомицина также могут оказаться более эффективными у больных, предшествующая терапия инфекции у которых включала применение ванкомицина [25]. Применение указанных доз даптомицина не сопровождается значимым увеличением частоты развития нежелательных явлений [24].

Даптомицин ингибируется лёгочным сурфактантом [26], поэтому его применение не рекомендуется при пневмонии, развившейся традиционным путем (аэрогенным или аспирационным). Вместе с тем, при пневмонии, развившейся вследствие септической эмболии сосудов легких, что нередко отмечается при ИЭ с поражением правых камер сердца, препарат оказывается эффективным [21].

В настоящее время даптомицин может рассматриваться в качестве альтернативной терапии стафилококкового ИЭ у взрослых больных при непереносимости или неэффективности препаратов первого ряда. Также даптомицин может быть препаратом выбора при лечении ИЭ, вызванного полирезистентными энтерококками. В такой ситуации, а также в случае левостороннего ИЭ,

следует рассмотреть вопрос о применении более высоких доз препарата (до 10-12 мг/кг/сут; необходимо отметить, что данный режим дозирования не является официально разрешенным в РФ) [4].

Повышению эффективности терапии, а также более быстрому устранению стафилококковой бактериемии может способствовать использование комбинированных режимов на основе даптомицина, в частности, с антистафилококковыми бета-лактамами. Интересно, что выраженный клинический эффект при этом наблюдается в случаях бактериемии, вызванной штаммами MRSA, устойчивыми к даптомицину. Так, изучение *in vitro* оксациллин- и даптомицин-резистентных штаммов *S. aureus*, выделенных от больных с персистирующей бактериемией, успешно излеченной с помощью комбинированной терапии, показало, что антистафилококковые бета-лактамы (оксациллин) способствуют восстановлению чувствительности исследуемых изолятов к даптомицину за счёт повышения связывания даптомицина с клеточной мембраной и уменьшению величины положительного заряда её поверхности [27]. Синергидный эффект также обнаружен для комбинации даптомицина с фосфомицином [28] и рядом других препаратов.

Примеры клинического применения даптомицина

В предшествующих публикациях, основанных на данных современной литературы, был сделан подробный обзор применения даптомицина при инфекциях различной локализации [10, 29]. Ниже приводятся примеры использования даптомицина у больных с ИЭ, иллюстрирующие на основании личного клинического опыта основные преимущества данного препарата по сравнению с традиционными режимами антибиотикотерапии при этом тяжёлом заболевании.

Пример 1

Пациент 3., 46 лет, поступил с жалобами на слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39,5-40°C, сопровождающееся ознобом. По данным клинического анализа крови: тяжёлая анемия (гемоглобин – 60 г/л), лейкоцитоз $16,4 \times 10^9$ /л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (до 7% палочкоядерных форм). Рентгенологически: двусторонняя полисегментарная пневмония. В анамнезе: в течение 3-х лет внутривенная наркомания, к моменту госпитализации наркотических средств не принимает. Сопутствующая патология: хронический гепатит С с минимальной степенью активности. Заболел остро, за 4 месяца до настоящего поступления в стационар, когда впервые отметил повышение температуры до фебрильных цифр с ознобом. За последний месяц похудел на 15 кг. При обследовании в стационаре установлен диагноз: ИЭ трехстворчатого клапана, септическая пневмония. При микробиологическом исследовании мокроты получен рост *E. coli* в диагностически значимом титре, продуцирующей бета-лактамазы расширенного спектра; посевы крови роста не дали. Проводилась антибиотикотерапия имипенемом/циластатином и ванкомицином с положительным эффектом, после 2-недельно-

го курса лечения больной был выписан. После выписки сохранялись субфебрилитет и слабость, в связи с чем неоднократно проходил повторное стационарное лечение. При микробиологическом исследовании крови был выявлен рост MRSA, по поводу чего 2 раза проводилась терапия ванкомицином длительностью 1 и 4 недели, на фоне которой жалобы сохранялись, персистировала MRSA-бактериемия. Больной проконсультирован кардиохирургом: по жизненным показаниям показано оперативное лечение ИЭ с устранением порока трехстворчатого клапана. С целью верификации этиологического диагноза выполнено микробиологическое исследование крови: 3-кратно с интервалом 30 минут путём венопункции из кубитальной вены получено по 20 мл крови, которые были распределены на 3 пары флаконов для гемокультивирования (на аэробные и анаэробные возбудители). Учитывая данные анамнеза, начата эмпирическая антибиотикотерапия даптомицином в дозе 6 мг/кг/сут внутривенно капельно 1 раз в сутки.

На операции, выполненной в условиях искусственного кровообращения: на всех створках трехстворчатого клапана отмечается наличие массивных эмбологенных вегетаций; поврежденный клапан с подклапанными структурами иссечен, после обработки антисептиком выполнена имплантация биологического протеза.

По результатам микробиологического исследования крови и интраоперационного материала (удалённого клапана): рост MRSA с МПК ванкомицина 1,5 мкг/мл (по данным E-теста).

В послеоперационном периоде на фоне продолжения терапии даптомицином в прежнем режиме отмечалась положительная динамика, выражавшаяся в исчезновении признаков интоксикации, улучшении самочувствия и расширении физической активности, регрессе воспалительных изменений по данным клинического анализа крови. Результаты исследования крови на стерильность на 5 и 12 сутки после операции: отрицательные. Через 14 дней после операции больной переведен на этап реабилитации в другой стационар с рекомендацией продолжить терапию даптомицином до 6 недель. При контрольных обследованиях через 6 и 12 месяцев после операции больной жалоб не предъявляет, клинико-лабораторных признаков рецидива инфекции нет, функция протеза трехстворчатого клапана удовлетворительная.

Данный пример иллюстрирует высокую клиническую и микробиологическую эффективность даптомицина при ИЭ, вызванном MRSA с МПК ванкомицина >1 мкг/мл, осложнённом пневмонией эмболоического генеза, после предшествующей неэффективной терапии ванкомицином.

Пример 2

Больной Г., 59 лет, поступил с жалобами на слабость, эпизоды повышения температуры тела до фебрильных цифр с потрясающими ознобами, снижение толерантности к физической нагрузке. За месяц до настоящей госпитализации проводилось хирургическое лечение по поводу подногтевого панариция, ранний послеоперационный период протекал без особенностей. После выписки из стационара антибиотика не получал, к хирургу по месту жительства не обращался. Описанные выше жалобы появились за 2 недели до настоящей госпита-

лизации, больной самостоятельно лечился симптоматическими средствами с незначительным положительным эффектом. Направлен на консультацию терапевтом, который выслушал грубый систолодиастолический шум на проекции верхушки сердца.

При эхокардиографии выявлена недостаточность митрального клапана 4 степени на фоне отрыва хорд от задней митральной створки, диагностирован ИЭ. Учитывая наличие в анамнезе аллергической реакции на препараты пенициллинового ряда, начата эмпирическая антибиотикотерапия даптомицином в дозе 6 мг/кг/сут. На операции, выполненной на следующий день после поступления в стационар: миксоматоз створок митрального клапана, отрыв групп хорд от центральной части задней митральной створки вследствие активного ИЭ, на передней митральной створке имеются признаки контактной инфекции в виде утолщения эндокарда. С учётом характера поражения структур сердца принято решение о выполнении пластической операции на митральном клапане. При микробиологическом исследовании крови, взятой до операции, получен рост MSSA, терапия даптомицином в послеоперационном периоде продолжена. Больной выписан на 11 послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить применение даптомицина до общей длительности курса 6 недель. При контрольном осмотре через 6 месяцев: жалоб не предъявляет, признаков рецидива инфекции нет.

Проведение эффективной антибиотикотерапии у данного больного обеспечило благоприятный фон для выполнения неотложного хирургического вмешательства с сохранением нативного митрального клапана, что позволило избежать его протезирования с необходимостью пожизненного приема антикоагулянтов. Препаратом выбора в данной клинической ситуации мог бы быть оксациллин или цефазолин, однако из-за аллергологического анамнеза пациента требовалось назначение альтернативного антибиотика. Выбор даптомицина обусловлен его более высокой эффективностью по сравнению с ванкомицином при стафилококковых инфекциях, вызванных MSSA и MRSA.

Пример 3

Больной Ф., 86 лет, поступил с жалобами на слабость, недомогание, субфебрилитет. Из анамнеза: в связи с наличием атриовентрикулярной блокады больному была выполнена имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) с эндокардиальными электродами, через 8 лет после которой произведена повторная операция в связи с истощением батареи аппарата. Вскоре после выписки появились боль в области ложа ЭКС, отделяемое из послеоперационной раны, отмечены эпизоды повышения температуры тела с ознобами. Пациент повторно обратился в стационар, где производилась операция, было принято решение продолжить консервативное лечение в амбулаторных условиях.

В связи с отсутствием эффекта от терапии и прогрессирующим ухудшением состояния больной обратился к кардиохирургу. *Status localis*: свищ в области послеоперационного шва со скудным мутным отделяемым, которое было взято для микробиологического исследования.

При эхокардиографии: нельзя исключить наличие вегетаций на желудочковом электроде. Начата эмпирическая антибиотикотерапия ванкомицином. Учитывая клиническую картину нагноения ложа ЭКС и подозрение на электродный ИЭ, потребовалось выполнение операции замены системы ЭКС. Из-за гемодинамически значимой брадиаритмии, требующей постоянного навязывания сердечного ритма, первым этапом была выполнена имплантация ЭКС с эндокардиальным электродом на контралатеральной стороне, после чего был извлечен ранее имплантированный ЭКС; удаление старого электрода из правого желудочка не представилось возможным. Принимая во внимание высокий риск (старческий возраст, сопутствующие заболевания – сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких с дыхательной недостаточностью, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения в недавнем анамнезе), от операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения было решено воздержаться. Старый электрод был отсечен на максимально возможную длину, выполнена тщательная санация ложа аппарата, рана ушита с оставлением дренажа. На основании результатов микробиологического исследования раневого отделяемого и крови, взятой перед операцией (рост MRSA), произведена смена антибиотикотерапии: отменен ванкомицин, назначен даптомицин в дозе 6 мг/кг/сут в комбинации с рифампицином. Длительность курса даптомицина составила 6 недель, рифампицина – 2 недели. Повторные послеоперационные посевы крови были отрицательными. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Данный пример иллюстрирует клиническую и микробиологическую эффективность даптомицина у больного с высоким риском оперативного вмешательства, кото-

рый повлек за собой невозможность радикальной санации очага инфекции (удаление эндокардиального электрода). Преимуществом даптомицина в такой ситуации является его высокая активность в отношении микроорганизмов, находящихся в составе биопленки, что характерно для протезной и электродной инфекции.

Заключение

Несмотря на разработку новых методов диагностики, консервативного и хирургического лечения, их результаты у больных с ИЭ в настоящее время остаются далекими от идеала. Быстрое развитие инфекционного процесса, не всегда в достаточной степени контролируемое традиционными режимами антибиотикотерапии, приводит к необратимому разрушению структур сердца, а также генерализации инфекции, что сопряжено с ухудшением прогноза. Ситуацию осложняет увеличение пула больных с имплантированными сердечными клапанами и сосудистыми протезами, электродами и прочими материалами, подверженными микробной колонизации. Развитие ИЭ в этих случаях практически неизбежно влечёт за собой необходимость проведения операции, без которой неблагоприятный исход предопределён.

Даптомицин характеризуется быстрым бактерицидным эффектом в отношении ведущих возбудителей ИЭ (стафилококков), обладает высокой активностью в биопленках, характеризуется оптимальным профилем безопасности и удобством применения (режим введения – 1 раз в сутки). Случаи устойчивости стафилококков к даптомицину являются редкостью. Всё это в настоящее время делает его перспективным препаратом для лечения больных с инфекциями кровотока, включая ИЭ.

Литература

- Guleri A., Utili R., Dohmen P., Hamed K. Effectiveness and safety of daptomycin in patients with infective endocarditis undergoing heart valve replacement: a subgroup analysis from real-world data. *Ther Adv Infect Dis.* 2017;4(2):41-47.
- Fowler V.G., Jr., Miro J.M., Hoen B., et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005; 293:3012-3021.
- Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J., et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2015;36(44):3075-3128.
- Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(15):1435-1486.
- Soriano A., Marco F., Martínez J.A., et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):193-200.
- Gelfand B.R., Ed. Sepsis: classification, clinical and diagnostic conception and treatment. 4th revised and enlarged edition. Moscow, 2017. 408 p. Russian. (Гельфанд Б.Р., ред. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Издание 4-е, переработанное и дополненное. Москва, 2017. 408 с.).
- Dvorchik B.H., Brazier D., DeBruin M.F., Arbeit R.D. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1318-1323.
- Heinemann B., Kaplan M.A., Muir R.D., Hooper I.R. Amphomycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother (Northfield).* 1953;3:1239-1242.
- Eisenstein B.I., Oleson F.B., Baltz R.H. Daptomycin: From the mountain to the clinic, with essential help from Francis Tally, MD. *Clin Infect Dis.* 2010;50(Suppl. 1):S10-S15.
- Dekhnich A.V., Danilov A.I. Daptomycin – the review of pharmacological, clinical and microbiological characteristics. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2010;12(4):295-313. Russian. (Дехнич А.В., Данилов А.И. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010;12(4):295-313.).
- Stefani S., Campanile F., Santagati M., et al. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(3):278-289.
- Bals R., Wilson J.M. Cathelicidins – A family of multifunctional antimicrobial peptides. *Cell Mol Life Sci.* 2003;60:711-720.
- Scott W.R., Baek S.B., Jung D., Hancock R.E., Straus S.K. NMR structural studies of the antibiotic lipopeptide daptomycin in DHPC micelles. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1768:3116-3126.

14. Jung D., Rozek A., Okon M., Hancock R.E. Structural transitions as determinants of the action of the calcium-dependent antibiotic daptomycin. *Chem Biol.* 2004;11:949-957.
15. Epand R.F., Savage P.B., Epand R.M. Bacterial lipid composition and the antimicrobial efficacy of cationic steroid compounds (ceragenins). *Biochim Biophys Acta.* 2007;1768:2500-2509.
16. Randall C.P., Mariner K.R., Chopra I., O'Neill A.J. The target of daptomycin is absent from *Escherichia coli* and other Gram-negative pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:637-639.
17. Silverman J.A., Perlmutter N.G., Shapiro H.M. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:2538-2544.
18. Safdar N., Andes D., Craig W.A. *In vivo* pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:63-68.
19. Oleson Jr. F.B., Berman C.L., Kirkpatrick J.B., et al. Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2948-2953.
20. Novartis Europharm, Ltd. Cubicin summary of product characteristics. London: European Medicines Agency; 2016.
21. Fowler Jr. V.G., Boucher H.W., Corey G.R., et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 2006;355:653-665.
22. Katz D.E., Lindfield K.C., Steenbergen J.N., et al. A pilot study of high-dose short duration daptomycin for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1455-1464.
23. Martone W.J., Lindfield K.C., Katz D.E. Outpatient parenteral antibiotic therapy with daptomycin: insights from a patient registry. *Int J Clin Pract.* 2008;62:1183-1187.
24. Falcone M., Russo A., Venditti M., Novelli A., Pai M.P. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1568-1576.
25. Rose W.E., Leonard S.N., Sakoulas G., et al. Daptomycin activity against *Staphylococcus aureus* following vancomycin exposure in an *in vitro* pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):831-836.
26. Silverman J.A., Mortin L.I., Vanpraagh A.D., Li T., Alder J. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: *in vitro* modeling and clinical impact. *J Infect Dis.* 2005;191(12):2149-2152.
27. Dhand A., Bayer A.S., Pogliano J., et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis.* 2011;53:158-163.
28. Miro J.M., Entenza J.M., del Rio A., et al. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4511-4515.
29. Popov D.A., Zubareva N.A., Dekhnich A.V. Evidence based review on daptomycin use in the treatment of Gram-positive infections. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2016;18(4):270-281. Russian. (Попов Д.А., Зубарева Н.А., Дехнич А.В. Обзор доказательных данных по применению даптомицина при грамположительных инфекциях. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(4):270-281.).