

## 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 оксациллину); 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 ( $\geq 8$  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 эмболического 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 посева 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.).