

УДК 579.861.2.044

Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров

А.В. Дехнич, А.И. Данилов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Даптомицин является первым и единственным дошедшим до клинического применения представителем класса циклических полипептидов, активных в отношении грам(+) микроорганизмов. В отличие от большинства других антибиотиков, он обладает быстрой бактерицидной активностью, в том числе в отношении медленно делящихся микробных клеток и микробных клеток в составе биопленок. В спектр активности даптомицина входят практически все клинически значимые грам(+) бактерии, включая штаммы, устойчивые к другим классам антимикробных препаратов. На настоящий момент даптомицин зарегистрирован по двум показаниям – осложненные инфекции кожи и мягких тканей в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки и инфекции кровотока, вызванные *S. aureus*, включая бактериемию и правосторонний эндокардит, в дозе 6 мг/кг 1 раз

в сутки. Но есть многочисленные исследования и наблюдения, показывающие потенциальную возможность использования даптомицина и при ряде других заболеваний, таких как инфекции костей и суставов, фебрильная нейтропения и др., вызванных полирезистентными грам(+) штаммами.

Учитывая клинко-фармакологический и микробиологический профиль препарата, а также ситуацию с антибиотикорезистентностью грам(+) возбудителей в России, даптомицин однозначно должен занять одно из важных мест в антибиотикотерапии в стационарах нашей страны.

Ключевые слова: даптомицин, липопептиды, антибиотикорезистентность, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия, эндокардит, *S. aureus*, *Enterococcus* spp.

Daptomycin – the Review of Pharmacological, Clinical and Microbiological Characteristics

Dekhnich A.V., Danilov A.I.

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Daptomycin is the first approved member of a cyclic lipopeptides class of antibiotics with anti-Gram(+) activity. In contrast to majority of other antimicrobials daptomycin has rapid bactericidal activity against not only rapidly growing, but also against slow growing bacterial cells including those in biofilms. Spectrum of daptomycin's activity includes almost all clinically important Gram(+) microorganism. At the moment daptomycin is approved for two indications – complicated skin and skin structure infections at the dose of 4 mg/kg once daily, and

bloodstream infections – bacteremia and right-sided endocarditis, caused by *S. aureus*. But at the same time there are a lot of clinical and experimental data showing that daptomycin could be an useful drug for the treatment of variety of other infections, such as bones and joints infections, febrile neutropenia, etc, especially those caused by multi-resistant strains.

Taking into consideration clinical, pharmacological, and microbiological profile, as well as the situation with antimicrobial resistance, daptomycin should become an important option for the treatment of Gram(+) infections in Russia.

Key words: daptomycin, lipopeptides, antimicrobial resistance, skin and skin structure infections, bacteremia, endocarditis, *S.aureus*, *Enterococcus* spp.

Контактный адрес:
Андрей Владимирович Дехнич
Тел.: (4812) 450602
Факс.: (4812) 450602 (ext. 123)

Введение

Среди грамположительных инфекций наибольшие проблемы вызывает лечение стафилококковых и энтерококковых инфекций. Это связано как с изначально большой ролью данных микроорганизмов в этиологии инфекций у человека, так и с возросшей за последние десятилетия частотой устойчивости ко многим классам антибиотиков, причем не только среди нозокомиальных, но и внебольничных штаммов.

До 2000 г. фактически единственной группой антибиотиков, сохранявших высокую активность против полирезистентных грам(+) штаммов были гликопептиды, а точнее их основной представитель – ванкомицин. Однако применение данного препарата имеет целый ряд ограничений, таких как распространение в ряде стран устойчивости к нему энтерококков, медленный (хотя формально и бактерицидный) эффект, неоптимальная фармакокинетика, значительное снижение эффективности при повышении МПК даже в пределах формального диапазона чувствительности, относительно высокая частота нежелательных лекарственных реакций, необходимость мониторинга сывороточной концентрации и индивидуализации режима дозирования.

В связи с таким ограниченным наличием опций для терапии полирезистентных грам(+) инфекций, в 1990-х годах была начата интенсивная разработка новых препаратов с активностью против грамположительных бактерий, ряд из которых уже доступны для клинического применения. Одним из наиболее интересных препаратов является даптомицин – первый используемый в клинике представитель давно известного класса циклических липопептидов с активностью против грам(+) микроорганизмов [1]. Другой уже давно используемой группой циклических липопептидов являются полимиксины (рис. 1), активные исключительно в отношении грам(–) бактерий.

История создания и разработки препарата

Даптомицин был получен из *Streptomyces roseosporus* в ходе изучения профилей антимикробной активности веществ, продуцируемых почвенными микроорганизмами [3]. Изначальная разработка препарата началась в компании Eli Lilly в 1985 г. под рабочим наименованием LY 146032 (а также дапцин и цидецин) [4]. При этом даптомицин показал многообещающие результаты в 19 клинических исследований (I фаза) и 2 исследований (II фаза), проведенных в конце 1980-х – начале 1990-х гг. Всего в данные исследования было включено 370 человек [4].

Однако случаи неэффективности терапии при бактериемии и эндокардите, а также моделирование фармакокинетических и фармакодинамических параметров заставили предположить, что используемые дозы являются неадекватно низкими [5]. Но при применении увеличенных доз и режиме дозирования 2–3 раза в сутки были выявлены участвовавшие случаи *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР) со стороны скелетной мускулатуры, такие как повышение уровня *креатин фосфокиназы* (КФК), мышечная слабость, миалгии.

Несмотря на обратимый характер вышеуказанных НЛР, дальнейшая программа развития препарата компанией Eli Lilly была остановлена.

Новую жизнь препарату дало быстрое нарастание проблемы антибиотикорезистентности грам(+) возбудителей и практически полное отсутствие препаратов для системной терапии вызванных ими инфекций. Также уже в экспериментах на животных было выяснено, что НЛР со стороны мышечных тканей в основном связаны не с дозой препарата, а с кратностью его введения [6]. В 1997 г. компания Cubist Pharmaceuticals Inc. выкупила патент на препарат и начала клинические испытания, используя режим дозирования 1 раз в сутки для уменьшения потенциальной токсичности. При этом в ходе клинических исследований было подтверждено, что повышение уровня КФК и другие НЛР со стороны скелетной мускулатуры практически не отмечаются при применении препарата 1 раз в сутки в виде короткой инфузии.

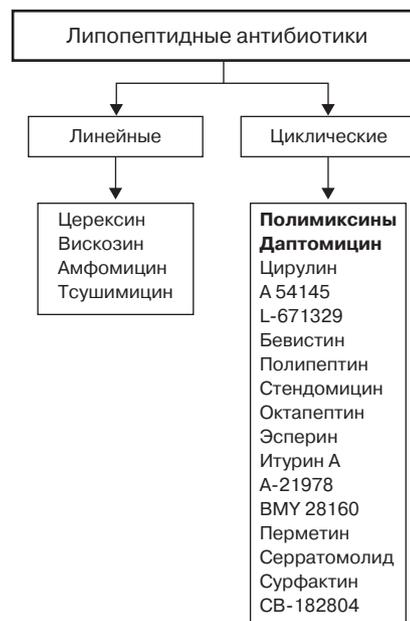


Рис. 1. Классификация липопептидных антибиотиков [2].

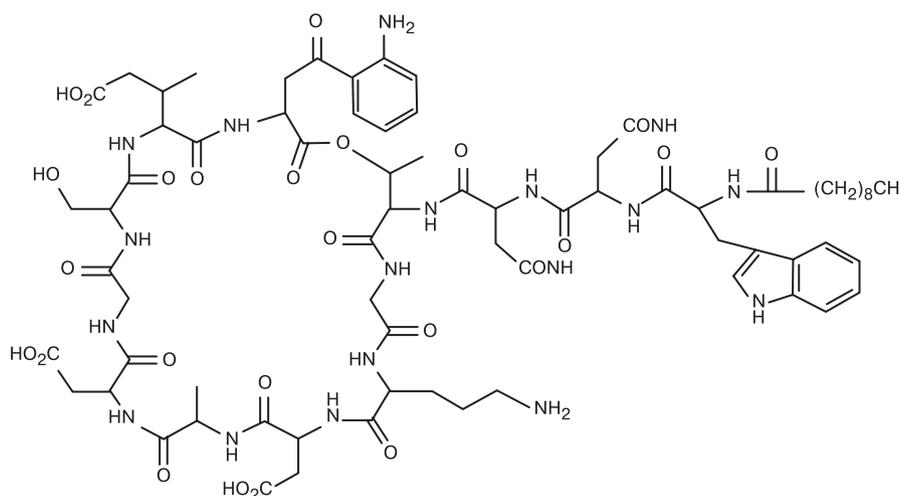


Рис. 2. Химическая структура даптомицина [8].

После успешного завершения III фазы клинических исследований в 2003 г. *Администрация по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (FDA)* одобрила применение даптомицина под торговым наименованием «Кубицин®» в дозе 4 мг/кг для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей. В том же году компания Subist подписала соглашение с компанией Novartis о дальнейшей разработке и продвижении даптомицина. С 2004 г. был проведен ряд клинических исследований III фазы по применению даптомицина при бактериемии и инфекционном эндокардите, вызванных *Staphylococcus aureus*. В 2006 г. даптомицин в дозе 4 мг/кг был разрешен для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей в Европе и в дозе 6 мг/кг – при бактериемии и инфекционном эндокардите – в Европе и США [7].

В РФ препарат зарегистрирован с июня 2009 г.

Структура молекулы и механизм действия

Даптомицин является 13-членным циклическим липопептидом. Полное химическое наименование – N-деcanoил-L-триптофил-D-аспарагинил-L-аспартил-L-треонглицил-L-орнитил-L-аспартил-D-аланил-L-аспартилглицил-D-серил-трео-3-метил-L-глутамил-3-антранилоил-L-аланин-лактон (рис. 2). Для клинического использования выпускается в виде лиофилизата для приготовления инфузионного раствора.

Антибактериальная активность даптомицина связана с его встраиванием в структуру цитоплазматической мембраны грам(+) бактерий. Отсутствие эффекта в отношении грам(-) бактерий связано с наличием у них наружной мембраны, через которую молекула даптомицина не может проникнуть [9].

Механизм действия даптомицина является поэтапным процессом (рис. 3). В целом, его антибактериальная активность связана с нарушением функции цитоплазматической мембраны без проникновения препарата внутрь микробной клетки [11]. Большое количество гидрофобных компонентов сконцентрировано на одном конце молекулы даптомицина, тогда как на противоположном конце локализованы нейтральные и анионные остатки. Благодаря такому строению массивный гидрофобный (липофильный) «хвост» взаимодействует с ацильными остатками бактериальной мембраны. Причем взаимодействие молекулы даптомицина с ней является кальций-зависимым: ионы кальция нейтрализуют отрицательный заряд анионных остатков и таким образом облегчают взаимодействие молекулы антибиотика с мембраной [12].

При встраивании молекулы даптомицина в бактериальную мембрану нарушается структура мемб-

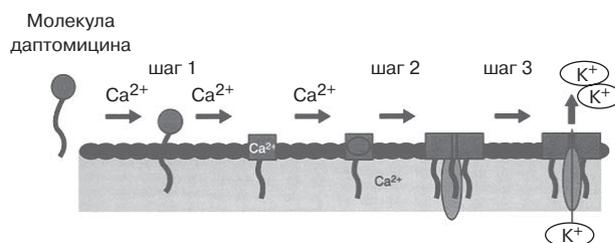


Рис. 3. Механизм действия даптомицина [10]. шаг 1 – кальций-зависимое связывание и встраивание липофильного «хвоста» в цитоплазматическую мембрану; шаг 2 – олигомеризация и формирование ионных каналов; шаг 3 – выход ионов калия из клетки, приводящий к деполяризации мембраны и смерти микробной клетки.

Таблица 1. *In vitro* активность даптомицина против грам(+) микроорганизмов [18]

Микроорганизм	МПК, мг/л		
	диапазон МПК	МПК ₅₀	МПК ₉₀
Аэробы			
<i>Staphylococcus aureus</i> :			
метициллин-чувствительный	≤0,12–2,0	0,25	0,5
метициллинорезистентный	≤0,12–1,0	0,25	0,5
VISA	0,5–1,0	0,5	1,0
<i>Коагулазонегативные стафилококки</i> :			
метициллин-чувствительные	≤0,12–2,0	0,25	0,5
метициллинорезистентные	≤0,12–1,0	0,25	0,5
β -Гемолитические стрептококки	≤0,12–0,5	≤0,12	0,25
Зеленящие стрептококки:			
пенициллиночувствительные	≤0,12–1,0	0,25	0,5
пенициллинорезистентные	≤0,12–1,0	0,25	1,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> :			
пенициллиночувствительный	≤0,12–1,0	≤0,12	0,25
пенициллинорезистентный		≤0,12	0,25
<i>Streptococcus bovis</i>	≤0,12	≤0,12	≤0,12
<i>Enterococcus faecalis</i> :			
ванкомициночувствительные	≤0,12–4,0	1,0	1,0
ванкомицинорезистентные	0,25–1,0	1,0	1,0
<i>Enterococcus faecium</i> :			
ванкомициночувствительные	≤0,12–8,0	2,0	4,0
ванкомицинорезистентные	0,25–4,0	1,0	4,0
<i>Enterococcus</i> spp.			
Линезолидорезистентные грам(+) кокки	≤0,12–4,0	1,0	2,0
<i>Bacillus</i> spp.	0,12–8,0	1,0	2,0
<i>Corynebacterium</i> spp.	<0,12–1,0	<0,12	0,25
<i>Listeria</i> spp.	0,25–4,0	2,0	2,0
Анаэробы			
<i>Clostridium perfringens</i>	0,25–1,0	1,0	1,0
<i>Clostridium difficile</i>	0,125–2,0	0,5	1,0
<i>Eubacterium</i> spp.	0,06–8,0	0,5	0,5
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,25–1,0	0,5	1,0

раны, что в свою очередь приводит к дальнейшему усилению пенетрации препарата в клеточную мембрану с последующей олигомеризацией молекул даптомицина и формированием неспецифичных пор. Это приводит к выходу катионов (в основном ионов калия) из микробной клетки, деполяризации мембраны и, как следствие, ингибированию синтеза макромолекул и быстрой гибели бактерии [13–15]. Причем, несмотря на быструю гибель микробной клетки, ее клеточная стенка не разрушается и компоненты цитоплазмы не высвобождаются во вне-

шнюю среду. Уникальность подобного механизма действия состоит в том, что при наличии быстрого бактерицидного эффекта теоретически возможна низкая вероятность усиления иммунного ответа на массивный выброс бактериальных токсинов, что может иметь значение у пациентов с сепсисом и массивной бактериемией [11].

Как и для большинства других антибиотиков, наибольшее снижение численности микробной популяции происходит, если бактерии находятся в стадии логарифмического роста. Однако все же,

по сравнению с другими классами препаратов, бактерицидная активность даптомицина против микробных клеток, находящихся в стационарной фазе, значительно выше [16].

Спектр активности

Даптомицин обладает быстрым бактерицидным действием в отношении широкого спектра грам(+) микроорганизмов при отсутствии какой-либо значимой активности против грам(-) бактерий.

Даптомицин *in vitro* активен в отношении практически всех грам(+) бактерий, включая штаммы, устойчивые к другим классам антибиотиков [17]. Так, препарат активен против стафилококков, включая метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) и коагулазо-негативные (MR-CNS), а также штаммы *S.aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA); против энтерококков, включая ванкомицинорезистентные штаммы (VRE); против стрептококков, включая штаммы зеленеющих стрептококков и пневмококков, устойчивых к пенициллинам и фторхинолонам; против бактерий родов *Bacillus*, *Listeria*, *Corynebacterium* и др. Также активен *in vitro* в отношении некоторых анаэробов, таких как клостридии и пропионобактерии (табл. 1).

Несмотря на обширный список грам(+) микроорганизмов, чувствительных к даптомицину, следует подчеркнуть, что наибольший клинический интерес представляет высокая активность против полирезистентных штаммов стафилококков, энтерококков и, в меньшей степени, стрептококков.

В крупных многоцентровых микробиологических исследованиях, сфокусированных на наиболее клинически значимых возбудителях инфекций в Европе, Северной и Южной Америке, все штаммы *Staphylococcus* spp. (включая MRSA) и >95% штаммов *Enterococcus* spp. (включая VRE) были чувствительны к даптомицину [18-20]. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) для 90% протестированных штаммов была 0,25–0,5 мг/л для стафилококков и стрептококков и 2–4 мг/л для энтерококков [18–20]. Причем для полирезистентных штаммов (устойчивых к 3 и более классам антибиотиков) распределение МПК даптомицина не отличалось от такового для полностью чувствительных изолятов и было однозначно мономодальным, что говорит об отсутствии на тот момент сколь-либо значимой популяции штаммов с приобретенными механизмами устойчивости к даптомицину. Все другие микроорганизмы (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, стрептококки групп С и G, зеленеющие стрептококки и *Listeria monocytogenes*) также были *in vitro* высокочувствительны к даптомици-

ну, независимо от чувствительности к β -лактамам, ванкомицину или другим антибиотикам [18-20]. Диапазон МПК менее клинически значимых микроорганизмов, таких как *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Corynebacterium* spp., *Abiotrophia/Granulicatella* sp., *Rothia mucilagenosus* и *Gemella morbillorum*, составил от 0,125 до 2 мг/л [21].

Относительно низкой чувствительностью к даптомицину среди грам(+) микроорганизмов характеризуются некоторые анаэробные бактерии, такие как *Actinomyces*, *Clostridium ramosum*, *Eubacterium lentum* и *Lactobacillus plantarum* [22].

Определение чувствительности

Использование диско-диффузионного метода неприемлемо для определения чувствительности к даптомицину [19].

Метод разведений в жидкой питательной среде (бульон Мюллера–Хинтон) является стандартным методом определения чувствительности к даптомицину. При этом необходимо добавление в среду физиологических концентраций свободных ионов кальция (50 мг/л), для чего используется CaCl_2 [20]. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности представлены в табл. 2.

Диапазон допустимых значений МПК для контрольных штаммов при использовании метода разведений в жидкой питательной среде (бульон Мюллера–Хинтон с содержанием ионов кальция 50 мг/л, для *Streptococcus pneumoniae* – с добавлением 2–5% лизированной лошадиной крови): в случае *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 – 1–4 мг/л, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 – 0,25–1 мг/л, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619 – 0,06–0,5 мг/л.

В качестве более удобной альтернативы методу микроразведений в жидкой питательной среде для определения чувствительности к даптомицину могут использоваться Е-тесты [22]. Однако, несмотря на в целом хорошую корреляцию с методом микроразведений, при использовании Е-тестов 9,8% «нечувствительных» штаммов были расценены как чувствительные. Это, вероятнее всего, связано с отсутствием категории «промежуточная резистентность» для данного препарата [22].

Также определение чувствительности стафилококков и энтерококков технически возможно с использованием автоматических анализаторов, таких как Vitek (панель AST-GP70 CARD) и Phoenix (панели PMIC/ID-102 и PMIC-102), хотя в целом применение количественных методов определения чувствительности более предпочтительно.

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности к даптомицину

Микроорганизм	МПК, мг/л					
	CLSI*			EUCAST**		
	S	I***	R***	S	I***	R***
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 1	–	–	≤ 1	–	≥ 2
β-Гемолитические стрептококки	≤ 1	–	–	≤ 1	–	≥ 2
«Зеленящие» стрептококки	≤ 1	–	–	–	–	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 4	–	–	–	–	–

Примечание. S – чувствительность; I – промежуточная резистентность; R – резистентность.

* – институт клинических и лабораторных стандартов США (CLSI), 2010 г.

** – Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), 2010 г.

*** – штаммы со значениями МПК, не укладывающимися в категорию «чувствительных», выделяются крайне редко; клиническое значение не определено; при получении такого результата необходимо повторное тестирование и при повторном получении нечувствительного результата – отправка штамма в референтную лабораторию; до получения окончательного результата штамм расценивается как «нечувствительный»

Фармакодинамические параметры

Проведенные фармакодинамические исследования на животных моделях показывают, что даптомицин относится к антибиотикам, эффективность которых зависит от концентрации, а не от времени экспозиции, т. е. эффективность даптомицина в наибольшей степени коррелирует с отношением *пиковой сывороточной концентрации препарата* (C_{max}) или *площади под фармакокинетической кривой за 24 ч* (ПФК₂₄) к МПК для возбудителя [23, 24].

В экспериментальной модели на мышах отношение $C_{max}/\text{МПК}$, необходимое для получения бактериостатического эффекта при инфекциях, вызванных *S. aureus*, варьировало от 59 до 94, а ПФК₂₄/МПК – от 388 до 537. Поскольку степень связывания препарата с белками плазмы крови у людей идентична, данные значения можно считать применимыми и для человека [23]. Так как при режиме дозирования 6 мг/кг в сутки достигаются значения C_{max} 99±12 мг/л и ПФК₂₄ 598±110 мг × ч/л, а МПК₉₀ для *S. aureus* составляет 0,5 мг/л, то можно ожидать наличие клинического эффекта у подавляющего большинства пациентов [25, 26]. Однако, если МПК для возбудителя превышает 0,5–1 мг/л, то для достижения требуемых фармакодинамических параметров необходимо применение более высоких доз.

В определенной мере на активность даптомицина оказывает влияние степень связывания с белками. Так, время, необходимое для гибели 99% популяции *S. aureus*, составило 0,9 и 0,3 ч в присутствии 4% альбумина и без него, соответственно. Что в целом неудивительно, поскольку степень связывания препарата с белками плазмы крови составляет 91,7% [26, 27].

Постантибиотический эффект. Определенный интерес представляет такой фармакодинамичес-

кий параметр, как *постантибиотический эффект* (ПАЭ), т. е. время, в течение которого отмечается супрессия бактериального роста после кратковременного контакта с антибиотиком. ПАЭ даптомицина в отношении стафилококков варьирует от 1,1 до 6,2 ч, составляя в среднем 2,5 ч. Причем длительность ПАЭ является дозозависимой [28]. Такой относительно продолжительный ПАЭ *in vitro* дает дополнительное теоретическое обоснование для режима дозирования препарата 1 раз в сутки.

Активность в отношении биопленок. При целом ряде инфекций, в первую очередь связанных с наличием инородного материала (катетер-ассоциированные инфекции, эндокардит протезированных клапанов, инфекции ликворных шунтов, инфекции протезированных суставов), а также и при некоторых других инфекциях, таких как эндокардит нативных клапанов, длительно текущие

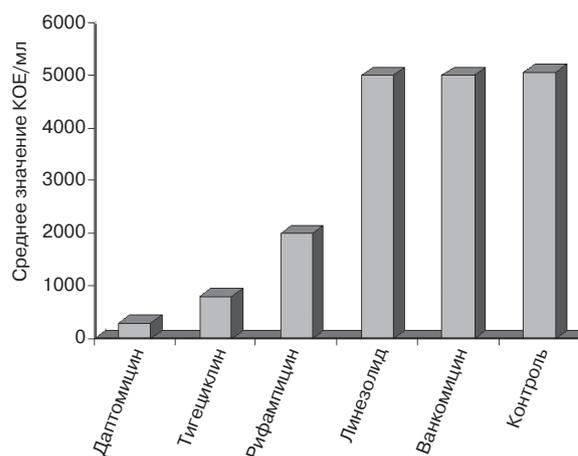


Рис. 4. Активность антибиотиков против MRSA в составе биопленки после 24 ч экспозиции [29].

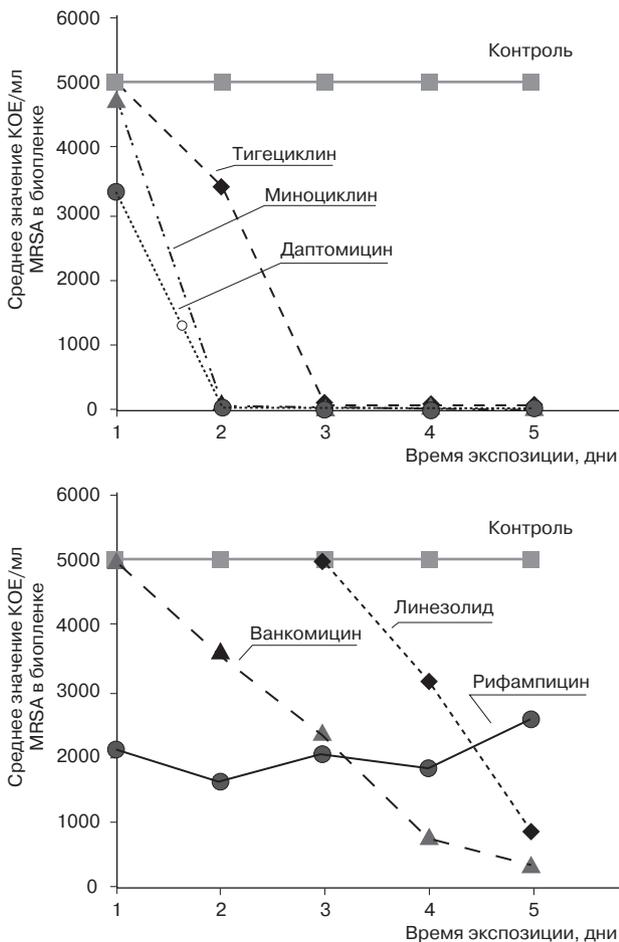


Рис. 5. Кривая гибели бактерий для 10 штаммов MRSA, находящихся в составе биопленки после 4-часовой ежедневной экспозиции в течение 5 дней. Предел чувствительности метода – 50 КОЕ/мл, верхний предел детекции – 5000 КОЕ/мл [29].

инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, биопленки часто играют определяющую роль. И, что особенно важно, именно наличие биопленок значительно затрудняет, а иногда и делает невозможной эрадикацию возбудителя. Поэтому в последние годы большое внимание уделяется способности антибиотиков действовать на микроорганизмы в составе микробных биопленок.

В сравнении с большинством других антибиотиков, даптомицин более эффективно предотвращает адгезию микроорганизмов к различным поверхностям и формирование биопленок [29–31]. Более того, даптомицин в большей степени, чем другие препараты, ингибирует дальнейшую колонизацию бактериями уже существующих биопленок [32]. Также в экспериментах *in vitro* даптомицин был значительно активнее других антибиотиков против *S. aureus* и *Streptococcus epidermidis*, находящихся в составе биопленок (рис. 4–5) [29–31].

Взаимодействие с другими антимикробными препаратами. В целом, наиболее часто изучалась активность даптомицина в комбинации с гентамицином и рифампицином. Синергизм или аддитивный эффект *in vitro* в отношении *S. aureus* наблюдался между даптомицином и гентамицином, аддитивный эффект отмечен для комбинации даптомицина с рифампицином. Однако в некоторых работах были получены противоположные результаты. Пожалуй, наиболее полный обзор *in vitro* исследований по изучению взаимодействия между даптомицином и другими антибиотиками был опубликован J. Steenbergen и соавт. (табл. 3 и 4) [33].

Резистентность к даптомицину. При множественных серийных пассажах в среде, содержащей даптомицин, была показана возможность селекции повышения МПК для *S. aureus*, причем у отдельных штаммов – до 8–32 раз по сравнению с исходным штаммом [34]. Однако в отношении всех подобных изолятов препарат оставался бактерицидным при концентрации 8×МПК. Что так же интересно, что у многих мутантов с повышенными значениями МПК снижалась вирулентность *in vivo*. Кроме того, для многих штаммов были характерны выраженные дефекты роста [34]. В животных моделях инфекционного эндокардита удавалось вызвать развитие резистентности при субоптимально низких режимах дозирования (1,5 мг/кг в сутки), в то время как при режимах дозирования 6 и 10 мг/кг в сутки даптомицин во всех случаях демонстрировал бактерицидную активность и приводил к эрадикации возбудителя [35].

Несмотря на то что возможность развития резистентности к даптомицину была описана уже давно, точные механизмы и их генетические детерминанты до сих пор окончательно не установлены. Транскриптомные и протеомные исследования свидетельствуют, что нечувствительные к даптомицину штаммы – это комплексный фенотип, при котором микроорганизм способен, в зависимости от условий внешней среды, модифицировать как липидный, так и белковый состав клеточной мембраны [36]. Мутации в генах, ответственных за биосинтез фосфолипидов, были наиболее типичны. Но также были выявлены и мутации в регуляторных генах «домашнего хозяйства», например в генах *agr*, *walK*, *tcaR*, а также генах, вовлеченных в синтез РНК (*rpoB*). Наиболее частой мутацией (10 пар нуклеотидов) была мутация в гене *mprF*, кодирующем лизилфосфатидилглицерол синтазу. Второй по частоте была мутация в гене кардиолипид синтазы (*cls*), ответственном за синтез отрицательно заряженного мембранного липида – кардиолипина. Электронная микроскопия и структурные исследования показали, что

Таблица 3. Результаты исследований *in vitro* взаимодействия даптомицина с другими антибиотиками [33]

Микроорганизм	Препарат	Число тестов	Результаты, %		
			синергизм	аддитивный эффект	антагонизм
<i>S. aureus</i>	RIF	44	4,5	95,5	0
<i>S. aureus</i>	GEN	38	63,2	36,8	0
<i>S. aureus</i>	IPM, GEN, ATM, AMP, FEP, CRO, OXA	317	7,5	92,2	0,3
Энтерококки	IPM, GEN, ATM, AMP, FEP, CRO	240	17,5	82,5	0
Стафилококки	TOB, ATM, CRO	12	75	25	0
Энтерококки	TOB, ATM, CRO	6	66,7	33,3	0
<i>S. aureus</i> (hGISA и GISA)	SAM, GEN, LZD, Q/D, RIF, VAN	12	0	100	0
<i>S. aureus</i> (hGISA и GISA)	SAM, GEN, LZD, Q/D, RIF, VAN	12	0	100	0
Энтерококки (VRE)	RIF	19	68,4	31,6	0
Энтерококки (VRE)	AMP	19	68,4	31,6	0
Энтерококки (VRE)	RIF	24	88	12	0
Энтерококки (VRE)	RIF	24	75	25	0
Стафилококки	SAM	42	64,2	35,8	0
Стафилококки	TZP	66	60,6	39,4	0
Стафилококки	TIM	66	54,5	45,5	0
Энтерококки (VRE)	AMP	42	64,3	35,8	0
Энтерококки (VRE)	RIF	42	57,1	42,9	0
Энтерококки (VRE)	GEN	42	21,4	78,6	0
Стафилококки	TGC, LZD, VAN, TEC, RIF, MXF, LVX, FOF, IPM, FUS	НД	НД	НД	0,5

Примечание. RIF – рифампицин, GEN – гентамицин, IPM – имипенем, GEN – гентамицин, ATM – азтреонам, AMP – ампициллин, FEP – цефепим, CRO – цефтриаксон, OXA – оксациллин, TOB – тобрамицин, SAM – ампициллин/сульбактам, LZD – линезолид, Q/D – хинупристин/далфопристин, VAN – ванкомицин, TZP – пиперациллин/тазобактам, TIM – тикарциллин/клавуланат, TGC – тигециклин, TEC – тейкопланин, MXF – моксифлоксацин, LVX – левофлоксацин, FOF – фосфомицин, FUS – фузидин.
 НД – нет данных

нечувствительные к даптомицину штаммы имеют достоверно более толстую клеточную мембрану и клеточную стенку ($p < 0,001$) и большее количество отрицательно заряженных компонентов мембраны ($p < 0,01$) в сравнении с даптомициночувствительными штаммами, т. е., по-видимому, именно точечные мутации в генах, кодирующих мембранные фосфолипиды (особенно *mprF* и *cls*), являются критическими для формирования снижения чувствительности к даптомицину у *S. aureus* [37].

Большое внимание уделялось исследованиям случаев снижения чувствительности *S. aureus* к даптомицину на фоне предшествующей терапии ванкомицином (при сниженной чувствительности к ванкомицину), особенно при длительном применении препарата у пациентов с бактериемией и эндокардитом и инфекциями протезированных суставов [38–43]. Похожие наблюдения описаны и при

энтерококковых инфекциях [44, 45]. Несмотря на различные механизмы действия даптомицина и гликопептидов, точкой приложения обоих препаратов являются близкорасположенные структуры (цитоплазматическая мембрана и клеточная стенка). Из-за сопоставимо большого молекулярного веса ванкомицина (1485,7) и джаптомицина (1620,67) утолщение клеточной стенки при длительной (и неэффективной) терапии ванкомицином служит физическим барьером для обоих препаратов. Результатом этого является увеличение МПК не только ванкомицина, но и даптомицина [40]. В любом случае, самый важный вывод, который должен быть сделан – это необходимость использовать адекватно высокие дозы препарата для предупреждения развития устойчивости в процессе лечения, особенно в случае длительной терапии. Так, при соотношении ПФК/МПК для свободного даптомицина, более 40,

Таблица 4. Бактерицидность даптомицина (*in vitro*) в комбинации с другими антибиотиками в фармакодинамических моделях [33]

Штамм	МПК даптомицина, мг/л	Препараты	Симулируемый режим дозирования	Время до снижения КОЕ на 99,9%, ч	Эффект
MSSA	0,25	DAP	6 мг/кг 1 раз в сутки	11,8	Аддитивный
		DAP+GEN	6 мг/кг 1 раз в сутки + 1,5 мг/кг 2 раза в сутки	8	
MRSA	0,25	DAP	6 мг/кг 1 раз в сутки	13,2	Аддитивный
		DAP+GEN	6 мг/кг 1 раз в сутки + 1,5 мг/кг 2 раза в сутки	8	
MRSA	0,25	DAP	6 мг/кг 1 раз в сутки	32	Аддитивный
		DAP+GEN	6 мг/кг 1 раз в сутки + 1 мг/кг каждые 18 ч	24	
		DAP+GEN	6 мг/кг 1 раз в сутки + 5 мг/кг 1 раз в сутки	4	Аддитивный
		DAP	6 мг/кг 1 раз в сутки + 5 мг/кг 1 раз в сутки	24	Аддитивный
		DAP+GEN	8 мг/кг 1 раз в сутки	24	
		DAP+GEN	8 мг/кг 1 раз в сутки + 1 мг/кг каждые 18 ч	4	
DAP+GEN	8 мг/кг 1 раз в сутки + 5 мг/кг 1 раз в сутки	4			
MSSA	0,25	DAP	6 мг/кг 1 раз в сутки	24	Аддитивный
		DAP+GEN	6 мг/кг 1 раз в сутки + 1 мг/кг каждые 18 ч	24	
		DAP+GEN	6 мг/кг 1 раз в сутки + 5 мг/кг 1 раз в сутки	4	Аддитивный
		DAP	6 мг/кг 1 раз в сутки + 5 мг/кг 1 раз в сутки	4	Аддитивный
		DAP+GEN	1 раз в сутки	4	
		DAP+GEN	8 мг/кг 1 раз в сутки	4	
DAP+GEN	8 мг/кг 1 раз в сутки + 1 мг/кг каждые 18 ч	4			
MRSA (7)	0,5–4	DAP	6 мг/кг 1 раз в сутки	6,6 – н.д.	Аддитивный
		DAP+GEN	6 мг/кг 1 раз в сутки + 5 мг/кг 1 раз в сутки	2,6 – н.д.	
		DAP+RIF	1 раз в сутки	37,9 – н.д.	Антагонизм
		DAP	6 мг/кг 1 раз в сутки + 300 мг/кг 3 раза в сутки	2,0 – н.д.	Аддитивный
		DAP+GEN	10 мг/кг 1 раз в сутки	1,8 – н.д.	
		DAP+RIF	10 мг/кг 1 раз в сутки	7,4-88	
DAP+RIF	10 мг/кг 1 раз в сутки + 1 мг/кг каждые 18 ч				
GISA	0,5	DAP	10 мг/кг 1 раз в сутки + 5 мг/кг 1 раз в сутки		
		DAP	6 мг/кг 1 раз в сутки	6	Синергизм
		DAP	4 мг/кг 1 раз в сутки	6	
		DAP+ABK	6 мг/кг 1 раз в сутки + 100 мг 2 раза в сутки	НД	
		DAP+ABK	4 мг/кг 1 раз в сутки + 100 мг 2 раза в сутки	НД	
DAP+ABK	2 раза в сутки	НД			

DAP – даптомицин, GEN – гентамицин, RIF – рифампицин, ABK – арбекацин;
 н.д. – целевое значение снижения КОЕ не достигнуто;
 НД – данные не представлены

риск развития устойчивости у *S. aureus* минимален, в то время как при ПФК/МПК, менее 30, наблюдается устойчивая тенденция к селекции штаммов с повышенными значениями МПК [46]. Более того, учитывая, что в настоящее время даптомицин является единственным доступным для широкого клинического применения препаратом, обладающим мощным бактерицидным эффектом против MRSA

и полирезистентных энтерококков, при бактериемии и «труднодоступных» инфекциях (эндокардит, инфекции костей и суставов), видимо имеет смысл применять этот препарат уже для стартовой терапии, а не только в случае неэффективности ванкомицина.

Несомненный интерес представляют экспериментальные работы (как *in vitro*, так и *in vivo*),

демонстрирующие не только синергизм даптомицина с гентамицином и рифампицином [33], но и снижение при этом риска развития резистентности [47–49].

Фармакокинетические параметры (табл. 5)

Даптомицин имеет относительно длительный период полувыведения, составляющий 8–9 часов у здоровых добровольцев при дозировании 6 мг/кг в сутки, что, наряду с длительным постантибиотическим эффектом, позволяет применять данный препарат 1 раз в сутки [50].

Препарат имеет линейный предсказуемый дозозависимый фармакокинетический профиль при дозах до 12 мг/кг в сутки [51].

Фаза распределения даптомицина длится до 4–6 ч после введения. Относительно низкий объем распределения ($-0,1$ л/кг) говорит о том, что препарат в основном остаётся в плазме и межклеточной жидкости [7]. В плазме крови средние значения ПФК составляют 747 ± 91 мг \times ч/мл, $C_{\max} - 98,6 \pm 12,0$ мг/мл по достижении равновесной концентрации (режим дозирования 6 мг/кг в сутки). Связь с белками крови обратимая, не зависит от концентрации препарата и составляет $\sim 91,7\%$ [7].

Основной путь выведения – через почки с плазменным клиренсом $\sim 7-9$ мл/ч/кг и ренальным клиренсом $\sim 4-7$ мл/ч/кг [7]. Даптомицин в основ-

ном выделяется с мочой (78%), при этом около 50% действующего вещества в неизменном виде выделяется в течение 24 ч. Небольшая часть препарата выводится с калом (5%) и при дыхании (3%).

Печеночный метаболизм практически отсутствует с минимальным участием комплекса микросомальных ферментов P450 [25]. Учитывая, что даптомицин не ингибирует и не индуцирует ферменты цитохрома P450, и в настоящее время неизвестно о взаимодействиях его с другими препаратами, даптомицин может без ограничений использоваться в комбинации с другими лекарственными средствами.

Индивидуальная вариабельность (оценено влияние более 30 параметров) фармакокинетики даптомицина была изучена в суммарном анализе данных 15 клинических исследований. При этом единственным значимым фактором оказалась функция почек и была подтверждена необходимость расчета дозы препарата исходя из массы тела, а также необходимость коррекции режима дозирования при тяжелой почечной недостаточности [52].

Эксперименты на животных показали, что даптомицин преимущественно проникает в хорошо васкуляризированные ткани [53].

Следует отметить, что даптомицин хорошо проникает в воспалительную жидкость инфицированных волдырей, где средняя концентрация его соста-

Таблица 5. Средние значения (стандартное отклонение) популяционной фармакокинетики даптомицина после введения 4 и 6 мг/кг препарата у пациентов с инфекциями и здоровых добровольцев с различной функцией почек [16]

Функция почек	$T_{1/2}$, ч* (4 мг/кг)	V_{ss} , л/кг* (4 мг/кг)	Cl_T , мл/ч/кг* 4 мг/кг	ПФК $_{0-\infty}$, мг·ч/мл* (4 мг/кг)	ПФК $_{ss}$, мг·ч/мл** (6 мг/кг)	$C_{\min, ss}$, мг·ч/мл** (6 мг/кг)
Нормальная ($Cl_{cr} > 80$ мл/мин)	9,39 (4,74)	0,13 (0,05)	10,9 (4,0)	417 (155)	545 (296)	6,9 (3,5)
Легкая недостаточность ($Cl_{cr} 50-80$ мл/мин)	10,75 (8,36)	0,12 (0,05)	9,9 (4,0)	466 (177)	637 (215)	12,4 (5,6)
Среднетяжелая недостаточность ($Cl_{cr} 30-50$ мл/мин)	14,70 (10,50)	0,15 (0,06)	8,5 (3,4)	560 (258)	868 (349)	19,0 (9,0)
Тяжелая недостаточность ($Cl_{cr} < 30$ мл/мин)	27,83 (14,85)	0,20 (0,15)	5,9 (3,9)	925 (467)	1050, 892	24,4, 21,4
Гемодиализ	29,81 (6,13)	0,15 (0,04)	3,7 (1,9)	1244 (374)	НД	НД

Примечание. Cl_{cr} – клиренс креатинина, рассчитанный исходя из реальной массы тела согласно формуле Кокрофта–Голта;

ПФК $_{0-\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой от 0 ч до бесконечности;

ПФК $_{ss}$ – площадь под фармакокинетической кривой за 24 ч по достижении равновесной концентрации;

$C_{\min, ss}$ – остаточная концентрация по достижении равновесной концентрации.

НД – нет данных

* – параметры получены после введения одной дозы у пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей и у здоровых добровольцев

** – параметры получены при достижении равновесной концентрации у пациентов с *S. aureus* бактериемией.

вила 27,6 мг/л в сравнении с 77,5 мг/л в плазме [54].

Проникновение даптомицина через менингоэнцефалитический барьер минимально [55].

Очень клинически важный вопрос – какова внутрилегочная фармакокинетика даптомицина? Хорошо известно, что даптомицин связывается сурфактантом легких и инактивируется. Поэтому препарат не применяется для лечения пневмонии. В этой связи встает закономерный вопрос о потенциальной неэффективности даптомицина при стафилококковой бактериемии с метастатическими очагами инфекции в легочной ткани. Однако инаktivация препарата сурфактантом имеет значение только при бронхогенном инфицировании легких, а при гематогенном инфицировании концентрация сурфактанта незначительна и не оказывает выраженного влияния на активность даптомицина [7].

Почечная недостаточность. При почечной недостаточности происходит снижение клиренса и увеличение площади под фармакокинетической кривой даптомицина. Время полувыведения препарата увеличено в 2–3 раза у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью в сравнении со здоровыми лицами.

Из-за ограниченного клинического опыта даптомицин следует назначать лицам с тяжелой почечной недостаточностью только в случаях, если ожидаемый клинический эффект заведомо превышает риск применения препарата.

Печеночная недостаточность. Фармакокинетика даптомицина у лиц с умеренной печеночной недостаточностью не отличается в сравнении с контрольной группой добровольцев при приеме препарата 1 раз в сутки в дозе 4 мг/кг. Фармакокинетические данные у лиц с тяжелой печеночной недостаточностью не оценивались [16].

Пожилые. Исследования показали увеличение ПФК и $T_{1/2}$, а также уменьшение системного и почечного клиренса у пожилых пациентов (≥ 75 лет) в сравнении с молодыми (18–30 лет) [56]. Не было обнаружено значительных различий в максимальной концентрации и объеме распределения препарата в сравниваемых группах пациентов. Различия в значениях почечного клиренса может быть объяснено некоторым снижением функции почек у пожилых людей. В целом нет необходимости коррекции доз препарата у данного контингента больных [16].

Дети и подростки. Фармакокинетика у лиц <18 лет изучена недостаточно [16].

Пол. Не выявлено каких-либо значимых различий в фармакокинетике даптомицина у лиц разного пола [16].

Ожирение. У лиц со средней степенью ожирения и патологическим ожирением абсолютный объем распределения и плазменный клиренс даптомицина выше по сравнению с группой контроля без ожирения [57]. Дозирование, исходя из реальной массы тела, приводит к более высоким значениям C_{\max} и ПФК у данной категории пациентов [48]. Однако это увеличение относительно невелико и не требует коррекции режима дозирования [57].

Беременность и лактация. Нет данных о выделении препарата с человеческим молоком. Несмотря на то что в исследованиях на животных концентрации даптомицина в молоке были низкими и не приводили к каким-либо нежелательным последствиям, препарат не следует принимать при кормлении грудью, если ожидаемая польза заведомо не превышает риск развития нежелательных реакций.

Внутривенные наркоманы. Пиковые сывороточные концентрации препарата у внутривенных наркоманов ниже, чем у здоровых добровольцев [5]. Причина этого окончательно неясна. Возможно, это связано с тенденцией к более высокому почечному клиренсу у внутривенных наркоманов. Другим объяснением может быть больший объем распределения [7].

Безопасность

Согласно данным рандомизированных клинических исследований, наиболее частыми *нежелательными лекарственными явлениями* (НЛЯ) были запор, диарея, тошнота, рвота, анемия, локальные реакции в месте введения и головная боль (табл. 6, 7). В целом, частота развития нежелательных явлений была сопоставима у пациентов, получавших даптомицин и препараты сравнения, со статистически незначимой более высокой частотой нежелательных явлений в группе сравнения [7].

Очень важно отметить, что представлявшая проблему при частом введении препарата токсичность в отношении мышечной ткани (мышечная слабость, повышение уровня креатинфосфокиназы и т.д.) при режиме дозирования 1 раз в сутки отмечалась не чаще чем в контрольной группе. Так, из 534 пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, получавших даптомицин в рандомизированных клинических исследованиях, миопатии были зафиксированы только в 0,2% случаев и полностью разрешились после окончания терапии [58].

Учитывая потенциальные микробиологические преимущества более высокодозных, чем стандартные, режимов дозирования интерес представляют данные по переносимости высоких доз. Так, у одного пациента, получавшего 12 мг/кг в сутки даптоми-

Таблица 6. Частота (в %) НЛЯ, зафиксированных в $\geq 2\%$ случаев применения даптомицина или препарата сравнения в исследованиях III фазы у пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей [16]

Нежелательное явление	Даптомицин в дозе 4 мг/кг в сутки (n=534)	Препарат сравнения* (n=558)
Желудочно-кишечный тракт:		
запор	6,2	6,8
тошнота	5,8	9,5
диарея	5,2	4,3
рвота	3,2	3,8
диспепсия	0,9	2,5
Общие:		
реакция в месте введения	5,8	7,7
лихорадка	1,9	2,5
Нервная система:		
головная боль	5,4	5,4
бессонница	4,5	5,4
головокружение	2,2	2,0
Кожа:		
сыпь	4,3	3,8
зуд	2,8	3,8
Аномальные лабораторные показатели		
печеночные ферменты	3,0	1,6
креатинфосфокиназа	2,8	1,8
Сердце и сосуды:		
гипотония	2,4	1,4
гипертония	1,1	2,0
Почки:		
почечная недостаточность	2,2	2,7
Кровь:		
анемия	2,1	2,3
Дыхательная система:		
одышка	2,1	2,6
Костно-мышечная система:		
боль в конечности	1,5	2,0
артралгия	0,9	2,2

Примечание. * – ванкомицин (1 г 2 раза в сутки) или антистафилококковые пенициллины (4–12 г в сутки);

цина в течение 41 дня, и у 12 здоровых добровольцев, получавших такую же дозу препарата в течение 14 дней, не было зафиксировано каких-либо токсических проявлений [51, 59].

Режимы дозирования и показания к применению

Официально одобренные режимы дозирования и показания к применению. Индивидуальная доза

даптомицина рассчитывается исходя из фактической массы тела. Длительность инфузии одной дозы препарата составляет 30 минут.

На настоящий момент препарат официально разрешен к применению в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки при *осложненных инфекциях кожи и мягких тканей* (ОИКМТ) и в дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки при бактериемии, вызванной *S.aureus*, включая правосторонний эндокардит. Указанная длительность терапии

Таблица 7. Частота (в %) НЛЯ, зафиксированных в $\geq 5\%$ случаев применения даптомицина или препарата сравнения в исследовании III фазы у пациентов с бактериемией и эндокардитом [16]

НЛЯ	Даптомицин в дозе 6 мг/кг в сутки (n=120)	Препарат сравнения** (n=116)
Желудочно-кишечный тракт:	50,0	58,6
диарея	11,7	18,1
рвота	11,7	12,9
запор	10,8	12,1
тошнота	10,0	19,8
боль в животе	5,8	3,4
диспепсия	4,2	6,9
кровотечение	1,7	5,2
Общие:	44,2	59,5
периферические отеки	6,7	13,8
лихорадка	6,7	8,6
боль в грудной клетке	6,7	6,0
общие отеки	6,7	4,3
астения	5,0	5,2
реакция в месте введения	2,5	6,0
Дыхательная система:	31,7	37,1
боль в горле	8,3	1,7
плеврит	5,8	6,9
кашель	3,3	6,0
одышка	3,3	5,2
Кожа:	30,0	34,5
сыпь	6,7	8,6
зуд	5,8	5,2
эритема	5,0	5,2
потливость	5,0	0
Костно-мышечная система:	29,2	36,2
боль в конечности	9,2	9,5
боль в спине	6,7	8,6
артралгия	3,3	11,2
Нервная система:		
бессонница	9,2	6,9
головная боль	6,7	10,3
головокружение	5,8	6,0
патологическое беспокойство	5,0	5,2
Абнормальные лабораторные показатели:		
креатинфосфокиназа	6,7	1,0
Кровь:	24,2	20,7
анемия	12,5	15,5
Метаболизм:	21,7	32,8
гипокалиемия	9,2	12,9
гиперкалиемия	5,0	8,6

Продолжение табл. 7 на с. 308

Окончание табл. 7

Сердце и сосуды:	17,5	17,2
гипертония	5,8	2,6
гипотония	5,0	7,8
Почки:	15,0	22,4
снижение функции	6,6	15,5

Примечание. ** – ванкомицин (1 г 2 раза в сутки) или антистафилококковые пенициллины (2 г 6 раз в сутки) в комбинации с гентамицином (3 мг/кг в сутки).

составляет 7–14 дней для инфекций кожи и мягких тканей и 2–6 недель при стафилококковой бактериемии и эндокардите [16].

Поскольку даптомицин в основном выводится с мочой, при клиренсе креатинина <30 мл/мин требуется модификация режима дозирования (табл. 8)

Эффективность даптомицина при лечении ОИКМТ оценивалась в нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях, в которые суммарно было включено 1092 пациента [58]. Терапия сравнения была представлена антистафилококковыми пенициллинами (клоксациллин, оксациллин, нафциллин, флуклоксациллин) или при риске MRSA – ванкомицином. Общая частота клинической и микробиологической эффективности была эквивалентна в исследуемой и контрольной группах [58].

В рандомизированном многоцентровом клиническом контролируемом исследовании оценивалась эффективность даптомицина в дозе 6 мг/кг в сутки при бактериемии и эндокардите, вызванном *S.aureus* [60]. Контрольная группа пациентов получала терапию антистафилококковым пенициллином в сочетании с гентамицином, а при выявлении MRSA назначался ванкомицин. Всего в исследовании было рандомизировано 246 пациентов. Даптомицин не уступал терапии сравнения по клинической эффективности при бактериемии и правостороннем эндокардите, вызванных *S. aureus* (44,2 и 41,7% соответственно). Подгрупповой анализ показал преимущество даптомицина перед стандартной терапией при инфекциях, вызванных MRSA. В обеих группах наблюдалась низкая

эффективность при левостороннем эндокардите, что связано, в первую очередь, с определяющим значением хирургического лечения при данной патологии [60].

Другие потенциальные сферы применения даптомицина. Проведено достаточно большое количество небольших исследований по оценке эффективности даптомицина по другим показаниям.

В целом, есть ограниченные данные по клинической эффективности даптомицина при энтерококковых инфекциях, включая бактериемию, эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекции мочевых путей, фебрильную нейтропению. Это в условиях крайне ограниченного выбора потенциально активных в отношении данного микроорганизма антибиотиков позволяет рассматривать даптомицин как одну из интересных опций для терапии [61].

Были проанализированы 67 случаев применения даптомицина при остеомиелите [62]. Из них выздоровление наступило у 42 (63%) пациентов, в 13 случаях отмечено улучшение состояния, у 7 пациентов терапия оказалась неэффективной, а в 5 случаях результат было невозможно оценить. На основании данного анализа был сделан вывод что даптомицин может стать одним из препаратов выбора для терапии остеомиелита, но для этого необходимо проведение проспективного исследования. Похожий анализ был проведен в отношении септического артрита, в результате также были сделаны выводы о потенциальной возможности применения даптомицина по этому показанию [63].

Таблица 8. **Рекомендованные дозы даптомицина в зависимости от функции почек [16]**

Клиренс креатинина	Режим дозирования	
	оИКМТ	инфекции кровотока, вызванные <i>S. aureus</i>
≥ 30 мл/мин	4 мг/кг каждые 24 ч	6 мг/кг каждые 24 ч
< 30 мл/мин, включая гемодиализ и ХПД	4 мг/кг каждые 48 ч	6 мг/кг каждые 48 ч

ХПД – хронический перитонеальный диализ

Роль и распространенность проблемных грам(+) возбудителей в России

По результатам недавно завершеного исследования, включавшего более 35 центров в различных регионах РФ, на первый взгляд, очевидно, что ведущую роль в этиологии бактериальных НИ в нашей стране играют грам(-) бактерии, ответственные за почти 75% всех случаев (рис. 6) [64].



Рис. 6. Этиология бактериальных нозокомиальных инфекций в многопрофильных стационарах РФ, %.

Однако, если обратить внимание на этиологию НИ в зависимости от локализации инфекции, то мы увидим совершенно иную картину (рис. 7). Действительно, при нозокомиальной пневмонии, инфекциях мочевых путей и интраабдоминальных инфекциях грам(-) бактерии явно преобладают. Однако при бактериемии доля грам(+) возбудите-

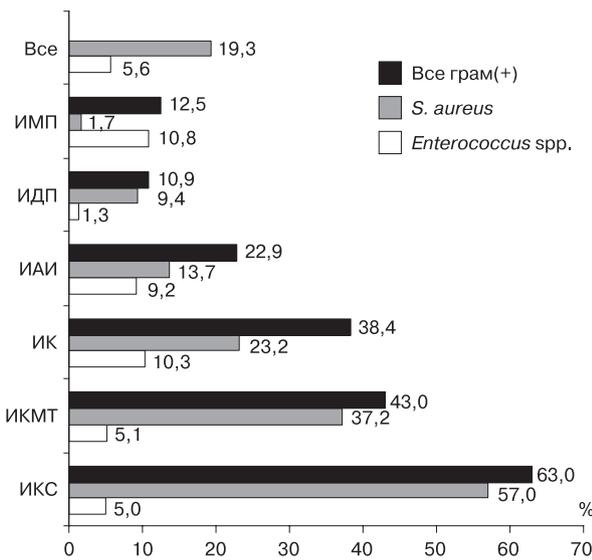


Рис. 7. Роль грам(+) микроорганизмов в этиологии нозокомиальных инфекций различной локализации, %. ИМП – инфекции мочевых путей; ИДП – инфекции дыхательных путей; ИАИ – интраабдоминальные инфекции

лей составляет уже почти 38%, при инфекциях кожи и мягких тканей – 43%, при инфекциях костей и суставов – 63% [64].

Если же сравнить клиническое значение отдельных видов микроорганизмов, то доля S. aureus (20%) уступает только P. aeruginosa (26,4%) [64].

В целом же, ежегодно в нашей стране развивается как минимум около полумиллиона случаев нозокомиальных инфекций, вызванных грам(+) возбудителями, из которых почти 200 000 – инфекции, вызванные MRSA (рис. 8).

К сожалению, на настоящий момент данные о чувствительности внебольничных штаммов S. aureus и Enterococcus spp. и их роли в развитии внебольничных инфекций кровотока и инфекций кожи и мягких тканей ограничены. По результатам закончившегося в 2006 г. исследования антибиотикорезистентности штаммов S. aureus, выделенных при внебольничных инфекциях, частота MRSA среди них составила 3,8% [65]. Однако в последние несколько лет все чаще появляются сообщения о выделении метициллинорезистентных штаммов при внебольничных инфекциях, особенно при инфекционном эндокардите. В целом это неудивительно, если учесть крайне высокую распространенность в российских стационарах штаммов MRSA с IV типом SCCmec, классически характерном именно для внебольничных MRSA [неопубликованные данные].

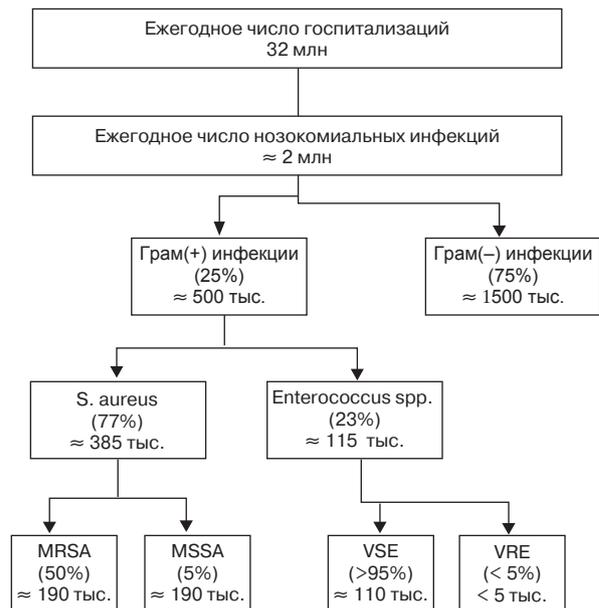


Рис. 8. Распространенность нозокомиальных грам(+) инфекций в РФ [10].

Таблица 9. Чувствительность к даптомицину (метод Е-тестов) клинических нозокомиальных и внебольничных грам(+) микроорганизмов, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах РФ [неопубликованные данные]

Микроорганизм	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК ₉₀ , мкг/мл	S, %	R, %
<i>S. pyogenes</i>	0,032	0,047	100	0
<i>S. agalacticae</i>	0,19	0,38	100	0
Стрептококки гр. C	0,125	0,38	100	0
Стрептококки гр. C	0,064	0,5	100	0
Зеленящие стрептококки	0,19	0,5	100	0
<i>Corynebacterium</i> spp.	0,125	0,19	100	0
<i>S. aureus</i> MSSA	0,19	0,38	100	0
<i>S. aureus</i> MRSA	0,25	0,38	100	0
Коагулаза(-) стафилококки (MS)	0,25	0,5	100	0
Коагулаза(-) стафилококки (MR)	0,25	0,5	100	0
<i>E. faecium</i>	0,75	1,0	100	0
<i>E. faecalis</i>	0,75	1,0	100	0

Чувствительность грам(+) возбудителей к даптомицину в России

По результатам недавно завершеного исследования, в котором были протестированы штаммы из 11 центров в различных регионах России, не было выявлено ни одного устойчивого к даптомицину штамма, вне зависимости от видовой принадлежности (табл. 9)

Заключение

С появлением даптомицина практические врачи получили новую и очень важную возможность терапии инфекций, вызванных проблемными грам(+) возбудителями. Особенно важно наличие у препарата выраженной бактерицидной активности, в том числе в отношении штаммов, обладающих устойчивостью к другим классам антибиотиков. Также важна его активность в отношении не только активно растущих и размножающихся бактериальных

популяций, но и в отношении микробных клеток в составе биопленок. Перечисленные особенности препарата особенно ценны при таких трудно поддающихся терапии заболеваниях, как инфекции кровотока, включая инфекционный эндокардит, и инфекции кожи и мягких тканей, сопровождающиеся бактериемией и вызванных полирезистентными возбудителями. Совершенно очевидно, что в ближайшем будущем даптомицин также займет важное место и при лечении инфекций других локализаций, вызванных полирезистентными грам(+) возбудителями, например инфекций костей и суставов. Но в то же самое время необходимо помнить о возможности развития устойчивости к любому классу антимикробных препаратов, в связи с чем нужно относиться крайне ответственно к таким моментам, как соблюдение правил инфекционного контроля, соблюдение необходимой длительности терапии и применение адекватных доз препарата.

Литература

1. Raja A., LaBonte J., Lebbos J., Kirkpatrick P. Daptomycin. Nature Reviews Drug Discovery 2003; 2:943-4.
2. Bryskier A. Peptide antibiotics. In: Bryskier A. editor, Antimicrobial Agents. ASM Press: Washington DC, USA. 2005. p. 826-79.
3. Eliopoulos GM, Thauvin C, Gerson B et al. *In vitro* activity and mechanism of action of A21978C1, a novel cyclic lipopeptide antibiotic. Antimicrob Agents Chemother 1985; 27:357-62.
4. Tally F.P., DeBruin M.F: Development of daptomycin for gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2000; 46:523-26.
5. Rybak M.J., Bailey E.M., Lamp K.C., Kaatz G.W. Pharmacokinetics and bactericidal rates of daptomycin and vancomycin in intravenous drug abusers being treated for gram-positive endocarditis and bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1109-14.
6. Oleson F.B., Berman C.L., Kirkpatrick J.B., Regan K.S., Lai J.J., Tally F.P. Once-daily dosing in dogs optimizes

- daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:2948-53.
7. Sauermann R., Rothenburger M., Graninger W., Joukhadar C. Daptomycin: A review 4 years after first approval. *Pharmacology* 2008; 81:79-91.
 8. Miao V., Coëffet-Legal M.F., Brian P. Daptomycin biosynthesis in *Streptomyces roseosporus*: cloning and analysis of the gene cluster and revision of peptide stereochemistry. *Microbiology* 2005; 151:1507-23.
 9. Allen N.E., Alborn W.E., Hobbs J.N. Inhibition of membrane potential-dependent amino acid transport by daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2639-42.
 10. Silverman J.A., Perlmutter N.G., Shapiro H.M. Correlation of daptomycin bactericidal activity and membrane depolarization in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2538-44.
 11. 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; 11:949-57.
 12. Jung D., Rozek A., Okon M., et al. Structural transitions as determinants of the action of the calcium-dependent antibiotic daptomycin. *Chem Biol* 2004; 11:949-57.
 13. Hanberger H., Nilsson L.E., Maller R., Isaksson B. Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca²⁺ and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1710-6.
 14. Alborn W.E., Allen N.E., Preston D.A. Daptomycin disrupts membrane potential in growing *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2282-7.
 15. Lamp K.C., Rybak M.J., Bailey E.M., Kaatz G.W. In vitro pharmacodynamic effects of concentration, pH, and growth phase on serum bactericidal activities of daptomycin and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:2709-14.
 16. Cubicin prescribing information. Cubist Pharmaceuticals. Lexington, MA; 2008.
 17. Pfaller M.A., Sader H.S., Jones R.N. Evaluation of the *in vitro* activity of daptomycin against 19615 clinical isolates of Gram-positive cocci collected in North American hospitals (2002-2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:459-65.
 18. Streit J.M., Jones R.N., Sader H.S. Daptomycin activity and spectrum: a worldwide sample of 6737 clinical Gram-positive organisms. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:669-74.
 19. Critchley I.A., Draghi D.C., Sahn D.F., Thornsberry C., Jones M.E., Karlowsky J.A. Activity of daptomycin against susceptible and multidrug-resistant Gram-positive pathogens collected in the SECURE study (Europe) during 2000-2001. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:639-49.
 20. Koeth L.M., Thorne G.M. Daptomycin *in vitro* susceptibility methodology: a review of methods, including determination of calcium in testing media. *Clinical Microbiology Newsletter* 2010; 32:161-9.
 21. Piper K.E., Steckelberg J.M., Patel R. *In vitro* activity of daptomycin against clinical isolates of Gram-positive bacteria. *J Infect Chemother* 2005; 11:207-9.
 22. Goldstein E.J., Citron D.M., Merriam C.V., Warren Y.A., Tyrrell K.L., Fernandez H.T. *In vitro* activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2149-52.
 23. Safdar N., Andes D., Craig W.A. *In vivo* pharmacodynamic activity of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:63-8.
 24. Louie A., Kaw P., Liu W., Jumbe N., Miller M.H., Drusano G.L. Pharmacodynamics of daptomycin in a murine thigh model of *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:845-51.
 25. Woodworth J.R., Nyhart E.H., Brier G.L., Wolny J.D., Black H.R. Single-dose pharmacokinetics and antibacterial activity of daptomycin, a new lipopeptide antibiotic, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:318-25.
 26. Lee B.L., Sachdeva M., Chambers H.F. Effect of protein binding of daptomycin on MIC and antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2505-8.
 27. Garrison M.W., Vance-Bryan K., Larson T.A., Toscano J.P., Rotschafer J.C. Assessment of effects of protein binding on daptomycin and vancomycin killing of *Staphylococcus aureus* by using an *in vitro* pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34:1925-31.
 28. Pankuch G.A., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Postantibiotic effects of daptomycin against 14 staphylococcal and pneumococcal clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3012-4.
 29. Raad I., Hanna H., Jiang Y., Dvorak T., Reitzel R., et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1656-60.
 30. Edmiston C.E., Goheen M.P., Seabrook G.R., et al. Impact of selective antimicrobial agents on staphylococcal adherence to biomedical devices. *Am J Surg* 2006; 192:344-54.
 31. Laplante K.L., Mermel L.A. *In vitro* activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:2239-46.
 32. Raad I., Hanna H.A., Boktour M., et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: catheter colonization, esp gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:5046-50.
 33. Steenbergen J.N., Mohr J.F., Thorne G.M. Effects of daptomycin in combination with other antimicrobial agents: a review of *in vitro* and animal model studies. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64:1130-8.
 34. Silverman J.A., Oliver N., Andrew T., Li T. Resistance studies with daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1799-1802.

35. Rose W.E., Rybak M.J., Kaatz G.W. Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis: an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing guidelines. Proceedings of 46th ICAAC 2006, A-630.
36. Fischer A., Yang S., Bayer A.S., Vaezzadeh A.R., et al. Daptomycin-resistance mechanisms in clinically-derived *Staphylococcus aureus* strains assessed by a combined transcriptomics and proteomics approach. Proceedings of ICAAC 2010. C1-1441.
37. Peleg A.Y., Mcalister A., Miyakis S., Ward D., et al. Genetic Evolution of Resistance to Daptomycin in *Staphylococcus aureus*. Proceedings of ICAAC 2010. C1-1434.
38. Mariani P.G., Sader H.S., Jones R.N. Development of decreased susceptibility to daptomycin and vancomycin in a *Staphylococcus aureus* strain during prolonged therapy. J Antimicrob Chemother 2006; 58:481-3.
39. Hayden M.K., Rezaei K., Hayes R.A., Lolans K., Quinn J.P., Weinstein R.A. Development of daptomycin resistance *in vivo* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Clin Microbiol 2005; 43:5285-7.
40. Cui L., Tominaga E., Neoh H.M., Hiramatsu K. Correlation between reduced daptomycin susceptibility and vancomycin resistance in vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1079-82.
41. Kosowska-Shick K., Julian K., Brumbach A., et al. Characteristics of a *S. aureus* strain causing endocarditis which acquired VISA and daptomycin-resistant phenotypes after daptomycin therapy. 46th Intersci Conf on Antimicrob Agents Chemother 2006, E-727.
42. Sheth A., Carpenter C.F., Robinson-Dunn B. Reduced vancomycin susceptibility and daptomycin nonsusceptibility associated with treatment failure in 2 cases of MRSA bacteremia. 46th Intersci Conf on Antimicrob Agents Chemother 2006, C2-1159.
43. Bell J.M., Walter L.J., Turnidge J.D., Jones R.N. Vancomycin hetero-resistance has a small but significant effect on the daptomycin minimum inhibitory concentration of *Staphylococcus aureus*. 46th Intersci Conf on Antimicrob Agents Chemother 2006, D-814.
44. Munoz-Price L.S., Lolans K., Quinn J.P. Emergence of resistance to daptomycin during treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* infection. Clin Infect Dis 2005; 41:565-6.
45. McGrath D.M., Barbu E.M., Pasqualini R., et al. Resistance to daptomycin in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* associated with alterations of cell membrane potential and surface charge. Proceedings of ICAAC 2010. C1-078.
46. Bowker K.E., Noel A.R., Macgowan A.P. The relationship between daptomycin free drug AUC/MIC, antibacterial effect and emergence of resistance in *S.aureus*. Proceedings of ICAAC 2009. A1-1271.
47. Saleh-Mghir A., Muller-Serieys C., Massias L., Crémieux A.C. Combining high-dose daptomycin and rifampin is crucial for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rabbit prosthetic joint infection. Proceedings of ICAAC 2010. B-698.
48. Tsuji B.T., Rybak M.J. Short-course gentamicin in combination with daptomycin or vancomycin against *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. Antimicrob Agent Chemother 2005; 49:2735-45.
49. Credito K., Lin G., Appelbaum P.C. Activity of daptomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against *Staphylococcus aureus* assessed by time-kill methodology. Antimicrob Agent Chemother 2007; 51:1504-7.
50. 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; 47:1318-23.
51. Benvenuto M., Benziger D.P., Yankelev S., Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:3245-9.
52. Dvorchik B., Arbeit R.D., Chung J., Liu S., Knebel W., Kastrissios H. Population pharmacokinetics of daptomycin. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:2799-807.
53. Steenbergen J.N., Alder J., Thorne G.M. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. J Antimicrob Chemother 2005; 55:283-8.
54. Wise R., Gee T., Andrews J.M., Dvorchik B., Marshall G. Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of intravenous daptomycin in volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:31-3.
55. Kullar R., Chin J.N., Parker D., Coplin W.M., Edwards D.J., Rybak M.J. Central nervous system penetration and pharmacokinetics of daptomycin. Proceedings of ICAAC 2010. A1-496.
56. Dvorchik B., Damphousse D. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in young and geriatric volunteers. J Clin Pharmacol 2004; 44:612-20.
57. Dvorchik B.H., Damphousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. J Clin Pharmacol 2005; 45:48-56.
58. Arbeit R.D., Maki D., Tally F.P., Campanaro E., Eisenstein B.I. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. Clin Infect Dis 2004; 38:1673-81.
59. Cunha B.A., Eisenstein L.E., Hamid N.S.: Pacemaker-induced *Staphylococcus aureus* mitral valve acute bacterial endocarditis complicated by persistent bacteremia from a coronary stent: cure with prolonged/highdose daptomycin without toxicity. Heart Lung 2006; 35:207-11.
60. Fowler V.G., Jr, Boucher H.W., Corey G.R. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. N Engl J Med 2006; 355:653-65.

61. Canton R., Ruiz-Garbajosa P., Chaves R.L., Johnson A.P. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1126-36.
62. Lamp K.C., Friedrich L.V. Clinical experience with daptomycin for the treatment of osteomyelitis in patients with post-therapy follow-up. *Proceedings of 46th ICAAC 2006*. L-1557.
63. Forrest G., Donovan B., Lamp K., Friedrich L. Daptomycin use in patients with septic arthritis: post-marketing experience from CORE 2005. *Proceedings of 46th ICAAC 2006*, A-1556.
64. Kozlov R., Edelstain M., Dekhnic A., et al. Etiology of nosocomial bacterial infections in Russia. *Proceedings of 48th ICAAC*. Washington, DC, 2008. K-4108.
65. Nikulin A., Dekhnic A., Ivanchik N., Kozlov R. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in the community settings: first Russian surveillance. *Proceedings of 19th ECCMID*. Helsinki, 2009. P-1077.