

Обзор доказательных данных по применению даптомицина при грамположительных инфекциях

Д.А. Попов¹, Н.А. Зубарева², А.В. Дехнич³

¹ ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «ПГМУ им. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

³ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

Даптомицин является единственным клинически применяемым представителем циклических липопептидов. Он обладает выраженной бактерицидной активностью, в том числе в отношении 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 и инфекции кровотока, вызванные *S. aureus*, вклю-

чая бактериемию и эндокардит. Однако 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.

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

Evidence Based Review on Daptomycin Use in the Treatment of Gram(+) Infections

D.A. Popov¹, N.A. Zubareva², A.V. Dekhnich³

¹ A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

² Perm State Medical University, Perm, Russia

³ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Daptomycin is the only clinically used member of a cyclic lipopeptides class of antibiotics. 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(+) microorganisms. At the moment daptomycin is approved for two indications — complicated skin and skin structure infections, 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.

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

Контактный адрес:

Андрей Владимирович Дехнич

Эл. почта: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru

Введение

Инфекции, вызываемые стафилококками и энтерококками, несмотря на комплекс мероприятий, направленных на ограничение их распространения, представляют собой важную проблему на современном этапе. В отличие от внебольничных штаммов, обычно проявляющих высокую чувствительность к оксациллину (стафилококки) и аминопеницилинам (энтерококки), нозокомиальные штаммы характеризуются возрастающей частотой устойчивости ко многим классам антибиотиков. Тревожной тенденцией последних лет является выход таких клонов во внебольничную среду.

В настоящее время в арсенале химиотерапевтов имеется достаточно большой набор препаратов, активных *in vitro* в отношении проблемных кокков. Вместе с тем, это разнообразие во многом кажущееся, так как оно далеко не всегда обеспечивает ожидаемую клиническую эффективность. В немалой степени это связано с несоответствием фармакодинамики и фармакокинетики того или иного препарата локализации и особенностям конкретного инфекционного очага у определенной группы пациентов.

На протяжении более полувека ванкомицин остается в ряду наиболее часто назначаемых препаратов при проблемных стафилококковых и энтерококковых инфекциях различной локализации. Вместе с тем, в последние годы отмечается повышение его *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) в отношении стафилококков. Несмотря на то что формально данный показатель продолжает находиться в пределах диапазона для чувствительных штаммов в соответствии с современными системами интерпретации степени чувствительности (CLSI, EUCAST), результаты применения ванкомицина при инфекциях, вызванных такими возбудителями, могут быть далекими от идеала. Кроме того, ванкомицин характеризуется медленным бактерицидным эффектом, недостаточной пенетрацией в ткани, а также выраженной нефротоксичностью, что ограничивает его использование у больных с почечной недостаточностью или высоким риском ее развития, особенно в условиях отсутствия возможности мониторинга его сывороточной концентрации. И, наконец, нельзя сбрасывать со счетов такую специфическую проблему современного здравоохранения, как качество воспроизведенных лекарственных препаратов — генериков. Несмотря на одно и то же международное непатентованное наименование действующего вещества, качественные показатели его различных воспроизведенных копий в виде лекарственных

препаратов (генериков) могут отличаться, как правило, не в лучшую сторону по сравнению с оригиналом. Именно поэтому современные российские рекомендации по лечению тяжелых инфекций указывают на желательность использования оригинальных препаратов, а не копий, зачастую не самого высокого качества.

В существующих условиях внедрение в лечебную практику новых препаратов, в известной степени свободных от указанных выше недостатков, является крайне важным фактором улучшения результатов лечения больных с тяжелыми инфекциями. Одним из таких препаратов, разрешенным в 2006 году в Европе и США для лечения осложнённых инфекций кожи и мягких тканей, бактериемии и инфекционного эндокардита, является даптомицин. В нашей стране данный препарат был зарегистрирован в июне 2009 г. с аналогичными показаниями.

История создания и разработки даптомицина, а также описание его базовых характеристик (химической структуры и механизма действия, спектра активности, вопросов фармакокинетики и фармакодинамики, методов определения микробной чувствительности к нему *in vitro*, зарегистрированных показаний к применению, рекомендуемых режимов дозирования и проч.) подробно представлены в статье, опубликованной вскоре после регистрации данного препарата в нашей стране [1].

Официальными показаниями к назначению даптомицина являются осложненные инфекции кожи и мягких тканей, а также бактериемия, вызванная *Staphylococcus aureus*, включая установленный или предполагаемый правосторонний инфекционный эндокардит у взрослых. Помимо этих показаний, регулярно публикуются данные, свидетельствующие об успешном применении даптомицина при ряде других состояний, включая инфекции костей и суставов, левосторонний инфекционный эндокардит, перитонит и др. Интересны результаты лечения инфекций, вызванных энтерококками, а также стафилококками со сниженной чувствительностью к ванкомицину.

В данной обзорной статье мы делаем попытку обобщить опыт, накопленный при использовании даптомицина в реальной клинической практике.

Осложненные инфекции кожи и мягких тканей

В метаанализ рандомизированных клинических исследований по сравнению эффективности и безопасности даптомицина с другими антибиотиками, прежде всего с ванкомицином, который в течение длительного времени представлял собой стандарт-

ный выбор при *острых инфекциях кожи и мягких тканей* (оИКМТ), включено 1710 больных [2]. Результаты продемонстрировали, что клиническая эффективность даптомицина была аналогична или превышала таковую для других антибиотиков первой линии: ОШ=1,05, 95%ДИ 0,84–1,31, $p=0,65$; по сравнению с ванкомицином, ОШ=1,19, 95% ДИ 0,77–1,83, $p=0,43$. Микробиологическая эффективность даптомицина в отношении *S. aureus* была сопоставима: ОШ=1,05, 95% ДИ 0,61–2,6, $p=0,53$ для *метициллиночувствительных S. aureus* (MSSA) и ОШ=0,9, 95% ДИ 0,77–1,06, $p=0,2$ – для *метициллинорезистентных S. aureus* (MRSA). Частота развития нежелательных явлений при использовании даптомицина не превышала таковую при в сравнении с другими антибиотиками (ОШ=1,06, 95% ДИ 0,71–1,59, $p=0,76$). У пациентов, получавших даптомицин, чаще регистрировали повышение уровня креатинфосфокиназы по сравнению с контрольной группой (ОШ=1,95, 95% ДИ 1,04–3,65, $p=0,04$), которое реверсировало после окончания терапии. В то же время отмечена тенденция снижения числа случаев остановки лечения и смерти при использовании даптомицина по сравнению с препаратами первой линии (ОШ=0,71, 95% ДИ 0,46–1,1, $p=0,12$) [2].

Аналогичные выводы сделаны и по результатам анализа данных систематического обзора, опубликованных до февраля 2016 г. в базах PubMed, Cochrane Library и EMBASE данных рандомизированных контролируемых исследований, в которых также осуществлялось сравнение результатов применения даптомицина с другими антибиотиками у взрослых пациентов с оИКМТ. В данный метаанализ включены восемь рандомизированных исследований ($n=2002$). Различий по клинической и микробиологической эффективности между даптомицином и препаратами сравнения выявлено не было (ОШ=1,04, 95% ДИ 0,99–1,1, $p=0,12$; ОШ=1, 95% ДИ 0,95–1,06, $p=0,92$ соответственно) [3].

Большой интерес представляют результаты анализа данных регистров применения даптомицина в реальной клинической практике. В один из них – EU-CORE (European Cubicin Outcomes Registry and Experience) было включено 6075 больных, из которых у 1927 (31,7%) были диагностированы оИКМТ. Наиболее частой сопутствующей патологией при этом были заболевания сердечно-сосудистой системы (58,1%) и сахарный диабет (40,7%). В структуре оИКМТ преобладали *инфекции области хирургического вмешательства* (ИОХВ) – 34,9% и инфекции при синдроме диабетической стопы (19,9%). Неэффективность предшествующей антибактериальной терапии (53,7%) была основной причиной

назначения даптомицина. Преобладающим возбудителем у данной группы пациентов был *S. aureus* (51,9%). Суммарная частота клинического успеха составила 84,6%; при инфекциях, вызванных *S. aureus* – 87,2% (MSSA – 87,8%; MRSA – 87%). Частота нежелательных явлений не превышала 3% [4].

Бактериемия и инфекционный эндокардит

Инфекции кровотока, включая бактериемию и инфекционный эндокардит, являются жизнеугрожающими состояниями, требующими безотлагательного проведения эффективной антибиотикотерапии. Быстрый и выраженный бактерицидный эффект даптомицина, а также его высокая активность в биопленках делают этот препарат одним из наиболее перспективных при данной патологии.

В когортное исследование было включено 262 пациента с бактериемией, вызванной MRSA, получавших лечение даптомицином или ванкомицином. Пациенты в подгруппах были сопоставимы по основным параметрам. В качестве первичной конечной точки исследования оценивалась частота клинической неэффективности (композитный параметр, включавший 30-дневную летальность, бактериемию длительностью ≥ 7 дней, а также необходимость смены анти-MRSA терапии в связи с сохранением или усугублением симптомов инфекции). Частота клинической неэффективности была статистически значимо выше при использовании ванкомицина по сравнению с даптомицином (45 и 29%, $p=0,007$). Летальность в течение 30 дней также была значимо выше в группе ванкомицина (15,3 и 6,1%, $p=0,024$).

Независимыми факторами риска неэффективности лечения MRSA-бактериемии были использование ванкомицина (ОШ=2,16, 95% ДИ 1,24–3,76), перевод пациента в отделение интенсивной терапии (ОШ=2,46, 95% ДИ 1,34–4,54) и инфекционный эндокардит в качестве первичного очага (ОШ=2,33, 95% ДИ 1,16–4,68) [5].

Прямым следствием более высокой эффективности даптомицина при стафилококковой бактериемии может быть меньшая общая стоимость лечения данным препаратом. При анализе британской модели лечения MRSA-бактериемии при МПК в отношении данного возбудителя >1 мг/л на госпитальном и внебольничном этапах установлено, что использование даптомицина в качестве препарата первой линии позволяет сэкономить 4037 фунтов на каждом случае заболевания по сравнению с ванкомицином за счет меньшей потребности в коррекции терапии и сокращения ее длительности [6].

По данным объединенного анализа упомянутых выше регистров CORE (США) и EU-CORE (Европа), включившего данные 11 557 взрослых пациентов, бактериемия в качестве показателя для лечения даптомицином выступала у 2522 (21,8%) пациентов, инфекционный эндокардит — у 798 (6,9%) больных. Клиническая эффективность даптомицина при бактериемии составила 69,5%, еще в 20,5% случаев эффективность терапии установить не удалось в силу ретроспективного характера исследования. Лишь у 10% пациентов результаты лечения были признаны неудовлетворительными. Частота успешного лечения инфекционного эндокардита достигала 75,4%.

Метаанализ по сравнению эффективности и безопасности применения даптомицина и линезолида для лечения инфекций кровотока, вызванных ванкомицинорезистентными энтерококками (11 исследований, $n=1339$), не выявил различий в отношении клинического излечения (ОШ=1,11, 95% ДИ 0,88–1,42), микробиологической эффективности (ОШ=0,99, 95% ДИ 0,9–1,09) и частоте рецидивов бактериемии (ОШ=1,08, 95% ДИ 0,76–1,52). Авторами также отмечены сходные данные по летальности у пациентов, получавших даптомицин и линезолид (ОШ=1,07, 95% ДИ 0,83–1,37). В данных исследованиях пациенты в группе даптомицина получали стандартные или высокие дозы препарата (≥ 6 мг/кг/сут). Частота нежелательных реакций статистически не различалась в обеих группах. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о практически идентичной эффективности и безопасности даптомицина и линезолида при лечении инфекций кровотока, вызванных ванкомицинорезистентными энтерококками. Однако результаты данного метаанализа ограничены гетерогенностью нескольких небольших ретроспективных исследований и должны быть интерпретированы с осторожностью [7].

В настоящее время максимальная разрешенная доза даптомицина при инфекциях кровотока составляет 6 мг/кг/сут. Вместе с тем, существует ряд исследований, показывающих большую эффективность более высоких доз, что не сопровождается увеличением частоты нежелательных лекарственных реакций. Так, по данным регистров CORE, увеличение суточной дозы даптомицина при инфекционном эндокардите, составляющей ≥ 8 мг/кг/сут, сопровождается возрастанием частоты клинической эффективности до 84,4% (74,2% при дозе ≤ 6 мг/кг/сут) [8].

В настоящее время даптомицин включен в европейские и американские рекомендации по лечению инфекционного эндокардита в качестве препара-

та для лечения стафилококкового эндокардита в случае аллергии на β -лактамы и ванкомицин или при выделении метициллинорезистентных штаммов (MRSA), особенно при МПК ванкомицина >1 мг/л. Рекомендуемая доза препарата у взрослых и детей — 10 мг/кг/сут [9].

Другие потенциальные сферы применения даптомицина

В соответствии с результатами постмаркетинговых исследований даптомицин представляется оптимальным выбором для лечения инфекций других локализаций, в том числе левостороннего эндокардита, остеомиелита, парапротезных инфекций в ортопедии и сосудистой хирургии, а также инфекций, вызванных энтерококками [10]. Несмотря на отмеченную в ряде случаев достаточно высокую эффективность, данные показания в настоящее время не входят в перечень официальных и могут быть рассмотрены только при наличии угрожающего жизни состояния в отсутствие альтернативы, что должно быть установлено решением врачебного консилиума.

Инфекции костей и суставов. Эффективность лечения инфекций зависит не только от чувствительности возбудителей к применяемому антибиотику, но и от способности препарата создавать эффективные концентрации в очаге воспаления. Инфекции костей и суставов в этом отношении представляют собой определенные трудности, что связано как со сложностью адекватной одномоментной санации очага инфекции, так и с выбором антибиотика с точки зрения оптимальной фармакокинетики. При определении концентрации даптомицина в костях и синовиальной жидкости у 16 пациентов, которым выполняли эндопротезирование коленного или тазобедренного суставов, установлено, что внутривенное введение препарата в дозе 6 мг/кг перед операцией позволило создать его бактерицидные концентрации в отношении *S. aureus* в костной ткани у всех пациентов. Средняя пенетрация даптомицина в костную ткань составила 9% (4,4–11,4%). Эти результаты обосновывают использование даптомицина для лечения инфекций костей и суставов, вызванных золотистым стафилококком [11].

Активность даптомицина в отношении биопленок может быть использована для предотвращения инфекций, связанных с имплантацией ортопедических протезов и устройств. Так, включение в полиметилметакрилатный цемент даптомицина и гентамицина полностью ингибирует образование биопленок *Staphylococcus epidermidis*. Данная технология является перспективной для локального лечения

парапротезных инфекций в ортопедии, вызванных полирезистентными стафилококками [12].

Спондилодисцит — инфекция, первично поражающая межпозвоночный диск и тела близлежащих позвонков, многие аспекты лечения которого остаются предметом дискуссий. Гнойные спондилодисциты, вызванные MRSA, наиболее часто сопровождаются персистирующей бактериемией и для их эффективного лечения требуется, как минимум, восьминедельные курсы антибиотикотерапии [13]. Использование даптомицина при MRSA-спондилите приводило к большей частоте клинического выздоровления по сравнению с ванкомицином при длительности применения в течение 8 нед. [14].

Оценка эффективности применения даптомицина при остеомиелите и инфекциях, связанных с использованием имплантов в ортопедии, в рамках упомянутого выше регистра EU-CORE проведена по результатам лечения 1276 пациентов. Наиболее частым возбудителем был *S. aureus* (49,1%), из них 24,8% составили MRSA. Предшествующую антибактериальную терапию получали 455 (71,3%) пациентов. Клиническая эффективность при применении даптомицина составила 82,7% при инфекциях, вызванных *S. aureus*, и 81,7% при выделении коагулазонегативных стафилококков. Нежелательные и серьезные нежелательные явления, предположительно связанные с применением даптомицина, наблюдали соответственно у 6,7 и 1,9% пациентов. Таким образом, даптомицин является эффективным и безопасным препаратом при лечении остеомиелита и инфекций, ассоциированных с ортопедическими устройствами [15].

При инфекциях костей и суставов требуются длительные курсы антибактериальной терапии, которые могут достигать нескольких месяцев. Исследование особенностей фармакокинетики даптомицина у 34 больных, длительно получавших данный препарат, показало, что имеются существенные индивидуальные различия в концентрации даптомицина, которые не коррелировали с изменениями функции почек, что может свидетельствовать о целесообразности терапевтического лекарственного мониторинга у пациентов, получающих длительную терапию даптомицином [16].

Перитонит на фоне перитонеального диализа.

Перитонит является нередким осложнением перитонеального диализа. В большинстве случаев диализного перитонита, вызванных MRSA, используется ванкомицин. При невозможности назначения ванкомицина в связи с наличием устойчивого возбудителя и/или аллергической реакции на препарат может быть рассмотрено использование даптомици-

на [17]. При этом даптомицин может быть назначен внутривенно [18] и/или интраперитонеально [19]. В свете имеющихся научных данных даптомицин представляется перспективным вариантом лечения диализного перитонита, вызванного чувствительными микроорганизмами, в связи с хорошей активностью препарата в биопленках *in vitro* [20].

В настоящее время опыт применения даптомицина при перитонеальном диализе ограничивается описанием отдельных клинических случаев. Место данного препарата в лечении диализного перитонита должно быть определено в рандомизированных исследованиях, при этом особое внимание должно быть уделено вопросам физической и химической стабильности препарата в диализных растворах [21].

Инфекции ЦНС. Менингит, вызванный стафилококками, представляет собой серьезную проблему в неврологии и нейрохирургии, существенно ухудшая результаты лечения больных, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму, операции с краниотомным доступом, а также вентрикулярное дренирование.

В литературе описан ряд случаев применения даптомицина при бактериальном менингите. В частности, представляет интерес случай успешного лечения послеоперационного менингита, вызванного *метициллинорезистентным Staphylococcus epidermidis* (MRSE) со сниженной чувствительностью к гликопептидам и устойчивого к линезолиду, комбинацией даптомицина в дозе 10 мг/кг/сут и триметоприма/сульфаметоксазола. Концентрации даптомицина в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости непосредственно перед и через 4 часа после введения третьей дозы были 18,9/0,78 и 51,65/3,1 мг/л соответственно, что соответствует уровню пенетрации препарата через воспаленный гематоэнцефалический барьер порядка 5–6%. Таким образом, сочетание высоких доз даптомицина в комбинации с триметопримом/сульфаметоксазолом может быть вариантом лечения менингита, вызванного коагулазонегативными стафилококками со множественной лекарственной устойчивостью.

Инtrateкальное введение даптомицина может быть эффективно при лечении менингита после вентрикулостомии [22].

Инфекции в трансплантологии. Лечение инфекций после трансплантации органов представляет собой определенные трудности в связи с иммуносупрессией и повышенным риском развития у реципиентов почечной недостаточности при использовании нефротоксичных иммуносупрессивных препаратов. В исследовании

О. Лен с соавт. проанализированы результаты лечения инфекционных осложнений у 43 реципиентов печени и почек. Наиболее часто регистрировали катетер-ассоциированную бактериемию, вызванную коагулазонегативными стафилококками (23,2%), инфекции кожи, обусловленные *S. aureus* (11,5%), а также интраабдоминальные абсцессы, связанные с *Enterococcus faecium* (20,9%). Даптомицин использовали у 32 (74,4%) больных в дозе 6 мг/кг/сут. Клиническая эффективность при завершении лечения была отмечена у 37 (86%) больных. В целом даптомицин представляется безопасной и эффективной терапией для лечения инфекций у пациентов, перенесших трансплантацию органов [23].

Энтерококковые инфекции. В регистре EU-CORE представлены результаты лечения 472 больных с энтерококковыми инфекциями. Неэффективность предшествующей терапии и наличие устойчивых возбудителей были основными причинами назначения даптомицина. Нозокомиальные инфекции составили 55,8% всех случаев. Наиболее распространенными энтерококковыми инфекциями были бактериемия (29,9%), оИКМТ (29,2%) и инфекционный эндокардит (12,3%). Клиническая эффективность даптомицина составила 77,1% и была сходной при всех нозологических формах. В целом эффективность применения даптомицина была существенно выше (82,5% против 74,6%, $p=0,09$) в случае использования даптомицина в качестве препарата первой линии терапии и при использовании высоких доз (85,7% при дозе ≥ 8 мг/кг/сут против 75,8% при дозе < 8 мг/кг/сут, $p=0,08$). В целом у 81 (17,2%) пациента зарегистрированы нежелательные явления, при этом частота серьезных нежелательных явлений была меньше 1%. Таким образом, даптомицин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения энтерококковых инфекций, при этом наилучшие результаты достигаются при использовании повышенных доз [24].

Комбинированная терапия на основе даптомицина

В настоящее время существует ряд работ, в которых оцениваются результаты использования даптомицина в составе комбинированной терапии, как при полимикробных инфекциях, требующих расширения спектра активности препаратов в сторону грамотрицательных патогенов, так и в случаях инфекций, вызванных стафилококками и энтерококками, в случае недостаточной клинической эффективности монотерапии. Наиболее полно изучена 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.

Персистирующая MRSA-бактериemia является сложной клинической ситуацией, особенно в случаях, когда хирургический контроль очага инфекции неэффективен или невозможен. Хотя ванкомицин и даптомицин являются единственными препаратами, одобренными FDA в качестве монотерапии для лечения пациентов с MRSA-бактериемией, комбинированные режимы терапии могут быть жизнеспасающими в случаях персистирующих инфекций кровотока. Несмотря на существующую неопределенность, рациональный подход основан на коррекции неэффективной терапии ванкомицином с переходом на даптомицин при рассмотрении вопроса о добавлении β -лактамов антибиотиков в случае сохраняющейся бактериемии. Данный подход нуждается в обосновании в хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях [25]. При подтверждении эффективности комбинированных режимов в исследованиях с достаточным уровнем доказательности, комбинация β -лактамов с даптомицином может также стать стандартным режимом терапии для лечения инфекций, вызванных ванкомицинорезистентными энтерококками (VRE) [26].

Результаты, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что комбинация даптомицина с β -лактамами антибиотиками и кларитромицином может препятствовать развитию устойчивости к даптомицину в случаях, требующих длительной антибактериальной терапии [27–29]. Описано повышение активности комбинации β -лактамов с даптомицином в отношении MRSA [30]. Имеются отдельные наблюдения эффективного использования комбинации ампициллина и даптомицина у пациентов с ИОХВ после протезирования коленного сустава и бактериемией, вызванной штаммом *Enterococcus faecium* с множественной лекарственной устойчивостью, чувствительным к даптомицину. Особенности локализации инфекции требуют удаления протеза и установки спейсера с длительной (до 8 недель) антибактериальной терапией [26]. Синергидный эффект в отношении MSSA и MRSA, достигаемый использованием даптомицина и β -лактама с ингибитором β -лактамаз обуславливает благоприятный прогноз у пациентов с гнойным медиастинитом [31].

Точный механизм синергидного эффекта использования даптомицина и ампициллина неясен.

Текущая гипотеза предполагает, что ампициллин вызывает уменьшение положительного заряда бактериальной клетки, возможно путем высвобождения липотейхоевой кислоты из клеточной стенки, что увеличивает способность катионного комплекса даптомицин/кальций связываться с клеточной стенкой [26].

В настоящее время планируется проведение рандомизированного контролируемого исследования в 29 центрах Австралии, Новой Зеландии, Сингапура и Израиля у больных с MRSA бактериемией. Целью исследования является ответ на вопрос, улучшает ли клинические исходы при бактериемии, вызванной MRSA, добавление антистафилококковых β -лактамов (флуклоксациллина, клоксациллина или цефазолина) к стандартной терапии ванкомицином или даптомицином [32].

Даптомицин показал высокую эффективность и безопасность при оИКМТ, бактериемии и правостороннем эндокардите, вызванном чувствительными грамположительными бактериями у взрослых. Современные терапевтические подходы к лечению персистирующей MRSA-бактериемии или бактериемии, вызванной VRSA и VISA, могут включать даптомицин, цефтаролин и режимы комбинированной терапии. Существует острая необходимость получения доказательств высокого уровня для обоснования данных схем лечения [33].

На фоне возрастающей проблемы селекции и распространения устойчивых грамотрицательных патогенов большой интерес представляют собой данные об эффективности комбинаций на основе даптомицина, активных в отношении данных возбудителей, в частности — против полирезистентных штаммов *Acinetobacter baumannii*.

В исследовании L. Phee et al. [34] определена активность комбинации даптомицина и колистина (полимиксина E) в отношении 30 изолятов грамотрицательных бактерий, в том числе *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *A. baumannii*. Среди 14 протестированных штаммов *A. baumannii* был контрольный штамм ATCC 19606 и два изолята, устойчивых к колистину. Синергизм комбинации оценивался с помощью E-теста с даптомицином, который помещали на инокулированный тестируемой культурой агар, содержащий добавку в виде колистина в субингибирующей концентрации (0,125–0,75 мг/л). МПК даптомицина для всех изолятов на агаре без добавления колистина ожидаемо превышали 256 мг/л. Все штаммы *A. baumannii*, чувствительные к колистину, продемонстрировали снижение МПК даптомицина до 4–64 мг/л при тестировании на среде с добавлением малых кон-

центраций колистина. В случае прочих грамотрицательных бактерий, равно как и для устойчивых к колистину *A. baumannii*, снижения МПК даптомицина отмечено не было.

Известно, что некоторые антибиотики, активные в отношении грамположительных микроорганизмов, могут проявлять активность в отношении грамотрицательных патогенов при условии обеспечения прохождения их через наружную мембрану микробной клетки. По-видимому, это не так для даптомицина: реализация антимикробного действия даптомицина в составе комбинации с колистином в отношении *A. baumannii* ассоциирована с мишенью, отсутствующей у других протестированных грамотрицательных бактерий. Это подтверждается результатами исследования, в котором комбинация даптомицина с полимиксином не продемонстрировала активности в отношении протопластов *E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Salmonella typhimurium*, лишенных клеточной стенки [35].

В связи с существенной ограниченностью вариантов лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *A. baumannii*, использование комбинации даптомицина с колистином может оказаться полезным в некоторых ситуациях, однако прежде чем рекомендовать это для использования на практике, требуется проведение соответствующих исследований.

Применение даптомицина в педиатрии

Инфекции, вызванные стафилококками и энтерококками, имеют не меньшее значение в педиатрической практике по сравнению с взрослыми пациентами. Вместе с тем, педиатры существенно ограничены в выборе ряда современных лекарственных средств, которые, как правило, в силу отсутствия достаточной доказательной базы не разрешены для применения в детском возрасте. Несмотря на то что официально применение даптомицина разрешено с 18-летнего возраста, существует немало работ, в которых показана его эффективность у детей.

Авторы из американской клиники Джонса Хопкинса недавно опубликовали ретроспективный анализ результатов применения даптомицина у детей (медиана возраста — 12 лет, минимальный возраст — 2,5 мес.), получавших данный препарат в период с октября 2008 г. по июнь 2014 г. Из 146 пациентов, которые получили не менее 3 дней терапии даптомицином, 109 больных имели доказанную инфекцию грамположительной этиологии и были включены в дальнейший анализ. Средняя продолжительность терапии составила 16 дней (от 3 до 121 дней). Наиболее частым показанием к назначе-

нию даптомицина были катетер-ассоциированные инфекции кровотока (81 случай), причем 31 (38%) пациент имели онкогематологическую патологию. На фоне терапии в 107 (98%) из 109 случаев была зарегистрирована клиническая эффективность даптомицина. У 104 (95%) пациентов был определен исходный уровень *креатинфосфокиназы* (КФК); из них у 48 (46%) по крайней мере один раз определяли уровень КФК после начала терапии, при этом лишь у 3 больных было отмечено повышение уровня данного фермента [36].

Систематический обзор, выполненный S. Karg Georgos с соавт. [37] и посвященный применению даптомицина у детей, включил в себя 29 оригинальных исследований (1 рандомизированное контролируемое исследование, 5 клинических исследований I фазы, 6 когортных исследований, 2 серии случаев и 15 описаний клинических случаев). Большинство исследований были проведены в Европе и США. Суммарно проанализированы данные 1332 пациентов от 21 дня жизни до 18 лет, среди которых было 28 новорожденных. Наиболее частыми показаниями к назначению даптомицина в наблюдательных исследованиях и описаниях клинических случаев были бактериемия ($n=98$), оИКМТ ($n=41$) и инфекционный эндокардит ($n=17$). Другие показания включали остеомиелит, септический артрит, неосложненные ИКМТ, менингит, лимфаденит, эпидидимит, а также инфекции мочевыводящих путей. В рандомизированное контролируемое исследование вошло 257 детей с оИКМТ. При микробиологическом исследовании клинического материала (132 случая) лидировали *S. aureus* ($n=46$) и MRSE ($n=32$); реже выделялись энтерококки (ванкомицинорезистентные — у 7 пациентов) и *Streptococcus pyogenes*.

Доза даптомицина колебалась от 4 до 15 мг/кг/сут, продолжительность лечения варьировала от 1 до 8 недель, в зависимости от типа инфекции и выделенного патогена. В целом, авторами отмечена высокая активность даптомицина: в частности, во включенном в данный обзор рандомизированном исследовании частота клинической эффективности даптомицина составила 88% и была сопоставима с таковой в группе пациентов, получавших ванкомицин, клиндамицин или полусинтетические пенициллины. Неэффективность терапии отмечалась лишь у 13 (4%) из 324 больных, вошедших в 6 исследований и в большинстве случаев определялась как отсутствие клинического и/или лабораторного улучшения. В остальных исследованиях случаи неэффективности терапии не отмечались. Частота нежелательных явлений на фоне терапии даптомицином варьировала в разных исследова-

ниях: в 10 публикациях сообщено об отсутствии нежелательных явлений, еще в 14 исследованиях соответствующая информация не была представлена. Большинство (93%) зарегистрированных нежелательных явлений не было связано с применением даптомицина. Ассоциированные с даптомицином реакции включали повышение аминотрансфераз, головную боль, флебит и инфузионные реакции. Повышение уровня КФК отмечено у 15 из 1284 пациентов, у которых имелась соответствующая информация [37].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что даптомицин имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости у педиатрических пациентов, в связи с чем он может являться эффективной альтернативой для лечения бактериемии, инфекционного эндокардита, инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов, вызванных грамположительными микроорганизмами, особенно при участии устойчивых возбудителей. Вместе с тем, требуется проведение дальнейших исследований для определения оптимальных режимов дозирования и фармакокинетических параметров в различных возрастных группах.

Амбулаторная терапия

Даптомицин представляется оптимальным выбором для парентеральной антибактериальной терапии в амбулаторных условиях за счет назначения один раз в сутки и хорошего профиля безопасности. В Испании проведено проспективное многоцентровое пилотное исследование оценки безопасности амбулаторного применения даптомицина у 54 больных с предполагаемой или подтвержденной инфекцией, вызванными грамположительными микроорганизмами (DARTODOM). Основными показаниями для включения в исследование были оИКМТ (52%), а также бактериемия или инфекционный эндокардит (34%). *S. aureus* составили 44% изолятов (MRSA — 24%), коагулазонегативные стафилококки — 15%, энтерококки — 7%. У 18 больных препарат вводили болюсно в течение двух минут, что не сопровождалось нежелательными явлениями.

Клиническая эффективность зарегистрирована в 96% случаев. У одного больного зарегистрировано увеличение уровня КФК в сыворотке крови, с нормализацией данного показателя после отмены даптомицина [38].

Использование даптомицина в амбулаторных условиях обеспечивает снижение частоты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, снижает общую стоимость терапии, а также повышает комплаентность пациентов [39].

Резистентность к даптомицину

Несмотря на широкое использование даптомицина, сообщения об устойчивости к нему являются редкими [40].

При множественных серийных пассажах на среде, содержащей даптомицин, была показана возможность повышения его МПК в отношении *S. aureus*, причем у отдельных штаммов — до 8–32 раз по сравнению с исходным штаммом [41]. Однако в отношении всех подобных изолятов препарат оставался бактерицидным при $8 \times \text{МПК}$. Что также интересно, у многих мутантов с повышенными значениями МПК снижалась вирулентность *in vivo*. Кроме того, для многих штаммов были характерны выраженные дефекты роста [41]. На животных моделях инфекционного эндокардита удавалось наблюдать развитие резистентности к даптомицину при его дозировании в субоптимальных концентрациях (1,5 мг/кг/сут), в то время как при режимах дозирования 6 и 10 мг/кг/сут даптомицин во всех случаях демонстрировал бактерицидную активность и приводил к эрадикации возбудителя [42]. 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.

Существует опасность развития устойчивости к даптомицину при его использовании в стандартной дозе, особенно после неэффективности ванкомицина при инфекционном эндокардите, а также в случае лечения инфекций, связанных с использованием имплантов [43].

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 инфекциями крови (бактериемия и эндокардит) и инфекциями протезированных суставов [44–49]. Похожие наблюдения описаны и при энтерококковых инфекциях [50, 51]. Несмотря на различные механизмы действия даптомицина и гликопептидов, точкой приложения обоих препаратов являются близкорасположенные структуры (клеточная мембрана и клеточная стенка). Из-за сопоставимо большого молекулярного веса ванкомицина (1485,7) и даптомицина (1,620.67) 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 [46]. В любом случае, самый важный вывод,

который должен быть сделан, это — необходимо использование адекватно высоких доз препарата для предупреждения развития устойчивости в процессе лечения, особенно в случае длительной терапии. Так, при соотношении площади под фармакокинетической кривой (ПФК) к МПК для свободного даптомицина >40 риск развития устойчивости у *S. aureus* минимален, в то время как при ПФК/МПК <30 наблюдается устойчивая тенденция к селекции штаммов с повышенными значениями МПК [52].

Вопросы безопасности применения высоких доз даптомицина

Учитывая потенциальные микробиологические и клинические преимущества более высоких (по сравнению со стандартными) доз даптомицина, интерес представляют данные по их переносимости и безопасности. Данные регистров CORE и EU-CORE, отчасти представленные выше, свидетельствуют, что частота нежелательных лекарственных реакций в целом сопоставима при использовании стандартных и более высоких доз препарата при условии его однократного введения в сутки. Даптомицин обладает линейной фармакокинетикой при дозах до 12 мг/кг/сут [10].

Тем не менее, возможность повышения сыровоточного уровня КФК у больных, получающих даптомицин, особенно в высоких дозах, требует рутинного мониторинга уровня данного фермента у всех пациентов [53].

Заключение

Как было показано в ряде исследований, даптомицин является эффективным и безопасным препаратом, рекомендуемым для лечения оИКМТ, бактериемии и правостороннего инфекционного эндокардита, вызванных чувствительными к нему грамположительными бактериями у взрослых. Кроме того, в соответствии с постмаркетинговыми исследованиями, даптомицин может успешно применяться при ряде других, в том числе трудно поддающихся стандартному лечению инфекций, в частности — при левостороннем инфекционном эндокардите, остеомиелите, парапротезных инфекциях и др. Даптомицин представляется перспективным для использования в педиатрической практике, однако требуются соответствующие клинические исследования для разработки оптимальных режимов дозирования. На основании изучения линейного фармакокинетического профиля даптомицина и дозозависимой бактерицидной активности высокие дозы даптомицина могут быть более эффективными и предпочтительными при лечении тяжелых

инфекций. При этом высокие дозы (>6 мг/кг/сут) даптомицина продемонстрировали хороший профиль безопасности и переносимости.

Одной из важных особенностей даптомицина является возможность его использования у амбулаторных больных, что обусловлено высокой эффек-

тивностью, безопасностью и удобным способом дозирования препарата (1 раз в сутки, возможно введение в виде болюсной инъекции). Несмотря на то что в настоящее время описаны случаи устойчивости к даптомицину, в настоящее время они являются редкостью.

Литература

1. Дехнич А.В., Данилов А.И. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12(4):295-313.
2. Wang S.Z., Hu J.T., Zhang C., Zhou W., Chen X.F., Jiang L.Y., Tang Z.H. The safety and efficacy of daptomycin versus other antibiotics for skin and soft-tissue infections: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2014 24;4(6): e004744.
3. Chao L., Zhi M., Mengmeng Y., Hongjun K., Hui L., Liang P., Jie H., Jun L., Feihu Z. Efficacy and safety of daptomycin for skin and soft tissue infections: a systematic review with trial sequential analysis. Ther Clin Risk Manag 2016; 12:1455-66.
4. Cogo A., Gonzalez-Ruiz A., Pathan R., Hamed K. Real-world treatment of complicated skin and soft tissue infections with daptomycin: results from a large european registry (EU-CORE). Infect Dis Ther 2015;4(3):273-82.
5. Claeys K.C., Zasowski E.J., Casapao A.M., et al. Daptomycin improves outcomes regardless of vancomycin MIC in a propensity-matched analysis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(10):5841-8.
6. Browne C., Muszbek N., Chapman R., Marsh K., Gould I.M., Seaton R.A., Allen M. Comparative healthcare-associated costs of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia-infective endocarditis treated with either daptomycin or vancomycin. Int J Antimicrob Agents 2016; 47(5):357-61.
7. Zhao M., Liang L., Ji L., Chen D., Zhang Y., Zhu Y., Patel K. Similar efficacy and safety of daptomycin versus linezolid for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2016; 48(3):231-8.
8. Seaton R.A., Gonzalez-Ruiz A., Cleveland K.O., Couch K.A., Pathan R., Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2016; 15:18.
9. 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):3075-128.
10. Gonzalez-Ruiz A., Seaton R.A., Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. Infect Drug Resist 2016; 9:47-58.
11. Montange D., Berthier F., Leclerc G., et al. Penetration of daptomycin into bone and synovial fluid in joint replacement. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58(7):3991-6.
12. Peñalba A.P., Furustrand T.U., Bétrisey B., Vogt S., Trampuz A., Borens O. Activity of bone cement loaded with daptomycin alone or in combination with gentamicin or PEG600 against *Staphylococcus epidermidis* biofilms. Injury 2015; 46(2):249-53.
13. Park K.H., Chong Y.P., Kim S.H., et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect 2013; 67(6):556-64.
14. Rangaraj G., Cleveland K.O., Gelfand M.S. Comparative analysis of daptomycin and vancomycin in the treatment of vertebral osteomyelitis. Infect Dis Clin Pract 2014; 22(4):219-22.
15. Malizos K., Sarma J., Seaton R.A., et al. Daptomycin for the treatment of osteomyelitis and orthopaedic device infections: real-world clinical experience from a European registry. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016; 35(1):111-8.
16. Goutelle S., Roux S., Gagnieu M.C., et al. Pharmacokinetic variability of daptomycin during prolonged therapy for bone and joint infections. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(5):3148-51.
17. Ma T.K.-W., Leung C.B., Chow K. Mi., Kwan B.C., Li P.K.T., Szeto C.C. Newer antibiotics for the treatment of peritoneal dialysis-related peritonitis. Clinical Kidney J 2016; 9(4):616-23.
18. Li P.K., Szeto C.C., Piraino B., et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. Perit Dial Int 2010; 30:393-423.
19. Huen S.C., Hall I., Topal J., Mahnensmith R.L., Brewster U.C., Abu-Alfa A.K. Successful use of intraperitoneal daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant enterococcus peritonitis. Am J Kidney Dis 2009; 54:538-41.
20. Roveta S., Marchese A., Schito G.C. Activity of daptomycin on biofilms produced on a plastic support by *Staphylococcus* spp. Int J Antimicrob Agents 2008; 31:321-28.
21. García-López L., M. Luis J.F., Criado-Illana M.T., Gómez-Sayago L., Heras-Benito M. Intraperitoneal administration of daptomycin in recurrent peritonitis with suspected biofilm. Nefrologia 2012; 32(2):139-42.
22. Denetclaw T.H., Suehiro I., Wang P.K., Tolliver G.L. Successful treatment of ventriculostomy-associated

- meningitis caused by multidrug resistant coagulase-negative *Staphylococcus epidermidis* using low-volume intrathecal daptomycin and loading strategy. *Ann Pharmacother* 2014; 48(10):1376-9.
23. Len O., Montejo M., Cervera C., et al. Daptomycin is safe and effective for the treatment of gram-positive cocci infections in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014; 16(4):532-8.
 24. Lübbert C., Rodloff A.C., Hamed K. Real-world treatment of Enterococcal Infections with daptomycin: insights from a large European Registry (EU-CORE). *Infect Dis Ther* 2015; 4(3):259-71.
 25. Kullar R., Sakoulas G., Deresinski S., van Hal S.J. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(3):576-86.
 26. Desai H., Wong R., Pasha A.K. A novel way of treating multidrug-resistant enterococci. *N Am J Med Sci* 2016; 8(5):229-31.
 27. Berti A.D., Wergin J.E., Girdaukas G.G., Hetzel S.J., Sakoulas G., Rose W.E. Altering the proclivity towards daptomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using combinations with other antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(10):5046-53.
 28. Mehta S., Singh C., Plata K.B., et al. Beta-lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(12):6192-200.
 29. Rose W.E., Schulz L.T., Andes D., Striker R., Berti A.D., Hutson P.R., Shukla S.K. Addition of ceftaroline to daptomycin after emergence of daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus* during therapy improves antibacterial activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(10):5296-302.
 30. 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; 53:158-63.
 31. Palma D.M., Giuliano S., Cracchiolo A.N., et al. Clinical features and outcome of patients with descending necrotizing mediastinitis: prospective analysis of 34 cases. *Infection* 2016; 44(1):77-84.
 32. Tong S.Y., Nelson J., Paterson D.L., et al. CAMERA2 – combination antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17:170.
 33. Holubar M., Meng L., Deresinski S. Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: new therapeutic approaches. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30(2):491-507.
 34. Phee L., Hornsey M., Wareham D.W. *In vitro* activity of daptomycin in combination with low-dose colistin against a diverse collection of Gram-negative bacterial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32(10):1291-4.
 35. 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* 2012; 57(1):637-9.
 36. Namtu K.C., Crain J.C., Messina A.F., Dumois J.A., Berman D.M. Clinical experience with daptomycin in pediatrics. *Pharmacotherapy* 2016; doi: 10.1002/phar.1872.
 37. Karageorgos S.A., Miligkos M., Dakoutrou M., Tsioutis C. Clinical effectiveness, safety profile, and pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016; 5(4):446-457.
 38. Cervera C., Sanroma P., González-Ramallo V., Safety and efficacy of daptomycin in outpatient parenteral antimicrobial therapy: a prospective and multicenter cohort study (DAPTODOM trial). *Infect Dis* 2016; 8:1-8.
 39. Nathwani D. Developments in outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for Gram-positive infections in Europe, and the potential impact of daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(3):447-53.
 40. Stefani S., Campanile F., Santagati M., Mezzatesta M.L., Cafiso V., Pacini G. Insights and clinical perspectives of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus*: a review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46(3):278-89.
 41. Silverman J.A., Oliver N., Andrew T., Li T. Resistance studies with daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1799-802.
 42. 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 ICAAC2006*, A-630.
 43. Moise P.A., North D., Steenbergen J.N., et al. Susceptibility relationship between vancomycin and daptomycin in *Staphylococcus aureus*: facts and assumptions. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:617-24.
 44. 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.
 45. Hayden M.K., Rezai 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.
 46. 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: 1079-1082.
 47. Kosowska-Shick K., Julian K., Brumbach A., Curley E., Whitener C., Parent L., Bogdanovich T. Characteristics of *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.

48. Sheth A., Carpenter C.F., Robinson-Dunn B. Reduced vancomycin susceptibility and daptomycin non-susceptibility associated with treatment failure in 2 cases of MRSA bacteremia. 46th Intersci Conf on Antimicrob Agents Chemother 2006, C2-1159.
49. 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.
50. 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.
51. McGrath D.M., Barbu E.M., Pasqualini R., Arap W., Quinn J.P., Murray B.E., Arias C.A. Resistance to Daptomycin in Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecalis* Associated with Alterations of Cell Membrane Potential and Surface Charge. Proceedings of ICAAC2010. C1-078.
52. 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 ICAAC2009. A1-1271.
53. Bhavnani S.M., Ambrose P.G., Hammel J.P., Rubino C.M., Drusano GL. Evaluation of daptomycin exposure and efficacy and safety endpoints to support risk-versus-benefit considerations. Antimicrob Agents Chemother 2015; 60(3):1600-7.