

ДАПТОМИЦИН: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

УДК 615.33

<https://doi.org/10.7816/RCF17483-87>© А.И. Данилов¹, А.В. Евсеев¹, С.Г. Фоминых²¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск;² ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, ОмскДля цитирования: Данилов А.И., Евсеев А.В., Фоминых С.Г. Даптомицин: возможности и перспективы применения в клинической практике. – 2019. – Т. 17. – № 4. – С. 83–87. <https://doi.org/10.7816/RCF17483-87>

Поступила: 25.08.2019

Одобрена: 26.10.2019

Принята: 18.12.2019

Даптомицин является первым представителем класса циклических полипептидов, дошедшим до применения в клинической практике. В отличие от большинства антибиотиков, он обладает быстрой 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 в Россий-

ской Федерации даптомицин зарегистрирован по двум показаниям: осложненные инфекции кожи и мягких тканей в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки и инфекции кровотока, вызванные *Staphylococcus aureus*, включая бактериемию и правосторонний эндокардит, в дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки.

◆ **Ключевые слова:** липопептиды; даптомицин; инфекции кожи и мягких тканей; инфекционный эндокардит.

DAPTOMYCIN: POSSIBILITIES AND PROSPECTIVES OF ADMINISTRATION IN CLINICAL PRACTICE

© A.I. Danilov¹, A.V. Evseev¹, S.G. Fominykh²

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

For citation: Danilov AI, Evseev AV, Fominykh SG. Daptomycin: possibilities and prospectives of administration in clinical practice. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(4):83-87. <https://doi.org/10.17816/RCF17483-87>

Received: 25.08.2019

Revised: 26.10.2019

Accepted: 18.12.2019

Daptomycin is the first representative of the class of cyclic polypeptides, reached the application in clinical practice. Unlike most antibiotics, it has rapid bactericidal activity, including against microbial cells in biofilms. The spectrum of activity of daptomycin includes almost all clinically significant gram(+) bacteria, including strains resistant to other classes of antimicrobials. Currently, in the Russian Federation, daptomy-

cin is registered for two indications: complicated skin and soft tissue infections at a dose of 4 mg/kg 1 time per day and blood flow infections caused by *S. aureus*, including bacteremia and right-sided endocarditis, at a dose of 6 mg/kg 1 time per day.

◆ **Keywords:** lipopeptides; daptomycin; skin and soft tissue infections; infective endocarditis.

Инфекции, вызываемые полирезистентными грам(+)-микроорганизмами, несмотря на комплекс мероприятий, направленных на ограничение их распространения, представляют собой важную проблему. В отличие от внебольничных штаммов, обычно проявляющих высокую чувствительность к оксациллину (стафилококки) и аминопенициллинам (энтерококки), нозокомиальные штаммы характеризуются возрастающей частотой устойчивости ко многим классам антибиотиков [1].

В настоящее время в арсенале врачей имеется достаточно большой набор препаратов, потенциально активных в отношении полирезистентных грам(+)-кокков. Вместе с тем это разнообразие во многом кажущееся, так как оно далеко не всегда обеспечивает ожидаемую клиническую эффектив-

ность. В немалой степени это связано с несоответствием фармакокинетических параметров того или иного препарата локализации и особенностям конкретного инфекционного очага [2].

До 2000 г. фактически единственной группой антибиотиков, сохранявших высокую активность против полирезистентных грам(+)-микроорганизмов были гликопептиды, а точнее их основной представитель — ванкомицин. При этом, применение данного препарата имеет целый ряд ограничений, таких как распространение в ряде стран устойчивости к нему стафилококков и энтерококков, медленный (хотя формально и бактерицидный) эффект, неоптимальная фармакокинетика, значительное снижение эффективности при повышении минимальной подавляющей концентрации даже в пределах формаль-

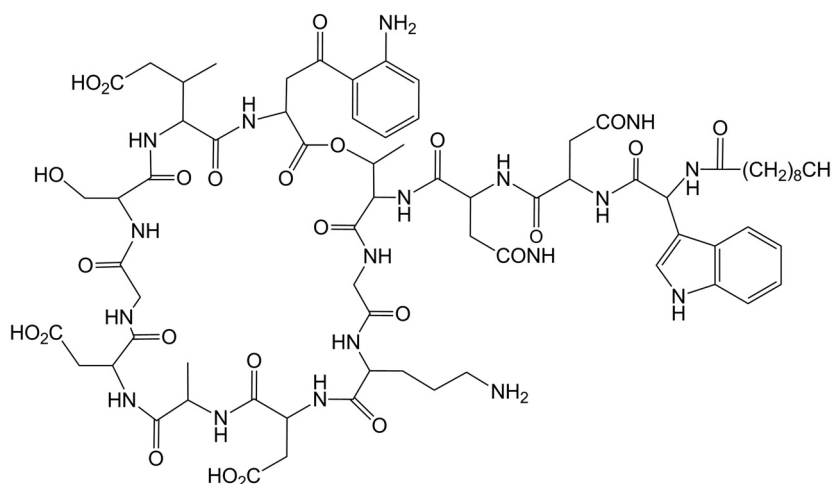


Рис. 1. Химическая структура даптомицина

ного диапазона чувствительности, относительно высокая частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР), необходимость мониторинга сывороточной концентрации и индивидуализации режима дозирования [3].

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 является даптомицин.

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ДАПТОМИЦИНА

Даптомицин был получен из *Streptomyces roseosporus* в ходе изучения профилей антимикробной активности веществ, продуцируемых почвенными микроорганизмами (рис. 1). Изначальная разработка препарата началась в компании Eli Lilly в 1985 г. под рабочим наименованием LY146032. При этом даптомицин показал высокую эффективность в 19 клинических исследованиях (I фаза) и 2 исследованиях (II фаза), проведенных в конце 1980-х – начале 1990-х гг. [1].

Однако случаи неэффективности терапии при бактериемии и инфекционном эндокардите, а также моделирование фармакокинетических и фармакодинамических параметров заставили предположить, что используемые дозы являются неадекватно низкими. Но при назначении увеличенных доз и режиме дозирования 2–3 раза в сутки были выявлены участвовавшие случаи НЛР со стороны скелетной мускулатуры в виде повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК), мышечной слабости и миалгии. Несмотря на обратимый характер вышеуказанных НЛР, дальнейшая программа развития препарата компанией Eli Lilly была остановлена [1, 4].

Новую жизнь даптомицину 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. В 1997 г. компания Cubist Pharmaceuticals Inc. выкупила патент на препарат и начала клинические исследования, 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 назначении препарата 1 раз в сутки. После успешного завершения III фазы клинических исследований в 2003 г. Администрация по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США 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 Cubist (США) подписала соглашение с компанией Novartis (Швейцария) о дальнейшем 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 США и Европе. В Российской Федерации препарат зарегистрирован с июня 2009 г. [3]

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И СПЕКТР АКТИВНОСТИ ДАПТОМИЦИНА

Механизм действия даптомицина является поэтапным процессом (рис. 2). Его антибактериальная активность связана с нарушением функции цитоплазматической мембраны без проникновения препарата внутрь микробной клетки. Большое количество гидрофобных компонентов сконцентрировано на одном конце молекулы даптомицина,

тогда так 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 кальцийзависимым: ионы кальция нейтрализуют отрицательный заряд анионных остатков и таким образом облегчают взаимодействие молекулы антибиотика с мембраной [1, 5].

При встраивании молекулы даптомицина в бактериальную мембрану нарушается ее структура, 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, деполаризации мембраны и, как следствие, ингибированию синтеза макромолекул и быстрой гибели бактерии. Причем, несмотря на быструю гибель микробной клетки, ее клеточная стенка не разрушается и компоненты цитоплазмы не высвобождаются во внешнюю среду.

Даптомицин *in vitro* активен в отношении практически всех грам(+)-бактерий, включая штаммы, устойчивые к другим классам антибиотиков. Так, препарат активен против стафилококков, включая метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* и коагулазонегативных стафилококков, а также штаммы *S. aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину; против энтерококков, включая ванкомицинорезистентные штаммы; против стрептококков, включая штаммы зеленящих стрептококков и пневмококков, устойчивых к пенициллинам и фторхинолонам; против бактерий родов *Bacillus*, *Listeria*, *Corynebacterium*. Также активен *in vitro* в отношении некоторых анаэробов, таких как клостридии и пропанообактерии [1].

Отсутствие эффекта у даптомицина в отношении грам(-)-бактерий связано с наличием у них наружной мембраны, через которую молекула препарата не может проникнуть.

ПРИМЕНЕНИЕ ДАПТОМИЦИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

На настоящий момент даптомицин официально разрешен к применению в дозе 4 мг/кг 1 раз в сутки при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей и в дозе 6 мг/кг 1 раз в сутки при бактериемии, вы-

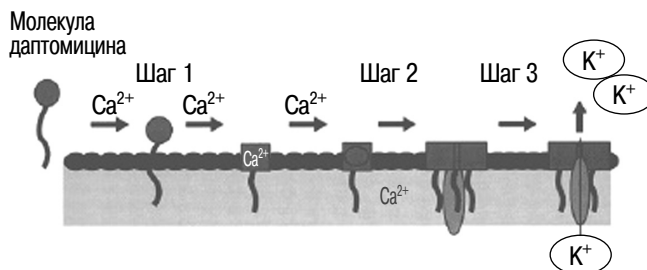


Рис. 2. Механизм действия даптомицина

званной *S. aureus*, включая правосторонний эндокардит. Указанная длительность терапии составляет 7–14 дней для инфекций кожи и мягких тканей и 2–6 недель при стафилококковой бактериемии и эндокардите [4, 6].

Эффективность даптомицина при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей оценивалась в нескольких крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях, в которые суммарно было включено 1092 пациента. Терапия сравнения была представлена антистафилококковыми пенициллинами (клоксациллин, оксациллин, нафциллин, флуклосациллин) или при риске метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* — ванкомицином. Общая частота клинической и микробиологической эффективности была эквивалентна в исследуемой и контрольной группах [7].

В рандомизированном многоцентровом клиническом контролируемом исследовании оценивалась эффективность даптомицина в дозе 6 мг/кг в сутки при бактериемии и эндокардите, вызванном *S. aureus*. Контрольная группа пациентов получала терапию антистафилококковым пенициллином в сочетании с гентамицином, а при выявлении метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* назначали ванкомицин. Всего в исследовании было рандомизировано 246 пациентов. Даптомицин не уступал терапии сравнения по клинической эффективности при бактериемии и правостороннем эндокардите, вызванным *S. aureus* (44,2 и 41,7% соответственно). Подгрупповой анализ показал преимущество даптомицина перед стандартной терапией при инфекциях, вызванных метициллинорезистентными штаммами *S. aureus* [1].

Поскольку даптомицин в основном выводится с мочой, при клиренсе креатинина <30 мл/мин требуется модификация режима дозирования (см. таблицу) [1].

В целом, есть ограниченные данные по клинической эффективности даптомицина при энтерококко-

■ Рекомендованные дозы даптомицина в зависимости от функции

Клиренс креатинина	Режим дозирования	
	Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	Инфекции кровотока
≥30 мл/мин	4 мг/кг каждые 24 ч	6 мг/кг каждые 24 ч
<30 мл/мин, включая гемодиализ	4 мг/кг каждые 48 ч	6 мг/кг каждые 48 ч

вых инфекциях, включая бактериемию, эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции костей и суставов, инфекции мочевых путей, фебрильную нейтропению. Это позволяет в условиях крайне ограниченного выбора потенциально активных в отношении данного микроорганизма антибиотиков рассматривать даптомицин как одну из интересных опций для терапии [1, 8].

Были проанализированы 67 случаев применения даптомицина при остеомиелите. Из них выздоровление наступило у 42 (63%) пациентов, у 13 — отмечено улучшение состояния, у 7 — 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 дополнительных проспективных исследований. Похожий анализ был проведен в отношении септического артрита, в результате также были сделаны выводы о потенциальной возможности применения даптомицина по этому показанию [9, 10].

В сравнении с большинством других антибиотиков, даптомицин более эффективно предотвращает адгезию микроорганизмов к различным поверхностям и формирование биопленок. Более того, даптомицин в большей степени, чем другие препараты, ингибирует дальнейшую колонизацию бактериями уже существующих биопленок. Также в экспериментах *in vitro* даптомицин был значительно активнее других антибиотиков против *S. aureus* и *S. epidermidis*, находящихся в составе биопленок [11].

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ДАПТОМИЦИНА

Согласно данным рандомизированных клинических исследований, наиболее частые НЛР: запор, диарея, тошнота, рвота, анемия, локальные реакции в месте введения и головная боль. В целом, частота развития НЛР была сопоставима у пациентов, получавших даптомицин и препараты сравнения, со статистически незначимой более высокой частотой нежелательных реакций в группе сравнения [12].

Очень важно отметить, что представлявшая проблему при частом введении препарата токсичность в отношении мышечной ткани (мышечная слабость, повышение уровня КФК) 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 [1].

Учитывая потенциальные микробиологические преимущества более высокодозных режимов, интерес представляют данные по переносимости высоких доз. Так, согласно данным исследований [1],

у одного пациента, получавшего 12 мг/кг в сутки даптомицина 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 [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С появлением даптомицина практические врачи получили возможность проведения эффективной терапии инфекций, вызванных полирезистентными грам(+)-возбудителями. Особенно важно наличие у препарата выраженной бактерицидной активности. Дополнительным преимуществом даптомицина является его активность в отношении не только активно растущих и размножающихся бактериальных популяций, но и в отношении микробных клеток в составе биопленок.

Перечисленные особенности препарата более ценны при таких трудно поддающихся терапии заболеваниях, как инфекции кровотока, включая инфекционный эндокардит, и инфекции кожи и мягких тканей, сопровождающиеся бактериемией. Совершенно очевидно, что в ближайшем будущем даптомицин также займет важное место и при лечении инфекций других локализаций, вызванных полирезистентными грам(+)-возбудителями, в частности, инфекций костно-суставной системы.

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 соблюдению правил инфекционного контроля, необходимой длительности терапии и применения адекватных доз препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дехнич А.В., Данилов А.И. Даптомицин: обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров // Клиническая фармакология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 295–313. [Dekhnich AV, Danilov AI. Daptomycin — the Review of Pharmacological, Clinical and Microbiological Characteristics. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2010;12(4):295-313. (In Russ.)]
2. Данилов А.И., Козлов С.Н. Общие принципы антимикробной терапии инфекционного эндокардита // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – Т. 28. – № 2. – С. 57–60. [Danilov AI, Kozlov SN. General principles of antimicrobial therapy of infective endocarditis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2019;28(2):57-60. (In Russ.)]
3. Попов Д.А., Зубарева Н.А., Дехнич А.В. Обзор доказательных данных по применению даптомицина при грамположительных инфекциях // Клиническая фармакология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18. – № 4. – С. 270–281. [Popov DA, Zubareva NA, Dekhnich AV.

- Evidence Based Review on Daptomycin Use in the Treatment of Gram(+) Infections. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2016;18(4):270-281. (In Russ.)]
4. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-3128. [https://doi.org/ 10.1093/eurheartj/ehv319](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319).
 5. Wang SZ, Hu JT, Zhang C, et al. 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;4(6):e004744. [https://doi.org/ 10.1136/bmjopen-2013-004744](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004744).
 6. Liu C, Mao Z, Yang M, et al. Efficacy and safety of daptomycin for skin and soft tissue infections: a systematic review with trial sequential analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1455-1466. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S115175>.
 7. 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):273-282. [https://doi.org/ 10.1007/s40121-015-0074-x](https://doi.org/10.1007/s40121-015-0074-x).
 8. Zhao M, Liang L, Ji L, et al. 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):231-238. [https://doi.org/ 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.010).
 9. Rangaraj G, Cleveland KO, Gelfand MS. Comparative Analysis of Daptomycin and Vancomycin in the Treatment of Vertebral Osteomyelitis. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2013;1. [https://doi.org/ 10.1097/ipc.0000000000000116](https://doi.org/10.1097/ipc.0000000000000116)
 10. Malizos K, Sarma J, Seaton RA, 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):111-118. [https://doi.org/ 10.1007/s10096-015-2515-6](https://doi.org/10.1007/s10096-015-2515-6).
 11. LaPlante KL, Mermel LA. *In vitro* activity of daptomycin and vancomycin lock solutions on staphylococcal biofilms in a central venous catheter model. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(8):2239-2246. [https://doi.org/ 10.1093/ndt/gfm141](https://doi.org/10.1093/ndt/gfm141).
 12. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, et al. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis*. 2004;38(12):1673-1681. [https://doi.org/ 10.1086/420818](https://doi.org/10.1086/420818).

♦ Информация об авторах

Андрей Игоревич Данилов — канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru.

Андрей Викторович Евсеев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Степа Геннадьевна Фоминых — д-р мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии. ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru.

♦ Information about the authors

Andrey I. Danilov — PhD, Assistant, Department of Clinical Pharmacology. Smolensk State Medical University. Smolensk, Russia. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru.

Andrey V. Evseev — Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Physiology, Research Center. Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Stela G. Fominykh — Dr Med Sci, Assistant Professor, Department of Pharmacology, clinical pharmacology. Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru.