

З.М. Дышлевая, А.Н. Архипова, Ю.В. Пашко, Л.В. Гук, Е.В. Скоробогатова, Г.П. Павлова, А.А. Бологов

Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития, Москва

Использование даптомицина в терапии грамположительных инфекций у детей с гематологическими заболеваниями

Contacts:

Dyshlevaya Zarema Mikhailovna, Head of the Department of Hematology of Russian Pediatric Clinical Hospital

Address: build. 3, 117, Lomonosovskii Avenue, Moscow, RF, 119991, Tel.: (495) 936-91-23, e-mail: dishleva@mail.ru

Article received: 17.04.2012, Accepted for publication: 22.05.2012

Проведено исследование эффективности и токсичности даптомицина в терапии грамположительных инфекций у детей с гематологическими заболеваниями. Было обследовано 12 пациентов (4 девочки и 8 мальчиков) с признаками инфекционных форм патологий, вызванных грамположительными патогенами. *Staphylococcus aureus* был высеян в 66,6% случаев (8 пациентов), при этом у 3 из них определялись метициллин-резистентные штаммы; *Staphylococcus epidermidis* и *Enterococcus faecalis* — в равных случаях (по 2 пациента, по 16,6%). К моменту развития инфекционных осложнений 7 пациентов (58,3%) получали антибиотики, у остальных 5 даптомицин использовали в качестве первой линии терапии. Препарат назначали в средней дозе 5,8 мг/кг/сут. С целью выявления токсичности препарата проводили мониторинг биохимических показателей в крови (фибриноген, АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, креатинин). Полное разрешение инфекционных осложнений произошло в течение $12,1 \pm 4,3$ дней. Средняя длительность терапии даптомицином составила $14,2 \pm 3,2$ дней. На фоне проведения терапии отмечали достоверное снижение в динамике сывороточного уровня фибриногена ($6,4 \pm 1,1$ г/л и $3,1 \pm 0,9$ г/л, $p = 0,05$) и С-реактивного белка — $12,5 \pm 7,1$ мг/дл и $3,4 \pm 1,8$ мг/дл, $p = 0,04$. Побочные эффекты препарата не были отмечены ни у одного из пациентов. Проведенное исследование позволило сделать вывод, что даптомицин является эффективным и безопасным препаратом для лечения грамположительных инфекций у детей с гематологической патологией даже при наличии нейтропении.

Ключевые слова: даптомицин, грамположительные инфекции, онкогематология.

В развитых странах пациенты хирургических и онкогематологических отделений имеют высокий риск развития инфекций, обусловленных грамположительными патогенами, особенно при имплантации им различных инородных тел (порты, венозные катетеры, кардиостимуляторы). В течение длительного времени препарат из группы гликопептидов — ванкомицин — был основным для лечения инфекций, вызванных энтерококками и стафилококками, включая метициллин-резистентные штаммы. Однако продолжительное использование препарата привело к формированию резистентности

к нему микроорганизмов. Как было продемонстрировано в исследовании G. Sakoulas (2004), повышение минимальной ингибирующей концентрации ванкомицина с 0,5 до 2 мг/л приводит к снижению антибактериальной активности *in vivo*, что и определяет терапевтические неудачи [1]. Недостатками ванкомицина также являются низкая тканевая пенетрация препарата при поражении суставов, костей, легких и наличие тяжелых побочных эффектов (миелосупрессивное действие и ототоксичность). Вышеперечисленные факты обусловили необходимость поиска новых альтернатив

Z.M. Dyshlevaya, A.N. Arkhipova, J.V. Pashko, L.V. Guk, E.V. Skorobogatova, G.P. Pavlova, A.A. Bologov

Russian Children Clinical Hospital of Ministry of Health Care and Social Development, Moscow

Daptomycin in treatment of Gram-positive infections in children with hematological disorders

The study of efficacy and toxicity of daptomycin in treatment of Gram-positive infections in children with hematological disorders was performed. Twelve patients (4 girls and 8 boys) with signs of Gram-positive infections were examined. *Staphylococcus aureus* was found in 66,6% (8 patients), among them in 3 patients strains were methicillin-resistant; *Staphylococcus epidermidis* — was found in 16,6% (2 patients); *Enterococcus faecalis* — in 16,6% (2 patients). By the time of development of infectious complications 7 patients (58,3%) have received antibiotic treatment, in 5 other patients daptomycin was the first-line antibacterial drug. The mean dosage of the drug was 5,8 mg/kg/day. In order to reveal the drug toxicity the monitoring of biochemical serum markers (fibrinogen, ALT, AST, LDG, CPK, creatinine) was performed. The complete resolution of infectious complications occurred in $12,1 \pm 4,3$ days. The mean duration of daptomycin treatment was $14,2 \pm 3,2$ days. During the treatment reliable lower of fibrinogen ($6,4 \pm 1,1$ g/l and $3,1 \pm 0,9$ g/l, $p = 0,05$) and c-reactive protein (CRP) ($12,5 \pm 7,1$ mg/dL and $3,4 \pm 1,8$ mg/dL, $p = 0,04$) was observed. No side effects were observed in all the patients. The performed study allowed to make a conclusion, that daptomycin is an effective and safe drug in treatment of Gram-positive infections in children with hematological disorders even with concomitant hypogranulocytosis.

Key words: daptomycin, Gram-positive infections, onco-hematology.

гликопептидам, таких как линезолид, бета-лактамы агенты (цефтобипрол, цефтаролин), новые гликопептиды (далбаванцин, телаванцин) и даптомицин. Кроме того, вновь повысился интерес к «старым» агентам, таким как триметоприм/сульфаметоксазол, клиндамицин, тетрациклин, особенно в контексте метициллин-резистентных штаммов. Однако из всех названных препаратов только даптомицин и линезолид обладают самой большой доказательной базой их эффективности и безопасности.

Даптомицин, антибиотик из группы циклических липопептидов, впервые начали применять в США с 2003 г., а с 2005 г. — в Европе. В настоящее время даптомицин широко используется при лечении инфекций кожи, мягких тканей, эндокардитов, медиастенитов [2, 3], вызванных грамположительными микроорганизмами (стафилококками, стрептококками, энтерококками), включая резистентные штаммы, даже у пациентов с отягощенным преморбидным фоном: при наличии ожирения, диабета, иммунодефицитов, артериальной и венозной недостаточности. Существуют данные о его активности в отношении анаэробных грамположительных микроорганизмов, однако оценка этих данных затруднена в связи с ограниченным числом клинических наблюдений [4]. Препарат не подавляет активность грамотрицательных патогенов. Безусловно, одним из достоинств даптомицина является возможность однократного введения в течение суток, что позволяет уменьшить длительность госпитализации пациентов, тем самым существенно снизить стоимость лечения.

Механизм действия препарата сложен и в настоящее время не до конца изучен. Многочисленные исследования показали, что даптомицин действует на бактериальную цитоплазматическую мембрану, вызывая ее деполаризацию, что приводит к ингибированию синтеза бактериальных РНК, ДНК и липотейхоевой кислоты, необходимой для формирования их клеточной стенки. При связывании ионов кальция и образовании Ca^{+2} -комплексов суммарный заряд молекулы становится положительным, что вызывает электростатическое взаимодействие с отрицательно-заряженной клеточной мембраной. Результатом этого взаимодействия является синтез олигомеров, а затем каналов, через которые внутриклеточные ионы, подобные ионам калия, выходят из клетки, заряжая клеточную мембрану отрицательным потенциалом, что и приводит к гибели клетки [5]. Эта первичная модель действия препарата с течением времени претерпела некоторые изменения. В исследованиях J.P. Silverman и K. Hobbs с соавт. было показано, что в медиуме апробируемый препарат формирует кристаллоподобные структуры и связывается с мембраной уже в олигомеризированной форме, а изменения в клеточной мембране и фильтрация внутриклеточного материала происходят позже, после клеточной смерти и без достоверных перестроек в мембране [6, 7].

До 91% препарата конъюгирует с белками сыворотки крови и экскретируется через почки. Клинически важной особенностью даптомицина является формирование комплексов с сурфактантом, что приводит к дезактивации препарата, вследствие чего его использование при инфекциях нижних отделов дыхательных путей не рекомендуется [8].

Фармакологическое взаимодействие с другими лекарственными средствами невелико, так как препарат имеет минимальный метаболизм *in vivo* и не ингибирует цитохром P450. Однако терапия даптомицином может привести к существенному нарушению показателя тромбинового времени из-за взаимодействия препарата с используемыми реагентами, что затрудняет терапевтический мониторинг антикоагулянтов (например, варфарина) [9].

Сравнение результатов стандартной терапии и лечения даптомицином инфекций, вызванных метициллин-

резистентными штаммами и энтерококками, не выявило достоверных преимуществ каких-либо режимов, хотя высокая эффективность исследуемого препарата при терапии эндокардитов и бактериемий, вызванных этими патогенами, доказана во многих исследованиях [2, 10–12]. Следует отметить большую эффективность препарата при лечении осложненных инфекций мягких тканей у пациентов пожилого возраста — 88,9% против 76,5% [13], что было продемонстрировано в рандомизированном исследовании эффективности различных режимов терапии.

Согласно Европейской программе по исследованию эффективности даптомицина (EU-CORE), уровень резистентности микроорганизмов при использовании препарата в первой или второй линии терапии составил 6 и 8%, соответственно, доказывая тем самым, что инициальная терапия ванкомицином не повышает резистентность к даптомицину [14]. У препарата не наблюдается перекрестной резистентности с линезолидом, что позволяет использовать его для лечения линезолид-резистентных микроорганизмов. Однако до настоящего времени нет окончательных рекомендаций по оптимальной антибактериальной терапии грамположительных инфекций, ее длительности у детей в возрасте до 3 лет и у пациентов с нейтропениями.

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности и безопасности даптомицина при лечении грамположительных инфекций у детей онкогематологического профиля с нейтропениями в качестве монотерапии и в комбинации с другими бактерицидными агентами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование эффективности даптомицина проводилось на базе отделения гематологии № 1 ФГБУ Российской детской клинической больницы г. Москвы с февраля 2010 г. по апрель 2012 г. В исследование было включено 12 пациентов онкогематологического профиля с инфекциями, вызванными грамположительными микроорганизмами. Характеристика пациентов по возрасту, полу, клиническому диагнозу и видам инфекции отражена в табл. 1.

Наличие инфекционного заболевания констатировали на основании клинической картины, лабораторных и микробиологических исследований. У всех пациентов при проведении бактериологического исследования были выявлены грамположительные микроорганизмы, верифи-

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика	Показатель, абс. (%)
Возраст	6,2 ± 1,1
Девочки/мальчики	4 (33,3) / 8 (66,6)
Средний возраст	6,2 ± 1,1 год (от 2 до 14 лет)
Клинический диагноз:	
• идиопатическая апластическая анемия	3 (25)
• острый лейкоз	6 (60)
• гистиоцитоз	2 (16,6)
• миелодиспластический синдром	1 (8,3)
Проведенная трансплантация:	4 (33,3)
• аутологичная	1 (8,3)
• аллогенная	3 (25)
Метициллин-чувствительный <i>S. aureus</i>	5 (41,6)
Метициллин-резистентный <i>S. aureus</i>	3 (25)
Метициллин-резистентный <i>S. epidermidis</i>	2 (16,6)
<i>E. faecalis</i>	2 (16,6)

Таблица 2. Антибактериальная терапия

Характеристика	Показатель, абс. (%)
Число предыдущих антибактериальных терапий:	
• 0	5 (41,6)
• 1	5 (41,6)
• 2	2 (16,6)
Терапия даптомицином:	
• моно-даптомицин	10 (83,3)
• даптомицин + бета-лактамы	2 (16,6)
• доза препарата	5,8 ± 0,3 мг/кг/день
• длительность терапии	14,2 ± 3,2 дней

кация которых была проведена согласно принятым микробиологическим стандартам. Также анализировали ранее проводимую антибактериальную терапию и ее изменения. Инфекции кожи и мягких тканей у пациентов вне химиоиндуцированной аплазии кроветворения инициально лечили согласно протоколу, включающему амоксициллин +/- ципрофлоксацин. При наличии аплазии кроветворной ткани проводилась комбинированная антибактериальная терапия — даптомицин + бета-лактамы. При отсутствии эффекта и/или получении микробиологического результата, демонстрирующего резистентность к используемым антибиотикам, лечение изменялось в соответствии с полученным микробиологическим заключением. Детали антибактериальной терапии суммированы в табл. 2.

С целью оценки эффективности терапии и определения токсичности проводилось исследование следующих параклинических параметров: фибриноген, креатинин, общий билирубин, аланинотрансфераза (АЛТ), аспартат-аминотрансфераза (АСТ), С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ). У 3 (25%) детей мониторировали уровень креатинфосфокиназы (КФК). У пациентов с апластическими анемиями, острыми лейкозами, при наличии дисфункции трансплантата определение влияния препарата на показатели периферической крови не проводилось в связи с невозможностью достоверной оценки.

Материал статистически обработан на ПЭВМ с помощью пакета прикладных статистических программ Statistic for Windows с использованием критерия Стьюдента *t* и критерия Манна–Уитни *U* и оценкой достоверности *p*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование были включены 12 пациентов (4 девочки и 8 мальчиков). У 8 (66,6%) пациентов отмечалось развитие инфекции мягких тканей, в т.ч. панариции (5 пациентов) и инфицирование области катетеризации центральной вены (3 пациента). У 4 пациентов имело место инфицирование центрального венозного катете-

ра с развитием стафилококковой бактеремии (*S. aureus*) у 3 из них. В двух случаях были верифицированы метициллин-резистентные штаммы *S. aureus*, у 1 пациента — *E. faecalis*. К моменту развития инфекционных осложнений у 9 пациентов (75%) отмечалась нейтропения II степени (менее 1000 тыс./мкл). Все инфекционные эпизоды были классифицированы согласно критериям WHO и не превышали II степени: I степень — у 10 (83,3%) пациентов, II — у 2 (16,6%). Всем детям была назначена антибактериальная терапия. Среднее время течения инфекции составило 12,1 ± 4,3 дня (от 9 до 22 дней).

Бактериальная природа заболевания установлена в среднем в течение 4 сут (от 2 до 5 сут) от момента первых клинических проявлений. У 5 пациентов был выделен метициллин-чувствительный *S. aureus*, у 3 — метициллин-резистентный *S. aureus*, у 2 — метициллин-резистентный *S. epidermidis* и у 2 — *E. faecalis* (см. табл. 2).

Семи (58,3%) пациентам до назначения даптомицина проводилась антибактериальная терапия. Из них 5 детей получали один антибиотик, 2 детей — два. Причиной назначения даптомицина в этой группе явилось отсутствие терапевтического эффекта. Остальные 5 (41,7%) пациентов получали даптомицин в качестве первой линии терапии.

Средняя доза препарата составила 5,8 ± 0,3 мг/кг/день внутривенно (от 5,6 до 6,4 мг/кг/день), средняя длительность терапии даптомицином — 14,2 ± 3,2 дней (от 10 до 28 дней).

В сравнении с лабораторными показателями до назначения даптомицина уровни фибриногена и СРБ достоверно снизились. Уровни печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ), КФК, креатинина, общего билирубина достоверно не изменялись в течение всего времени терапии. Лабораторные показатели представлены в табл. 3.

Исследование показало, что использование даптомицина при развитии грамположительных инфекций у пациентов онкогематологического профиля безопасно и эффективно даже при наличии нейтропении II степени, связанной как с основным заболеванием, так и являющейся осложнением полихимиотерапии.

Как известно, стафилококк является наиболее распространенным патогеном, выделяемым при инфекциях кожи и мягких тканей, который нередко демонстрирует резистентность к антибиотикам широкого спектра и требует длительной антибактериальной терапии. Даптомицин, первый антибиотик из класса циклических липопептидов, обладает доказанной эффективностью при лечении бактериемий и инфекционных осложнений в кардиохирургии, включая эндокардиты, обусловленные метициллин-резистентными штаммами стафилококков [15, 16]. В связи с большей (в сравнении с ванкомицином) пене-трацией препарата в костную и периартикулярные ткани терапия даптомицином успешна при развитии остеомие-

Таблица 3. Лабораторные показатели до и после терапии даптомицином

Характеристики	Норма	До терапии	После терапии	<i>p</i>
Фибриноген, г/л	1,5–4	6,4 ± 1,1	3,1 ± 0,9	0,05
Креатинин, мкмоль/л	18–83	56 ± 14	61 ± 13	0,12
Общ. билирубин, мкмоль/л	2–20,5	13 ± 2	14 ± 6	0,21
АЛТ, МЕ/л	10–45	37 ± 13	34 ± 12	0,32
АСТ, МЕ/л	10–42	41 ± 16	48 ± 11	0,24
ЛДГ, Е/л	100–320	225 ± 47	267 ± 54	0,19
КФК, ед/л	< 125	36 ± 9	54 ± 12	0,18
СРБ (мг/дл)	< 0,8	12,5 ± 7,1	3,4 ± 1,8	0,04

литов и гнойных артритов. В исследовании Lamp с соавт. изучаемый препарат был эффективен у 94% пациентов с остеомиелитами, обусловленными грамположительными патогенами, включая метициллин-резистентные формы [17]. В исследовании G. Finney (2005) уровень эффективности препарата при лечении остеомиелитов составил 100% [18]. Результаты нашего исследования сравнимы с опубликованными данными: препарат оказался эффективным у всех пациентов (100%). Эффективность даптомицина также подтверждается достоверным снижением воспалительных маркеров — фибриногена, СРБ. В связи с малочисленностью группы пациентов и небольшим периодом наблюдения сравнение результатов данного исследования с другими затруднительно.

Средняя доза даптомицина составила $5,8 \pm 0,3$ мг/кг. Применение более высоких доз в сравнении с некоторыми исследовательскими группами объясняется наличием у 75% пациентов нейтропении. Кроме того, как было показано в исследовании Abdel-Rahman с соавт., препарат обладает низкой органной токсичностью. Это позволяет его назначать в дозах до 12–15 мг/кг однократно в сут, особенно у детей младшего возраста, что объясняется возраст-зависимым клиренсом препарата в плазме крови, а также физиологической задержкой жидкости в третьем пространстве при развитии системного воспалительного синдрома [19]. Использование более высоких доз оправдано также у пациентов ожоговых центров в связи с более быстрым клиренсом препарата. Исследование фармакокинетики даптомицина у 9 пациентов с ожогами II степени продемонстрировало

снижение AUC на 47% и повышенный объем распределения в сравнении с контрольной группой, что потребовало увеличения дозы до 10–12 мг/кг для достижения терапевтической концентрации препарата в сыворотке крови [20]. Средняя длительность терапии даптомицином в проведенном нами исследовании была короче, чем в других исследованиях [21], и составила $14,2 \pm 3,2$ дней.

В ряде работ указывается на развитие у 4–6% пациентов мышечной токсичности, преимущественно при дробном введении препарата и/или увеличении суточной дозы более 4 мг/кг [2]. В проведенном исследовании уровень КФК у всех пациентов на протяжении всего периода терапии оставался в пределах нормы. Мы не наблюдали также развития нефротоксичности и пульмонологических осложнений (хронические пульмониты, эозинофильные пневмонии), описанных рядом авторов [22, 23].

Вероятность развития резистентности к даптомицину до настоящего времени остается низкой [5]. И хотя опубликовано несколько сообщений о редуцированной чувствительности грамположительных микроорганизмов к препарату [11, 24], мы не наблюдали подобного в нашем исследовании: у всех пациентов имело место полное разрешение инфекционных осложнений.

В целом, проведенное нами исследование показывает, что использование даптомицина при лечении грамположительных инфекций у пациентов онкогематологического профиля является оправданным с точки зрения эффективности и безопасности в качестве монотерапии при инфекциях I степени и комбинированной терапии при инфекциях II степени даже при наличии у пациентов нейтропении.

REFERENCES

1. Sakoulas G., Moise-Broder P.A., Schentag J. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 2398–2402.
2. Fowler V.G., Boucher H.W., Corey G.R. Daptomycin versus standart therapy for bacteriemia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New Engl. J. Med.* 2006; 355 (7): 653–665.
3. Nadrah K., Strle F. Antibiotic combinations with daptomycin for treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *Chemotherapy Research and Practice.* 2011; art619321.
4. Hair P.I., Keam C.J. Daptomycin: a review of its use in the management of complicated skin and soft tissue infections and *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Drugs.* 2007; 67 (10): 1483–1512.
5. Silverman J.A., Oliver N., Andrew T. Resistance studies with daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 1799–1802.
6. 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 (8): 2538–2544.
7. Hobbs K., Miller K., O'Neill A.J. Consequences of daptomycin-mediated membrane damage in *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob Chemother.* 2008; 62 (5): 1003–1008.
8. Pertel P.E., Bernardo P., Fogarty C. Effects of prior effective therapy on the efficacy of daptomycin and ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia. *Clin. Infect Dis.* 2008; 46 (8): 1142–1151.
9. Seaton R.A. Daptomycin: rationale and role in the management in skin and soft tissue infections. *J. Antimicrob Chemother.* 2008; 62 (Suppl 3): 15–23.
10. Canton R., Chaves R., Johnson A. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? *J. Antimicrob. Chemother.* 2010; 65: 1126–1136.
11. Marco F., Armero E., Amat E. Daptomycin is effective in treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52 (7): 2538–2543.
12. Weis F., Beiras-Fernandez A., Sodian R. Daptomycin for eradication of infection with a methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a biventricular assist device recipient. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84 (1): 269–270.
13. Gollnick H., Quist S.R. Effectancy and safety of daptomycin versus vancomycin or teicoplanin for the treatment of cSSTIs: a multicenter randomized assessor-blind trial. *European Congress of Clinical Micro biology and Infectious Diseases.* Vienna, Austria. 2010.
14. Gonzalez-Ruiz A., Beiras-Fernandez A. Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2,5 years. *J. Antimicrob Chemother.* 2011; 66 (4): 912–919.
15. Popov A.F., Schmitto J.D., Tirilomis T. Daptomycin as a possible new treatment option for surgical management of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sternal wound infection after cardiac surgery. *J. Cardiothorac Surg.* 2010; 5 (1): 57.
16. Schmitto J.D., Popov A.F., Sossalla S.T. Daptomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* saphenectomy wound infection after coronary artery bypass graft operation (CABG): a case report. *J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 11 (4): 47.
17. Lamp K.C., Friedrich L.V., Mendez-Vigo L. Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. *Am. J. Med.* 2007; 120: 13–20.
18. Finney M.S., Crank C.W., Sergeti J.K. Use of daptomycin to treat drug-resistant Gram-positive bone and joint infection. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1923–1926.
19. Abdel-Rahman S., Benziger S.M., Jacobs D. Single-dose pharmacokinetics of daptomycin in children with suspected or proved Gram-positive infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 27: 330–334.

20. Mohr J.F., Ostrovsky-Zeichner L. Pharmacokinetics evaluation of single-dose intravenous daptomycin in patients with thermal burn injury. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2008; 52 (5): 1891–1893.
21. Krieg J.E., Lindfield K., Friedrich L. Effectiveness and duration of daptomycin therapy in resolving clinical symptoms in the treatment in complicated skin and skinstructure infections. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23 (9): 2147–2156.
22. Lal Y., Assimacopoulos A. Two cases of daptomycin-induced eosinophilic pneumonia and chronic pulmonitis. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 737–740.
23. Miller B., Gray A., LeBlanc T. Acute eosinophilic pneumonia secondary to daptomycin. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50 (11): 63–68.
24. Lewis J.S., Owens A., Cadena J. Emergence of daptomycin resistance in *Enterococcus faecium* during daptomycin therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 1664–1665.