

# Антимутантная эффективность комбинированной терапии дорипенемом и левофлоксацином: исследования в динамических системах *in vitro* с *Pseudomonas aeruginosa*

\*М. В. ГОЛИКОВА, Е. Н. СТРУКОВА, К. Н. АЛИЕВА,  
А. В. ФИЛИМОНОВА, Ю. А. ПОРТНОЙ, А. А. ФИРСОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

## Anti-Mutant Efficacy of Combination Therapy With Doripenem and Levofloxacin: *In Vitro* Model Studies With *Pseudomonas Aeruginosa*

\*MARIA V. GOLIKOVA, ELENA N. STRUKOVA, KAMILA N. ALIEVA,  
ALLA V. FILIMONOVA, YURI A. PORTNOY, ALEXANDER A. FIRSOV

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russian Federation

### Резюме

**Актуальность.** Тенденции снижения чувствительности возбудителей инфекционных заболеваний к старым антибиотикам на фоне замедления темпов создания новых диктуют необходимость разработки эффективных средств борьбы с антибиотикорезистентностью бактерий. **Цель.** Оценка применимости фармакокинетически обоснованного подхода к прогнозированию антимутантной эффективности комбинированной терапии дорипенемом и левофлоксацином в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. **Материал и методы.** В работе использовали коллекционный штамм *Paeruginosa*. Оценку значений МПК<sub>М</sub> (минимальной концентрации, подавляющей рост резистентных мутантов) каждого из антибиотиков при их применении в комбинации проводили при соотношении концентраций препаратов, равном отношению моделируемых значений суточной площади под фармакокинетической кривой в динамической системе *in vitro*. Моделировали 5-дневные режимы применения клинических доз дорипенема и левофлоксацина по отдельности и в комбинации. Биопробы, отобранные в течение экспериментов, высевали на агаризованные среды с антибиотиками в концентрации, равной 2МПК. **Результаты.** Значения МПК<sub>М</sub> дорипенема и левофлоксацина в присутствии друг друга снижались в 4 раза по сравнению с таковыми, определяемыми по отдельности. При монотерапии обоими препаратами популяция псевдомонад была обогащена резистентными мутантами, их концентрация к концу наблюдения не снижалась или даже возрастала. Применение комбинации дорипенем/левофлоксацин позволило полностью предотвратить развитие резистентности у *Paeruginosa* к обоим препаратам. Наблюдаемый антимутантный эффект комбинации антибиотиков согласовывался с более высокими (по сравнению монотерапией) значениями времени, в течение которого концентрация антибиотика превышала уровень МПК<sub>М</sub> ( $T > \text{МПК}_M$ ). **Заключение.** Антимутантная эффективность комбинированной терапии дорипенемом и левофлоксацином проявлялась на фоне снижения значений МПК<sub>М</sub> антибиотиков в присутствии друг друга и, следовательно, увеличения значений  $T > \text{МПК}_M$ . Полученные результаты подтверждают применимость фармакокинетически обоснованного подхода к оценке значений МПК<sub>М</sub> дорипенема и левофлоксацина при их применении в комбинации для прогнозирования антимутантной эффективности комбинированной терапии в отношении *Paeruginosa*.

**Ключевые слова:** дорипенем; левофлоксацин; комбинация антибиотиков; резистентность *Paeruginosa*; динамическая система *in vitro*

**Для цитирования:** Голикова М. В., Струкова Е. Н., Алиева К. Н., Филимонова А. В., Портной Ю. А., Фирсов А. А. Антимутантная эффективность комбинированной терапии дорипенемом и левофлоксацином: исследования в динамических системах *in vitro* с *Pseudomonas aeruginosa*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 12–17. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-12-17.

### Abstract

**Relevance.** The tendency to a decrease in sensitivity of bacterial agents to old antibiotics, as well as the slowdown in creation of new medications, dictate the need to develop effective approaches to combat bacterial resistance. **Aim.** Evaluation of the applicability of a pharmacokinetically-based approach to predicting anti-mutant effectiveness of combined therapy with

© Коллектив авторов, 2021

\*Адрес для корреспонденции: Большая Пироговская ул., д. 11, стр. 1. «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», г. Москва, Российская Федерация. golikovaka@gmail.com

© Team of Authors, 2021

\*Correspondence to: 11/1 B.Pirogovskaya, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, 119021 Russian Federation. E-mail: golikovaka@gmail.com

doripenem and levofloxacin against gram-negative bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. **Material and methods.** A collection strain of *Pseudomonas aeruginosa* was used in the study. The values of MPC (mutant prevention concentration) of the combination of doripenem and levofloxacin were evaluated at a ratio of their concentrations equal to therapeutic ratios of the area under the pharmacokinetic curve in the *in vitro* dynamic model. 5-day treatments with clinical doses of doripenem and levofloxacin individually and in combination were simulated. Bacteria-containing medium was sampled during the experiments and plated on agar media containing 2MIC of each antibiotic. **Results.** The MPCs of doripenem and levofloxacin decreased 4 times when used in combination compared to MPC values when used separately. *P. aeruginosa* population was enriched with resistant mutants during monotherapy with each medication; the number of the bacteria did not decrease or even increased by the end of observation period. The use of doripenem/levofloxacin combination completely prevented development of resistance to both drugs in *P. aeruginosa*. The observed anti-mutant effect of antibiotic combination was consistent with higher (compared to monotherapy) values of the time during which the concentration of the antibiotic exceeded MPC ( $T > MPC$ ). **Conclusion.** The anti-mutant effectiveness of combined therapy with doripenem and levofloxacin increased with the decrease in the values of MPC of antibiotics when used simultaneously, which consequently led to the increase in the values of  $T > MPC$ . Obtained results confirm the applicability of a pharmacokinetically-based approach to the estimation of MPC of combined antibiotics for predicting anti-mutant effectiveness of combination therapy in the treatment of infections caused by gram-negative bacteria.

**Keywords:** doripenem; levofloxacin; antibiotic combination; *Paeruginosa* resistance; *in vitro* dynamic system

**For citation:** Golikova M. V., Strukova E. N., Alieva K. N., Filimonova A. V., Portnoy Yu. A., Firsov A. A. Anti-mutant efficacy of combination therapy with doripenem and levofloxacin: *in vitro* model studies with *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiot i khimioter.* 2021; 66: 3–4; 12–17. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-12-17.

## Введение

Снижение чувствительности возбудителей инфекционных заболеваний к старым антибиотикам на фоне замедления темпов создания новых является серьёзной проблемой современного здравоохранения. Согласно сообщению ВОЗ в 2017 году, одними из наиболее опасных возбудителей инфекционных заболеваний являются представители грамотрицательных бактерий, энтеробактерии и *Pseudomonas aeruginosa* [1]. Одним из методов борьбы с резистентностью бактерий является применение комбинированной антибиотикотерапии. Направление фармакокинетико-фармакодинамического моделирования успешно применяется для изучения антимутантной эффективности комбинаций антибиотиков. За последние 5 лет были разработаны методические подходы к прогнозированию эффективности комбинаций антибиотиков разных групп в отношении резистентных субпопуляций грамположительных бактерий на примере золотистого стафилококка [2–5]. Объектами изучения стали такие комбинации антибиотиков, как линезолид и рифампицин, гентамицин или даптомицин, а также даптомицин и рифампицин. Было показано, что антимутантную эффективность антибиотиков, применяемых в комбинации, можно прогнозировать по значениям их минимальной концентрации, подавляющей рост устойчивых мутантов ( $МПК_M$ ), определяемой в присутствии друг друга. При этом соотношение концентраций антибиотиков при оценке  $МПК_M$  должно соответствовать отношению площади под фармакокинетической кривой в пределах 24 ч ( $ПФК_{24}$ ), моделируемой в фармакодинамических экспериментах одного препарата к  $ПФК_{24}$  другого, то есть быть фармакокинетически обоснованным. Как уже было отмечено выше,

упомянутые исследования были проведены с грамположительными бактериями и применимость данного подхода к прогнозированию антимутантной эффективности антибиотиков в отношении грамотрицательных бактерий остаётся неизвестной.

Бактерии вида *Paeruginosa* являются частыми возбудителями инфекционных заболеваний человека, сложно поддающихся лечению [6, 7]. Одними из основных антисинегнойных препаратов, применяемых для терапии инфекций, вызванных псевдомонадами, являются карбапенемный антибиотик дорипенем и антибиотик группы фторхинолонов левофлоксацин [8, 9]. Несмотря на исходно высокую активность указанных антибиотиков в отношении *Paeruginosa* [10–14], клинические штаммы псевдомонад, резистентные к этим препаратам, имеют широкое распространение [15–19].

Цель работы — изучить антимутантную эффективность комбинации дорипенема и левофлоксацина при моделировании терапевтических режимов их применения. Отношение моделируемых значений  $ПФК_{24}$  дорипенема и левофлоксацина, составляло 1:1, это же соотношение было использовано при определении значений  $МПК_M$  дорипенема и левофлоксацина в комбинации.

## Материал и методы

**Антибиотики, бактериальные штаммы и оценка их чувствительности.** Дорипенем был приобретён в Molekula Limited (Darlington, Великобритания), левофлоксацин — в Tokyo Chemical Industry Co. Limited (Boereveldseweg, Бельгия). В работе был использован коллекционный штамм *Paeruginosa* ATCC 9027. Значения  $МПК$  антибиотиков устанавливали методом двукратных серийных разведений в бульоне Мюллера-Хинтона (МХБ) [20], обогащённого ионами  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$ , с использованием 24-часовых культур с исходной концентрацией клеток —  $5 \times 10^5$  КОЕ/мл. Значения  $МПК$  дорипенема и левоф-

локсацина для *Paeruginosa* ATCC 9027 составили 0,25 и 0,5 мг/л, соответственно.

**Определение МПК<sub>М</sub>.** Значения МПК<sub>М</sub> дорипенема и левофлоксацина по отдельности и в комбинации определяли по описанной ранее методике [2]. МПК<sub>М</sub> антибиотиков в комбинации определяли при соотношении концентраций дорипенема и левофлоксацина, равном 1:1. Это соответствует отношению терапевтических значений ПФК<sub>24</sub> дорипенема (~100 мкг×ч/мл [21]) и левофлоксацина (~100 мкг×ч/мл [22]), моделируемых в фармакодинамических экспериментах.

**Моделируемые фармакокинетические профили.** Моноэкспоненциальное снижение концентрации дорипенема и левофлоксацина в экспериментах как с моно-, так и с комбинированной терапией антибиотиками, моделировали с периодами полувыведения, установленными в клинических исследованиях (1,2 ч для дорипенема [21] и 7,7 ч для левофлоксацина [23]), соответственно. Антибиотики вводили в течение 5 дней: дорипенем — 3 раза в сутки в виде 1-часовой инфузии с интервалом в 8 ч, левофлоксацин — в виде 1-часовой инфузии 1 раз в сутки с интервалом в 24 ч. Моделируемые значения ПФК<sub>24</sub> для обоих антибиотиков соответствовали их терапевтическим значениям, достигаемым у человека при применении дорипенема в дозе 500 мг 3 раза в сутки и левофлоксацина в дозе 750 мг 1 раз в сутки, и составляли ~100 мкг×ч/мл, соответственно. Все эксперименты проводились в двух или более повторностях.

**Динамическая система *in vitro*.** Для изучения антимикробного эффекта монотерапии дорипенемом и левофлоксацином использовали динамическую систему *in vitro* с диализными ячейками, описанную ранее [24]. Вкратце, она представляет собой систему из трёх камер, камера №1 содержит свежий бульон Мюллера–Хинтона (МХБ) и соединена с центральной камерой (№2). Центральная камера наполнена свежим МХБ, в ней воспроизводится фармакокинетический профиль изучаемого препарата путём его дозирования и контролируемой элиминации за счёт поступления свежей питательной среды из камеры №1. Контролируемое разбавление раствора антибиотика в камере №2 обеспечивает моноэкспоненциальное снижение его концентрации с заданным периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ). Для сохранения объёма центральной камеры на постоянном уровне, излишки МХБ откачиваются при помощи перистальтического насоса с той же скоростью. Центральная камера также соединена с диализной ячейкой (периферическая камера №3), которая содержит бактериальные клетки. При помощи перистальтических насосов под контролем компьютеризированной системы, МХБ, содержащий антибиотик, циркулирует между центральной и периферической камерами, обеспечивая постоянное

перемешивание среды между ними. Благодаря этому фармакокинетический профиль антибиотика, воспроизводимый в центральной камере, полностью повторяется в периферической. Поскольку дорипенем и левофлоксацин характеризуются разными периодами полувыведения, при моделировании комбинированных режимов их дозирования использовался принцип суперпозиции потоков [25]. К системе присоединяли дополнительную камеру, заполненную свежим МХБ, концентрация левофлоксацина в этой камере была такой же, как в центральной. Свежий МХБ подавался в дополнительную камеру и раствор МХБ с антибиотиком выводился из этой камеры и поступал в центральную со скоростью, необходимой для компенсации слишком быстрого вымывания левофлоксацина.

Перед началом опыта динамическую систему заполняли свежим МХБ, периферическую камеру термостатировали при 37°C. В периферическую камеру вносили 18-часовую бактериальную культуру для получения клеток в концентрации, равной  $10^5$  КОЕ/мл. Через 5–6 ч, когда концентрация клеток достигала  $10^8$  КОЕ/мл, начинали введение антибиотиков.

Введение антибиотиков, а также отбор биопроб из периферической камеры проводили при помощи компьютеризированной системы. На протяжении эксперимента ежедневно из центральной камеры отбирали пробы объёмом 1 мл, из которых производили высеив образцов по 100 мкл на чашки, содержащие агар Мюллера–Хинтона без антибиотика или с антибиотиком в концентрации, равной 2МПК. При необходимости перед посевом на чашки с МХА пробы разводили стерильной дистиллированной водой, но как минимум в 10 раз, чтобы избежать искажения результатов из-за возможного влияния на жизнеспособность бактериальных клеток остаточных концентраций антибиотиков в пробах. Нижний предел определения составлял  $2 \times 10^3$  КОЕ/мл. При посеве проб на чашки с МХА, содержащим антибиотик, предел определения составлял 10 КОЕ/мл.

## Результаты и обсуждение

**Определение МПК<sub>М</sub>.** Значения МПК<sub>М</sub> дорипенема и левофлоксацина оказались равными (16 мкг/мл). В присутствии друг друга снижение значений их МПК<sub>М</sub> было 4-кратным (с 16 до 4 мкг/мл) в каждом случае (рис. 1).

**Антимикробный и антимутантный эффекты антибиотиков, применяемых по отдельности и в комбинации.** Кинетические кривые изменения общей

численности клеток *Paeruginosa* под воздействием дорипенема и левофлоксацина, применяемых по отдельности или в комбинации, показаны на рис. 2. Как видно на рис. 2, при сочетанном применении антибиотиков снижение численности клеток псевдомонад было более выраженным, чем

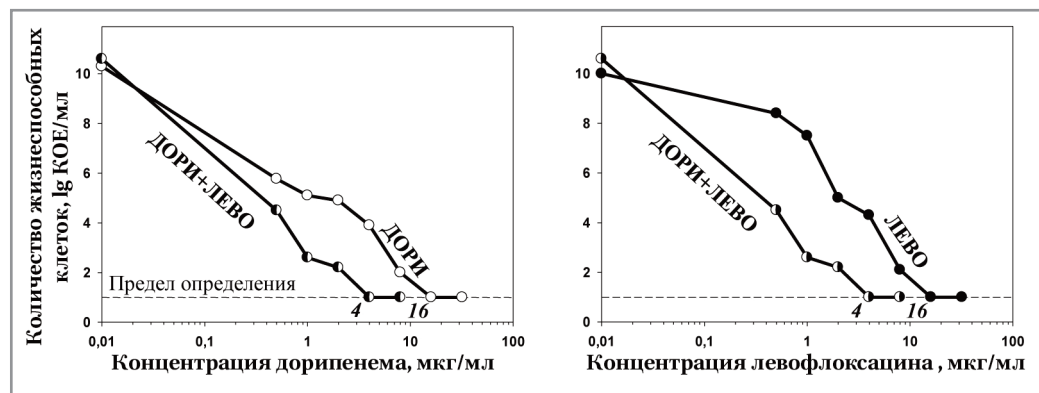
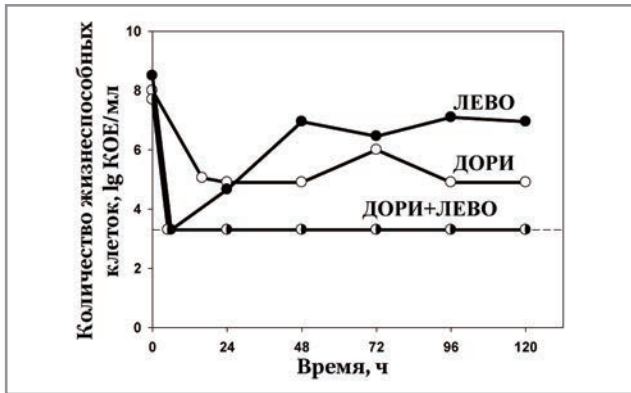


Рис. 1. Определение значений МПК<sub>М</sub> дорипенема (ДОРИ) и левофлоксацина (ЛЕВО) по отдельности и в комбинации в отношении *Paeruginosa* ATCC 9027.

Fig. 1. Determination of MPC values of doripenem (ДОРИ) and levofloxacin (ЛЕВО) separately and in combination against *Paeruginosa* ATCC 9027.



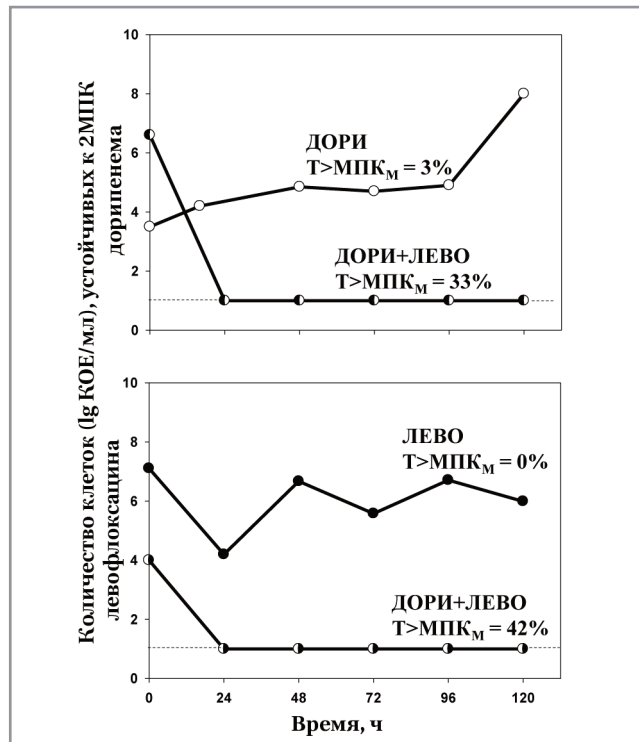
**Рис. 2.** Кинетические кривые изменения численности клеток *Paeruginosa* ATCC 9027 под воздействием дорипенема (ДОРИ) и левофлоксацина (ЛЕВО) при их применении по отдельности и в комбинации. Пунктирной линией обозначен предел обнаружения.

**Fig. 2.** Time courses of *Paeruginosa* exposed to doripenem (ДОРИ) or levofloxacin (ЛЕВО) alone or in combination. Dotted line indicate the limit of detection.

на фоне монотерапии антибиотиками, и за первые сутки концентрация клеток достигала предела определения, оставаясь на этом уровне до конца наблюдения. При воздействии же дорипенема или левофлоксацина полной гибели клеток *Paeruginosa* в системе не наблюдалось.

Аналогично действию на общую популяцию *Paeruginosa* ATCC 9027, эффект комбинации дорипенема и левофлоксацина на резистентные субпопуляции псевдомонад был выражен сильнее, чем таковой при применении этих антибиотиков по отдельности (рис. 3). Как видно на рис. 3, селекция дорипенемо- и левофлоксацинорезистентных клеток, наблюдаемая при монотерапии препаратами, полностью подавлялась при совместном применении антибиотиков. Это согласуется с соответствующими значениями параметра  $T > \text{МПК}_M$  (время, в течение которого моделируемая концентрация антибиотика превышает уровень  $\text{МПК}_M$ ), установленными для этих режимов. Так, если при введении дорипенема или левофлоксацина по отдельности расчётные значения  $T > \text{МПК}_M$  были близки к 0%, то в экспериментах с комбинацией антибиотиков значения  $T > \text{МПК}_M$  для обоих препаратов составляли 33–42%.

Наблюдаемое усиление антимикробного и антимутантного эффектов комбинации дорипенема и левофлоксацина по сравнению с монотерапией свидетельствует о перспективности применения данной комбинации при лечении инфекций, вызванных псевдомонадами. Особенно важным представляется усиление антимутантной эффективности комбинации антибиотиков, поскольку на фоне монотерапии резистентность у *Paeruginosa* разви-



**Рис. 3.** Кинетические кривые изменения численности клеток *Paeruginosa* ATCC 9027, устойчивых к 2МПК дорипенема (ДОРИ) и левофлоксацина (ЛЕВО).

**Примечание.** Пунктирной линией обозначен предел обнаружения.

**Fig. 3.** Time courses of *Paeruginosa* resistant to 2x MIC of doripenem (ДОРИ) or levofloxacin (ЛЕВО).

**Note.** Dotted line indicate the limit of detection.

валась к обоим препаратам. Отмеченная высокая эффективность комбинации дорипенем/левофлоксацин в отношении резистентных субпопуляций псевдомонад происходила на фоне изменений значений  $\text{МПК}_M$  и, соответственно, значений  $T > \text{МПК}_M$  этих препаратов в присутствии друг друга. Так, поскольку концентрации дорипенема и левофлоксацина при их применении по отдельности почти все время были ниже  $\text{МПК}_M$  (соответствующие значения  $T > \text{МПК}_M$  были близки к 0%), численность резистентных псевдомонад к концу наблюдения оставалась на высоком уровне или возрастала (см. рис. 3). При применении антибиотиков в комбинации, соответствующие значения  $T > \text{МПК}_M$  возрастали до 30–40%, что сопровождалось полным подавлением роста устойчивых клеток микроорганизма. Подобные зависимости между антимутантной эффективностью моделируемых режимов моно- и комбинированной терапии и значениями  $T > \text{МПК}_M$  были обнаружены в аналогичных исследованиях со *Staphylococcus aureus* [2–5]. Например, рост резистентности стафилококков к линезолиду полностью подавлялся, а



к рифампицину — сдерживался на фоне более высоких значений  $T > \text{МПК}_M$  антибиотиков, применяемых в комбинации (для линезолида 72–100%, для рифампицина 42–54%), в то время как при монотерапии этими антибиотиками численность линезолидо- и рифампицинорезистентных клеток стафилококка в эксперименте пролиферировала (при этом значение  $T > \text{МПК}_M$  для линезолида не превышало 44%, а для рифампицина было равно 0%) [2]. Подобные зависимости наблюдались и в экспериментах с комбинациями линезолид/гентамицин, линезолид/даптомицин и даптомицин/рифампицин [3–5].

## Заключение

Описанные в настоящей работе зависимости между ростом резистентностью *Paeruginosa* к дорипенему и левофлоксацину и соответствующими значениями  $T > \text{МПК}_M$  подтверждают применимость фармакокинетически обоснованного под-

хода к определению значений  $\text{МПК}_M$  антибиотиков при их применении в комбинации в отношении грамотрицательных бактерий. Указанный подход позволяет «предсказывать» вероятность развития или подавления антибиотикорезистентности как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий при применении комбинированной терапии и может быть использован для оценки целесообразности применения тех или иных антибиотиков в комбинации. Вместе с тем, поскольку применимость указанного подхода была подтверждена на примере только одного штамма *Paeruginosa* — представителя грамотрицательных бактерий, необходимы дополнительные исследования с другими штаммами псевдомонад и другими видами грамотрицательных бактерий.

**Источник финансирования.** Исследование проведено благодаря финансовой поддержке Российского научного фонда (грант РНФ, соглашение №18-15-00433).

## Литература/References

1. World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
2. Алиева К.Н., Голикова М.В., Портной Ю.А., Фирсов А.А. Комбинированная терапия как путь к предотвращению антибиотикорезистентности бактерий: линезолид–даптомицин против *Staphylococcus aureus*. Антибиотики и химиотер. 2019; 64 (9–10): 8–13. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10050. [Aliyeva K.N., Golikova M.V., Portnoj Yu.A., Firsov A.A. Kombinirovannaya terapiya kak put' k predotvrashcheniyu antibiotikorezistentnosti bakterij: linezolid-daptomitsin protiv *Staphylococcus aureus*. Antibiotiki i Khimioter. 2019; 64 (9–10): 8–13. doi: 10.24411/0235-2990-2019-10050. (in Russian)]
3. Golikova M.V., Strukova E.N., Portnoj Y.A., Dovzhenko S.A., Kobrin M.B., Zinner S.H. et al. Pharmacokinetically-based prediction of the effects of antibiotic combinations on resistant *Staphylococcus aureus* mutants: in vitro model studies with linezolid and rifampicin. J Chemother. 2017; 29 (4): 267–273. doi: 10.1080/1120009X.2016.1245174.
4. Golikova M.V., Strukova E.N., Portnoj Y.A., Dovzhenko S.A., Kobrin M.B., Zinner S.H. et al. A novel parameter to predict the effects of antibiotic combinations on the development of *Staphylococcus aureus* resistance: in vitro model studies at subtherapeutic daptomycin and rifampicin exposures. J Chemother. 2019; 31 (6): 320–328. doi: 10.1080/1120009X.2019.1640924.
5. Zinner S.H., Golikova M.V., Strukova E.N., Portnoj Y.A., Firsov A.A. Predicting antibiotic combination effects on the selection of resistant *Staphylococcus aureus*: in vitro model studies with linezolid and gentamicin. Int J Antimicrob Agents. 2018; 52 (6): 854–860. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.005.
6. Pachori P., Gopalwal R., Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit: a critical review. Genes Dis. 2019; 6 (2): 109–119. doi: 10.1016/j.gendis.2019.04.001.
7. Rossolini G.M., Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Microbiol Infect. 2005; 11 (Suppl 4): 17–32. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01161.x.
8. Bretonnière C., Jacqueline C., Caillon J., Guitton C., Le Mabeque V., Miégevill A.F. et al. Efficacy of doripenem in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* experimental pneumonia versus imipenem and meropenem. J Antimicrob Chemother. 2010; 65 (11): 2423–2427. doi: 10.1093/jac/dkq334.
9. Hsaiky L., Murray K.P., Kokoska L., Desai N., Cha R. Standard versus prolonged doripenem infusion for treatment of gram-negative infections. Ann Pharmacother. 2013; 47 (7–8): 999–1006. doi: 10.1345/aph.1S032.
10. Castanheira M., Jones R.N., Livermore D.M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009; 63 (4): 426–433. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.01.026.
11. Sahm D. In vitro activity of doripenem. Clinical Infectious Diseases. 2009; 49 (S1): S11–S16. <https://doi.org/10.1086/599811>.
12. Grillon A., Schramm F., Kleinberg M., Jehl F. Comparative activity of ciprofloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia* assessed by minimum inhibitory concentrations and time-kill studies. PLoS One. 2016; 11: e0156690. doi: 10.1371/journal.pone.0156690.
13. Mushatq S., Ge Y., Livermore D.M. Doripenem versus *Pseudomonas aeruginosa* in vitro: activity against characterized isolates, mutants, and transconjugants and resistance selection potential. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48 (8): 3086–3092. doi: 10.1128/AAC.48.8.3086-3092.2004. Erratum in: Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 (7): 3078.
14. Odenholt I., Löwdin E., Cars O. Bactericidal effects of levofloxacin in comparison with those of ciprofloxacin and sparflaxacin. Clin Microbiol Infect. 1998; 4: 264–270. doi: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00054.x.
15. Gasink L.B., Fishman N.O., Weiner M.G., Nachamkin I., Bilker W.B., Lautenbach E. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. Am J Med. 2006; 119: 526.e19–25. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.11.029.
16. Kaye K.S., Kanafani Z.A., Dodds A.E., Engemann J.J., Weber S.G., Carmeli Y. Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50 (6): 2192–2196. doi: 10.1128/AAC.00060-06.
17. Lee Y.J., Liu H.Y., Lin Y.C., Sun K.L., Chun C.L., Hsueh P.R. Fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use. Int J Antimicrob Agents. 2010; 35 (3): 261–264. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.007.
18. Luyt C.E., Aubry A., Lu Q., Micaelo M., Bréchet N., Brossier F. et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58 (3): 1372–1380. doi: 10.1128/AAC.02109-13.
19. Oda K., Kamohara H., Katanoda T., Hashiguchi Y., Iwamura K., Nosaka K. et al. Continuous high-dose infusion of doripenem in a pneumonia patient infected by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: a case report. J Pharm Health Care Sci. 2019; 5: 15. doi: 10.1186/s40780-019-0144-4.
20. Clinical and Laboratory Standards Institute M07-A10. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard – tenth edition CLSI, Wayne, PA, USA (2015).
21. Cirillo I., Vaccaro N., Turner K., Solanki B., Natarajan J., Redman R. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of doripenem after 0.5-, 1-, and 4-hour infusions in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2009; 49 (7): 798–806. doi: 10.1177/0091270009337012.
22. Chien S.C., Wong F.A., Fowler C.L., Callery D'Amico S.V., Williams R.R., Nayak R. et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacoki-

- netics of multiple oral once-daily 750-milligram and 1-gram doses of levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42 (4): 885–888. doi: 10.1128/AAC.42.4.885.
23. *Fish D.N., Chow A.T.* The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet.* 1997; 32 (2): 101–119. doi: 10.2165/00003088-199732020-00002.
  24. *Blaser J., Stone B.B., Zinner S.H.* Two compartment kinetic model with multiple artificial capillary units. *J Antimicrob Chemother.* 1985; 15 (Suppl A): 131–137.
  25. *Blaser J.* *In-vitro* model for simultaneous simulation of the serum kinetics of two drugs with different half-lives. *J Antimicrob Chemother.* 1985; 15 (Suppl A): 125–130. doi: 10.1093/jac/15.suppl\_a.125.

## Информация об авторах

*Голикова Мария Владимировна* — к. б. н., с. н. с., заведующая лабораторией фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

*Струкова Елена Николаевна* — к. б. н., с. н. с., лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

*Алиева Камилла Натиговна* — м. н. с., лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

*Филимонова Алла Вячеславовна* — м. н. с., лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

*Портной Юрий Абрамович* — с. н. с., лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

*Фирсов Александр Алексеевич* — д. б. н., профессор, чл.-корр. РАН, лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Российская Федерация

## About the authors

*Maria V. Golikova* — Ph. D. in biology, Senior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

*Elena N. Strukova* — Ph. D. in biology, Senior Scientist, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

*Kamilla N. Alieva* — Junior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

*Alla V. Filimonova* — Junior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

*Yuri A. Portnoy* — Senior Researcher, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

*Alexander A. Firsov* — D. Sc. in biology, Professor, Corresponding Member the Russian Academy of Sciences, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia