

ДОРИПЕНЕМ В ПРАКТИКЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Самсон Алла Алексеевна¹, Кузьмин Юрий Владимирович²

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»¹

Кафедра военно-полевой хирургии военно-медицинского факультета в УО «Белорусский
государственный медицинский университет»²

Вопросы антибактериальной терапии жизнеугрожающих инфекций остаются серьезной проблемой современной медицины, несмотря на существенный прогресс в реаниматологии, хирургии и фармацевтической промышленности. Это прежде всего обусловлено возрастающей резистентностью возбудителей заболеваний как в стационарах, так и в амбулаторных условиях. Дорипенем – карбапенемный антибиотик, характеризующийся широким спектром антибактериальной активности в отношении полирезистентных грамположительных, грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов. На настоящий момент была продемонстрирована его высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость и безопасность в практике лечения тяжелых осложненных инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекций, инфекций мочевыделительной системы, а также нозокомиальной, в том числе вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции, инфекции мочевыделительной системы, нозокомиальные инфекции, нозокомиальная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония.

DORIPENEM IN ANTIBACTERIAL THERAPY OF PATIENTS WITH LIFE- THREATING INFECTIONS

Alla Alekseevna Samson¹, Yuri Vladimirovich Kuzmin²

State Institution "Republican Scientific and Practical Center" Cardiology"¹

Department of Military Field Surgery, Military Medical Faculty, Educational Establishment
“Belarusian State Medical University”²

The issues of antibiotic therapy of life-threatening infections remain a serious problem of modern medicine, despite significant progress in resuscitation, surgery and the pharmaceutical industry. This is primarily due to the increasing resistance of pathogens both in hospitals and on an outpatient

basis. Doripenem is a carbapenemic antibiotic characterized by a wide spectrum of antibacterial activity against multiresistant gram-positive, gram-negative aerobic and anaerobic microorganisms. At present, it has demonstrated its high clinical efficacy, good tolerance and safety in treating severe complicated infections of the skin and soft tissues, intra-abdominal infections, urinary tract infections, nosocomial as well as ventilator-associated pneumonia.

Key words: antibiotic therapy, skin and soft tissue infections, intra-abdominal infections, urinary tract infections, nosocomial infections, nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia.

Достижения современной медицины в области хирургии, кардиологии, трансплантологии, онкологии, реаниматологии стали причинами агрессивной антибактериальной терапии (АБТ) и увеличения контингента пациентов групп высокого риска по развитию тяжелых жизнеугрожающих, в том числе и нозокомиальных инфекций. Клинически такие инфекции могут проявляться очень разнообразно, поражая кожу, мягкие ткани, верхние и нижние дыхательные, мочевыводящие пути, костную и соединительную ткани. Применение антибиотиков (АБ) у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями преследует цель: санация ведущего инфекционного очага и/или нозокомиальной инфекции. Эффективность АБТ может существенно влиять на течение и исход заболевания и является одним из главных компонентов лечения пациентов в отделениях реанимации.

Все чаще регистрируются инфекции, вызванные микроорганизмами с множественной резистентностью, приводящие к сепсису. В таких ситуациях выбор АБТ является достаточно сложной задачей. Это связано с многообразием клинической картины заболевания, не позволяющей с высокой степенью вероятности предположить этиологию заболевания. Основной тенденцией эмпирического выбора препаратов у таких пациентов является применение антимикробных лекарственных средств с ультрашироким антибактериальным спектром (карбапенемы) [1].

Карбапенемы относятся к группе бета-лактамовых антибиотиков, поэтому их характеризует низкая токсичность и благоприятный фармакокинетический профиль. Карбапенемы сочетают в себе широкий спектр антибактериальной активности, быстрый бактерицидный эффект, относительно низкий, в сравнении с другими классами АБ, потенциал селекции резистентных штаммов [2].

В Республике Беларусь зарегистрированы эртапенем, имипенем, меропенем, дорипенем.

Имипенем был первым активным карбапенемом, появившимся на фармацевтическом рынке. Он является амидиновым производным тиенамицина (первого синтезированного карбапенема), но в 5 – 10 раз более стабильным, чем исходное соединение. Для предотвращения быстрого распада под действием почечной дегидропептидазы-1 имипенем комбинируют с циластатином (ингибитром этого фермента) [3]. Имипенем и циластатин в лекарственном средстве комбинируются в соотношении 1:1. Так как циластатин не обладает собственной антибактериальной активностью, то расчет дозы производится по имипенему. Другие карбапенемы (меропенем, эртапенем, дорипенем) устойчивы к действию дегидропептидазы-1 из-за наличия 1-β-метильного компонента в карбапенемном ядре [4-6].

По спектру антибактериальной активности эртапенем отличается от других представителей класса. Он не работает против неферментирующих бактерий, поэтому в клинической практике его используют для лечения тяжелых внебольничных инфекций. На сегодняшний день меропенем и имипенем достаточно известны практическим врачам и широко используются для лечения пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, так как имеют широкий спектр антибактериальной активности *in vitro*, включающий большинство грамположительных, грамотрицательных аэробов и анаэробов, за исключением метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Stenotrophomonas maltophilia* и большинства штаммов *Enterococcus faecium*.

Дорипенем стал известен врачам позже других карбапенемов. Отличает дорипенем высокая активность по отношению к микробам, обладающим множественной устойчивостью к другим АБ, в частности грамотрицательных бактерий, продуцирующих β-лактамазы. Минимальные подавляющие концентрации дорипенема в отношении 90% штаммов этих микроорганизмов (МПК₉₀) обычно не превышают 1 мг/л [7, 8].

Дорипенем отличает широкий спектр антимикробной активности: грамположительные и грамотрицательные, аэробные и анаэробные бактерии, в том числе неферментирующие (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), метициллиночувствительные стафилококки, стрептококки (в том числе и пенициллинорезистентные пневмококки), микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*. Большое практическое значение имеет высокая активность дорипенема в отношении микроорганизмов, обладающих множественной устойчивостью в другим АБ и особенно грамотрицательных бактерий, продуцирующих β-лактамазы. Среди всех карбапенемов дорипенем является наиболее активным против пенициллинорезистентных стрептококков [8-11].

При проведении сравнительного исследования *in vitro* показателей гидролиза дорипенема, имипенема, меропенема установлено, что дорипенем проявляет более высокую активность по отношению к микроорганизмам, продуцирующим бета-лактамазы расширенного спектра и β -лактамазы класса AmpC, чем имипенем и меропенем [8].

Как и другие представители класса карбапенемов дорипенем не активен в отношении штаммов метициллинорезистентных стафилококков, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, «атипичных» и коринебактерий [7].

Активность дорипенема *in vitro* в отношении грамположительных бактерий примерно равно активности имипенема и превышает активность меропенема. По активности против грамотрицательных микроорганизмов дорипенем эквивалентен меропенему и превышает имипенем и эртапенем [12-14].

Дорипенем обладает бактерицидным действием. Эффективность АБ зависит от времени поддержания его концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении возбудителя, т.е. $T > \text{МПК}$. Максимальная клиническая эффективность дорипенема обеспечивается при его концентрации выше МПК возбудителя в течение $\geq 40\%$ интервала дозирования [15]. С целью изучения особенностей фармакодинамики при проведении клинических исследований дорипенем назначали в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа, для лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии – в виде пролонгированной четырехчасовой инфузии. Такой выбор был обусловлен тем, что на основе математического моделирования предположили, что увеличение времени инфузии позволит оптимизировать фармакодинамические характеристики АБ [16].

По результатам проведенных исследований в настоящий момент в рутинной практике для лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией при наличии риска инфицирования менее чувствительными микроорганизмами рекомендуется вводить дорипенем в виде пролонгированной инфузии в течение 4 часов, в других клинических ситуациях – в течение 1 часа [17].

Как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* дорипенем обладает выраженным постантибиотическим эффектом в отношении штаммов *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [18]. *In vitro* был показан синергизм дорипенема в гликопептидными антибиотиками (ванкомицин, тейкопланин) в отношении штаммов метициллинорезистентных стафилококков [19]. Это делает его жизненно необходимым при лечении инфекционных эндокардитов, особенно протезов клапана. *In vitro* с целью изучения лекарственного взаимодействия

исследованы потенциальные взаимодействия дорипенема с другими антимикробными лекарственными средствами (даптомицин, линезолид, амикацин, левофлоксацин, ко-тримоксазол). Незначительно выраженный антагонизм с дорипенемом был выявлен у ко-тримоксазола в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, в остальных ситуациях – незначительный синергизм или аддитивное действие, что позволяет назначать дорипенем в составе комбинированной АБТ [20].

Фармакокинетические параметры дорипенема изучали при внутривенном введении лекарственного средства в дозах от 125 мг до 1000 мг. Установлено, что фармакокинетика дорипенема подобна меропенему и имипенему. Так периоды полувыведения у дорипенема, имипенема и меропенема у пациентов с нормальной функцией почек составляют 1 час [21-23].

Дорипенем отличается от имипенема низкой степенью связывания с белками крови. Так, если имипенем в плазме крови находится в связанном с белками состоянии в 20%, то дорипенем – только в 8%. Учитывая низкую степень связывания дорипенема с белками плазмы, концентрация белка в крови пациента не оказывает значимого влияния на его антимикробную активность [24]. Этот факт особенно важно помнить при выборе антибиотика из группы карбапенемов при лечении пациентов в послеоперационном периоде.

Около 70% введенной дозы дорипенема выводится мочой в неизменном виде, около 15% – в виде неактивного метаболита, менее 1% – через кишечник. Дорипенем выводится из организма преимущественно почками в неизменённом виде: путем клубочковой фильтрации и путем активной канальцевой секреции. Поэтому у пациентов с почечной недостаточностью клиренс АБ будет снижен и это приводит к увеличению периода полувыведения [21]. Таким образом назначение дорипенема у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) требует коррекции дозы в зависимости от степени повреждения почек.

Фармакокинетика дорипенема у пациентов с патологией печени изучена недостаточно.

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы дорипенема требуется только при нарушении функции почек.

Дорипенем не влияет на ферменты системы цитохрома P₄₅₀ и не подвергается метаболизму ферментными системами печени. Поэтому его можно безопасно назначать совместно с ингибиторами или индукторами печеночных ферментов и лекарственными средствами, метаболизируемыми микросомальными ферментами печени [25].

На настоящий момент в мире накоплен достаточный опыт применения дорипенема в клинической практике [26-28]. Рекомендуемый режим дозирования антибиотика для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, осложненных интраабдоминальных инфекций, осложненных инфекций мочевыделительной системы, включая пиелонефрит у пациентов с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина >50 мл/мин) составляет 500 мг каждые 8 часов. Инфузию проводят в течение 1 часа. При внутрибольничных пневмониях, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких, при инфекциях, вызванных неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) возможно увеличение дозы дорипенема до 1000 мг каждые 8 часов.

По сравнению с другими карбапенемами дорипенем отличается большей стабильностью при комнатной температуре после разведения в 0,9% растворе хлорида натрия. Разведенные растворы дорипенема стабильны в течение 8 часов, имипенема/циластатина и меропенема – 4 часов, эртапенема – 6 часов [32-34]. Стабильность в течение длительного времени позволяет вводить дорипенем путем пролонгированной инфузии, которая обеспечивает целый ряд фармакодинамических преимуществ при терапии тяжелых инфекций, вызванных возбудителями со сниженной чувствительностью. Так при внутрибольничных пневмониях, включая пневмонию, связанную с искусственной вентиляцией легких, при инфекциях, вызванных неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) инфузию дорипенема рекомендуют проводить в течение четырех часов [17].

Пациентам с нарушенной функцией почек рекомендуется коррекция режима дозирования: при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин назначают по 250 мг каждые 8 часов, при 11-29 мл/мин – по 250 мг каждые 12 часов.

Одной из причин отсутствия должного клинического эффекта АБТ может быть неправильный режим дозирования АБ, особенно у пациентов с ожирением. В исследовании Kays M.B. (2014 год) проводилось изучение фармакокинетических и фармакодинамических параметров дорипенема у госпитализированных пациентов с ожирением. В результате исследования установлено, что фармакокинетические параметры дорипенема значительно отличаются от показателей, полученных у пациентов с нормальной массой тела [35]. Результаты другого исследования продемонстрировали более высокие значения клиренса дорипенема у пациентов с ожирением в критическом состоянии, госпитализированных с нозокомиальной пневмонией. В этом исследовании было отмечено, что введение лекарственного средства методом продлённой инфузии позволяет нивелировать изменение

фармакокинетических параметров у таких пациентов [36]. В исследовании Chung Е.К. и соавт. (2017 год) изучалась популяционная фармакокинетика дорипенема у госпитализированных пациентов с ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²). Оказалось, что, несмотря на изменение фармакокинетических параметров у пациентов с ожирением (в частности, клиренса дорипенема), использование дозы 0,5 г, вводимой в течение 1 ч каждые 8 часов, обеспечивает достижение целевого соотношения Т>МПК 40%. Но следует обратить внимание, что этот вывод касается исключительно чувствительных микроорганизмов [37]. Таким образом, установленные факты изменения фармакокинетических параметров дорипенема у пациентов с ожирением могут привести к недостаточной эффективности стандартных доз, поэтому у лиц с ожирением требуется применение более высоких доз лекарственного средства [38]. Продлённая инфузия дорипенема в данной ситуации может повысить вероятность достижения целевых фармакодинамических параметров [36]. Поэтому учитывая имеющуюся в наши дни в стационарах неблагоприятную ситуацию с резистентностью нозокомиальных грамотрицательных возбудителей семейства Enterobacteriaceae и неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), при назначении дорипенема пациентам с ожирением для повышения эффективности следует назначать высокие дозы АБ методом продлённой инфузии.

Накопленный клинический опыт применения дорипенема показал его благоприятный профиль безопасности. Из нежелательных явлений чаще всего отмечают тошноту, диарею, флебиты, головную боль, реже – повышение печеночных ферментов, сыпь, кожный зуд, грибковые инфекции, судороги [24, 29-31].

Дорипенем появился на фармацевтическом рынке позже других «больничных» карбапенемов и на сегодняшний день, в эпоху нарастающей мультирезистентности, незаслуженно мало обращает на себя внимание практических врачей. Объяснений этому может быть несколько. Оригинальный препарат был зарегистрирован в нашей стране в тот момент, когда стали появляться более дешевые генерики карбапенемов (меропенема и имипенема). Дорипенем в тот момент находился под патентной защитой, что не позволило другим производителям воспроизвести его более дешевый генерик, и использование оригинального лекарственного средства находилось под тяжелым гнетом финансовых проблем. Более того бактериологические лаборатории не смогли обеспечить широкое рутинное определение чувствительности микроорганизмов, выделенных из биологического материала к дорипенему. Все это в совокупности не позволили в полной мере поверить практическим врачам в силу дорипенема.

Известно, что раннее применение адекватной антибактериальной терапии, до получения результатов бактериологического исследования, играет решающее значение в улучшении результатов лечения пациентов с жизнеугрожающими инфекциями. Ожидание результатов бактериологического исследования и мотивированная этим отсрочка назначения адекватной терапии связаны с высоким риском летального исхода, поэтому карбапенемы занимают ведущее место среди антибактериальных препаратов у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями. Дорипенем в данной ситуации соответствует требованиям, предъявляемым к антибиотику в данной ситуации: спектр антимикробного действия достаточный для того, чтобы адекватно подавлять все возможные возбудители. Клинический опыт применения дорипенема показал его высокую клиническую и микробиологическую эффективность, безопасность применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 2015; 274: 8: 639-644.
2. Галкин Д.В. Карбапенемы через 20 лет после открытия: современные микробиологические и клинические аспекты. Клин микробиол антимикроб химиотер 2007; 9 (2): 1335-52.
3. Gruss E., Tomas J.F., Bernis C., Rodriguez F., et al Nephroprotective effect of cilastatin in allogeneic bone marrow transplantation. Results from a retrospective analysis. Bone Marrow Transplant 1996; 18: 761-5.
4. Norrby S.R. Carbapenems. Med Clin North Am 1995; 79: 7G45-59.
5. Tsuji M., Ishii Y., Ohno A., et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 94-9.
6. Zhanel G.G., Johanson C., Embil J.M., et al. Ertapenem: review of a new carbapenem. Expert Rev Anti Infect Ther 2005; 3: 23-39.
7. Jones R.N., Huyth H.K., Biedenbach D.J. Activities of doripenem against drug-resistant clinical pathogens. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3136-40.
8. Jones R.N., Sader H.S., Fritsche N.R. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 71-4.

9. Traczewski M.M., Brown S.D., In vitro activity of doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* isolates from both cystic fibrosis and non-cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 819-21.
10. Chen Y., Garber E., Zhao Q., et al. In vitro activity of doripenem against multidrug-resistant gram-negative bacilli isolated from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 49: 2510-11.
11. Aranza-Torres M.K., Pillar C.M., Sahn D., Stratified analysis of doripenem activity against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* according to patient location: Inpatients and ICU patients. In Program and Abstracts of 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
12. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thompson K., Rubinstein E., Hoban D.J., et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67 (7): 1027-52.
13. Anderson D.L. Doripenem. *Drugs Today* 2006; 42: 399-404.
14. Brown N.P., Jones M.E., Draghi D.C., Crites E., et al. Profile of doripenem activity against gram-positive pathogens: results of a 2005-2006 surveillance initiative. In Program and Abstracts of 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
15. Kim A., Banevicius M.F., Nicolau D.P. In vivo efficacy of doripenem human-simulated exposures against *Pseudomonas aeruginosa*. In Program and Abstracts of 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
16. Bhavnani S.M., Hammel J.P., Cirincione B.B., Wikler M.A., Ambrose P.G. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analyses to support phase 2 and 3 dosing strategies for doripenem. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3944-47.
17. Инструкция по применению лекарственного средства доренем
https://www.rceth.by/NDfiles/instr/15_11_2419_i.
18. Nishino T., Otsuki M., Izawa M. In vitro and in vivo antibacterial activity of S-4661, a new carbapenem antibiotic. Abstr. F115. In Program and Abstracts of 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.

19. Kobayashi Y., Kizaki M., Mutou A., Synergy with S-4661 and vancomycin and teicoplanin against imipenem-resistant MRSA identified by the PCR method. Abstr. E216. In Program and Abstracts of 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 1997.
20. Mushtaq S., Warner M., Ge Y., Kaniga K., Livermore D.M. In vitro interactions of doripenem with other antibacterial agents. In Program and Abstracts of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2005.
21. Floren L.C., Wikler M.A., Kilfoil T., Ge Y. A phase I open-label controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics (PK) of doripenem (DOR) administered intravenously with renal impairment. In: Program and Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). American Society for Microbiology, Washington D.C., 2004.
22. Trye d., Kilfoil T., Leighton A., Wikler M. Doripenem: A phase I study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics in western healthy volunteer population. In: Program and Abstracts of the 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2003.
23. Floren L.C., Wikler M.A., Kilfoil T., Ge Y. A phase I double-blind, placebo-controlled study to determine the safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of prolonged-infusion regimens of doripenem (DOR) in healthy subjects. In: Program and Abstracts of the 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2004.
24. Doribax. Raritan N.J. Ortho-Meneil Pharmaceutical Inc; 2007.
25. Nakajima Y., Mizobuchi M., Nakamura M., et al. Mechanism of the drug interaction between valproic acid and carbapenem antibiotics in monkeys and rats. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 1383-91.
26. Kirsten Vannice, Eileen Benoiel, Kelly Kauber, et al. Clinical *Klebsiella Pneumoniae* Isolate With Three Carbapenem Resistance Genes Associated With Urology Procedures – King County, Washington, 2018 *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019; 68(30):667-668.

27. Kyle Rizzo, Sam Horwich-Scholefield, Erin Epton Carbapenem and Cephalosporin Resistance Among *Enterobacteriaceae* in Healthcare-Associated Infections, California, USA. *Emerging Infectious Diseases*. 2019;25(7):1389-1393.
28. Walters M.S., Grass J.E., Bulens S.N. et al. Carbapenem-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* at US Emerging Infections Program Sites, 2015. *Emerging Infectious Diseases*. 2019;25(7):1281-1288.
29. Lucasti C., Jasovich A., Umeh O., Jiang J., Kaniga K. Treatment of complicated intra-abdominal infections: doripenem versus meropenem. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29 (suppl 2): S212.
30. Solomkin J., Umeh O., Jiang J., et al. Doripenem versus meropenem with an option for oral step-down therapy in treatment of complicated intra-abdominal infections. In: Program and Abstracts of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); American Society for Microbiology, Washington D.C., 2007.
31. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M., Kaniga K., Friedland I. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumoniae; multicenter, randomized study. *Crit Care med* 2008; 36 (4): 1089-96.
32. Anderson D.L. Doripenem. *Drugs Today* 2006; 42: 399-404.
33. Psathas P.A., Kuzmission A., Ikeda K., Yasuo S. Stability of doripenem for injection (500 mg) in representative infusion fluids and containers. In: Program and Abstracts of 2007 American Society of Health-system Pharmacists summer Meeting; June 24-27, 2007; San Francisco, C.A.
34. Invans [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merk&Co; 2007.
35. Kays M.B., Fleming M.R., Cheatham S.C., et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of doripenem and meropenem in obese patients. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(2): 178-186.
36. Roberts J.A., Lipman J. Optimal doripenem dosing simulations in critically ill nosocomial pneumonia patients with obesity, augmented renal clearance, and decreased bacterial susceptibility. *Crit Care Med*. 2013; 41(2): 489-495.
37. Chung E.K., Fleming M.R., Cheatham S.C., et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Doripenem in Obese, Hospitalized Patients. *Ann Pharmacother*. 2017;51(3): 209-218.

38. 50. Alobaid A.S., Hites M., Lipman J., et al. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(4):259-268.