

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2024-27-10>

УДК 616-082:015.8

СУМІСНА АНТИМІКРОБНА ДІЯ КОЛІСТИНУ З МЕРОПЕНЕМОМ, ФТОРХІНОЛОНАМИ ТА ТОБРАМІЦИНОМ НА ПОЛІРЕЗИСТЕНТНІ ІЗОЛЯТИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA IN VITRO*

Мотика О.І.¹, Мажак К.Д.¹, Кузьмінов Ю.Б.¹, Капустяк К.Є.², Слесарчук О.М.¹, Бончужна М.В.¹¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна²Інститут біології клітини НАН України, Львів, Україна

Анотація. Метою роботи було вивчити дію комбінацій колістину з меропенемом, фторхінолонами та тобраміцином на полірезистентні ізоляти *Pseudomonas aeruginosa* з використанням різних методів дослідження.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 30 полірезистентних ізолятів *P. aeruginosa*. Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) антибіотиків та їхніх комбінацій визначали стандартним методом двократних розведень у бульйоні Мюллера – Хінтона. Активність комбінацій антибіотиків щодо *P. aeruginosa* та тип взаємодії препаратів вивчали методом шахівниці. Для двох ізолятів сумісна дія антибіотиків додатково досліджена за допомогою техніки побудови кривих часу загибелі.

Результати дослідження. Виявлено синергічний тип взаємодії комбінацій колістин+меропенем для 43,3±9,1% ізолятів, колістин+левофлоксацин – для 40,0±8,9% ізолятів, колістин+ципрофлоксацин та колістин+тобраміцин – для 36,7±8,8% та 30,0±8,4% ізолятів відповідно. Щодо решти ізолятів сумісна дія препаратів була адитивною. Випадків антагоністичної взаємодії препаратів не виявлено. Техніка побудови кривих часу загибелі була застосована щодо одного колістин-чутливого та одного колістин-резистентного ізоляту *P. aeruginosa*. Досліджено сумісну дію комбінацій колістин+ципрофлоксацин та колістин+тобраміцин. Для колістин-чутливого ізоляту синергічний тип взаємодії випробуваних антибіотиків підтверджено обома методами. Для колістин-резистентного ізоляту під час використання різних методів дослідження одержано децю відмінні дані. За результатами методу шахівниці дія комбінації антибіотиків була адитивною. Аналіз динаміки кривих загибелі виявив помірну синергічну взаємодію комбінації 0,5 МІК колістину+0,5 МІК тобраміцину.

Висновки. Виявлено синергічну активність *in vitro* комбінацій колістину з меропенемом, фторхінолонами, тобраміцином для 30,0–43,3% полірезистентних ізолятів *P. aeruginosa*. В окремих випадках під час використання різних методів визначення типу сумісної дії антибіотиків у комбінаціях отримано неспівпадаючі результати.

Ключові слова: *Pseudomonas aeruginosa*, колістин, фторхінолони, тобраміцин, синергізм антибіотиків.

Вступ. У структурі чинників, які збільшують частоту смертельних випадків чи інвалідизації пацієнтів хірургічних та реанімаційних відділень, значну частку становлять *P. aeruginosa* з множинною стійкістю до антибіотиків. Антибіотикотерапію таких пацієнтів часто проводять із застосуванням препаратів «останнього резерву», зокрема колістину. Водночас монотерапія поліміксинами інфекцій, викликаних полірезистентними збудниками, часто виявляється неуспішною, навіть у випадках, коли ізоляти були колістин-чутливими під час тестування *in vitro* [4].

Одним зі шляхів підвищення ефективності антибіотикотерапії цієї категорії хворих може бути застосування комбінацій різних препаратів, особливо якщо вони під час сумісного використання проявляють синергічний ефект. Серед найбільш перспективних комбінацій розглядають поєднання колістину з карбапенемами. Однак в опублікованих результатах досліджень спостерігаються розбіжності щодо частоти доведених випадків синергічного типу взаємодії антибіотиків у таких комбінаціях [3; 5]. Повідомляють про помітний синергічний ефект щодо *P. aeruginosa* в комбінації з аміноглікозидами, захищеними цефалоспоринами [7; 8; 10].

У дослідженнях *in vitro* показано ефективність поєднання колістину з іншими антибіотиками як чинника, що перешкоджає плівкоутворенню *P. aeruginosa* та зменшує час ерадикації біоплівки (що підтверджено і для колістин-резистентних ізолятів) [1; 2; 10]. Масив даних щодо синергічної взаємодії антибіотиків щодо *P. aeruginosa* сьогодні постійно оновлюється [6; 7], однак поки що не вдається однозначно вирішити проблему розроблення найбільш ефективних схем комбінованої антибіотикотерапії.

Мета дослідження – вивчити сумісну дію комбінації колістину з меропенемом, фторхінолонами та тобраміцином щодо клінічних полірезистентних ізолятів *P. aeruginosa* з використанням різних методів.

Матеріали та методи. У дослідженні використано 30 ізолятів *Pseudomonas aeruginosa*, виділених із різних зразків клінічного матеріалу (сеча, виділення з хірургічних ран, харкотиння, трахеостом), що поступив із медичних закладів м. Львова за період 2023–2024 рр. У вибірку включали ізоляти, для яких раніше була виявлена резистентність до трьох та більше груп антибактеріальних препаратів. Для контролю якості використано референс-штами *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25922.

Чутливість бактерій до колістину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, тобраміцину та їхніх комбінацій визначали стандартним методом двократних розведень (макрометод) у бульйоні Мюллера – Хінтона (*BioLife*, Італія), величина інокулюму – 5×10^5 колонієутворюючих одиниць (КУО) в мл. Результат оцінювали за величиною мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) згідно з оціночними таблицями Європейського комітету з визначення чутливості до антибіотиків (EUCAST) [9]. МІК₅₀ та МІК₉₀ обраховували методом кумуляції та інтерполяції.

Наявність синергічного ефекту препаратів у комбінаціях колістин+меропенем, колістин+ципрофлоксацин, колістин+левофлоксацин, колістин+тобраміцин для всіх ізолятів *P. aeruginosa* визначали за методом шахівниці (checkerboard method) [3]. Тип взаємодії антибіотиків *in vitro* оцінювали за індексом фракціональних інгібуючих концентрацій (ІФІК), який обраховували за формулою: $\text{ІФІК} = (\text{МІК колістину в комбінації} / \text{МІК колістину}) + (\text{МІК другого антибіотика в комбінації} / \text{МІК другого антибіотика})$. Сумісну дію антибіотиків уважали синергічною, якщо ІФІК становив $\leq 0,5$; адитивною, якщо ІФІК був у межах від $> 0,5$ до < 4 і антагоністичною – при $\text{ІФІК} \geq 4$ [3].

Для двох клінічних ізолятів *P. aeruginosa* (один чутливий до колістину та один резистентний) проведено дослідження взаємодії антибіотиків за допомогою техніки кривих загибелі (time-kill curves technique) [7]. Початкова концентрація бактерій – 10^6 КУО в мл, тривалість дії препаратів та їх комбінацій – 24 год. Упродовж експерименту для визначення динаміки вмісту КУО проводили дозовані висіви з культуральної рідини на триптон-соевий агар (*GrasoBiotech*, Польща) із подальшим підрахунком колоній, що виростили, через 48 год інкубації при 37°C. Визначали дію 1 МІС колістину, 1 МІК ципрофлоксацину, 1 МІК тобраміцину, комбінацій 0,5 МІК колістину+0,5 МІК ципрофлоксацину, 0,5 МІК колістину+0,25 МІК ципрофлоксацину, 0,5 МІК колістину+0,5 МІК тобраміцину, 0,5 МІК колістину+0,25 МІК тобраміцину.

Результати досліджень піддавали статистичній обробці за загальноприйнятими методами з використанням Microsoft Office Excel 2007.

Результати дослідження. Основним критерієм формування досліджуваної вибірки ізолятів *P. aeruginosa* була резистентність до трьох та більше груп препаратів. Усі ізоляти, за даними попередніх досліджень, були стійкими до цефалоспоринів усіх генерацій, аміноглікозидів, тетрациклінів, хлорамфеніколу, 27 із 30 вибраних ізолятів були резистентними до фтохінолонів усіх генерацій, 20 – резистентними до карбапенемів, 16 – до захищених цефалоспоринів; включено два ізоляти, стійкі до колістину.

У ході даної роботи чутливість вибраних ізолятів було визначено за допомогою методу розведень у бульйоні. Інтерпретація одержаних значень МІК за критеріями EUCAST дала змогу

включити більшість вибірки (28 ізолятів) до категорії «чутливі до колістину». Для двох ізолятів підтверджено колістин-резистентність (із МІК 4,0 мг/л та 8,0 мг/л). Активність інших перевірених антибіотиків щодо вибраних ізолятів була невисокою. Значення МІК левофлоксацину та ципрофлоксацину знаходилися у широкому діапазоні значень $< 0,001$ мг/л (табл. 1).

Таблиця 1

Показники чутливості ізолятів *P. aeruginosa* до колістину, фторхінолонів та тобраміцину (n=30) (p <0,01)

Антибіотик	Межі МІК, мг/л	МІК ₅₀ , мг/л	МІК ₉₀ , мг/л	Питома вага нечутливих ізолятів (M±m), %
Колістин	0,5 - 8,0	1,0	2,0	6,7±4,6
Меропенем	1,0 - 128,0	4,0	32,0	66,7±8,6
Левовфлоксацин	0,0005 - 8,0	4,0	8,0	90,0±5,6
Ципрофлоксацин	0,0005 - 16,0	4,0	16,0	90,0±5,6
Тобраміцин	4,0 - >128,0	8,0	>128,0	100,0

Більшість ізолятів (27 з 30) була резистентною до цих антибіотиків. У вибірці була присутня значна частка (10 з 30, 33,3±8,6%) чутливих до меропенему ізолятів; однак при цьому спостерігаються великі значення МІК₅₀ та МІК₉₀ під час аналізу сукупних значень МІК вибірки. Значення МІК меропенему $\geq 16,0$ мг/л зареєстровано у 10 з 30 ізолятів (33,3±8,6% вибірки). До тобраміцину всі ізоляти проявили значну стійкість: більшість (86,7±5,6%) вибірки характеризувалася значеннями МІК $\geq 8,0$ мг/л.

Дія комбінацій колістин+меропенем, колістин+левофлоксацин, колістин+ципрофлоксацин та колістин+тобраміцин щодо 30 вибраних ізолятів була досліджена методом шахівниці. Усі комбінації антибіотиків проявили синергічну дію щодо частини досліджуваних ізолятів (табл. 2).

Для комбінації колістин+меропенем у випадках синергічної взаємодії значення ІФІК становили $<0,2 - 0,5$, для комбінації колістин+левофлоксацин $<0,2$, колістин+ципрофлоксацин $- <0,2$, колістин+тобраміцин $- 0,5$. Чіткого взаємозв'язку між значеннями МІК антибіотиків окремо та ймовірністю прояву синергічного типу дії встановити не вдалося.

Таблиця 2

Активність комбінацій колістину з іншими антибіотиками щодо клінічних ізолятів *P. aeruginosa* (n=30) (p <0,01)

Комбінація препаратів	Питома вага ізолятів (%), щодо яких комбінація діяла (M±m)		
	синергічно	адитивно	антагоністично
Колістин + меропенем	43,3±9,1	56,7±9,1	0
Колістин + левофлоксацин	40,0±8,9	60,0±8,9	0
Колістин + ципрофлоксацин	36,7±8,8	63,3±8,8	0
Колістин + тобраміцин	30,0±8,4	70,0±8,4	0

Для решти ізолятів сумісну дію антибіотиків у комбінаціях слід було охарактеризувати як адитивну (ІФІК < 4). Випадків прояву антагоністичної активності антибіотиків не спостерігали.

В опрацьованій науковій літературі дані щодо проявів синергічної дії комбінацій колістину з іншими препаратами часто суперечливі. Причиною можуть бути як особливості включених у дослідження ізолятів *P. aeruginosa*, так і вибір методу дослідження.

Було вибрано два ізоляти: один чутливий до колістину та один резистентний (з МІК колістину 1,0 та 4,0 мг/л відповідно). Додатково досліджено щодо них дію комбінацій колістин+ципрофлоксацин, колістин+тобраміцин за допомогою техніки побудови кривих часу загибелі. Щодо колістин-чутливого ізоляту *P. aeruginosa* обидві комбінації під час дослі-

дження методом шахівниці показали наявність синергічної дії колістину із ципрофлоксацином та тобраміцином (ІФІК 0,38 та 0,5 відповідно). Результати одержали повне підтвердження під час аналізу динаміки часу загибелі (рис. 1, 2).

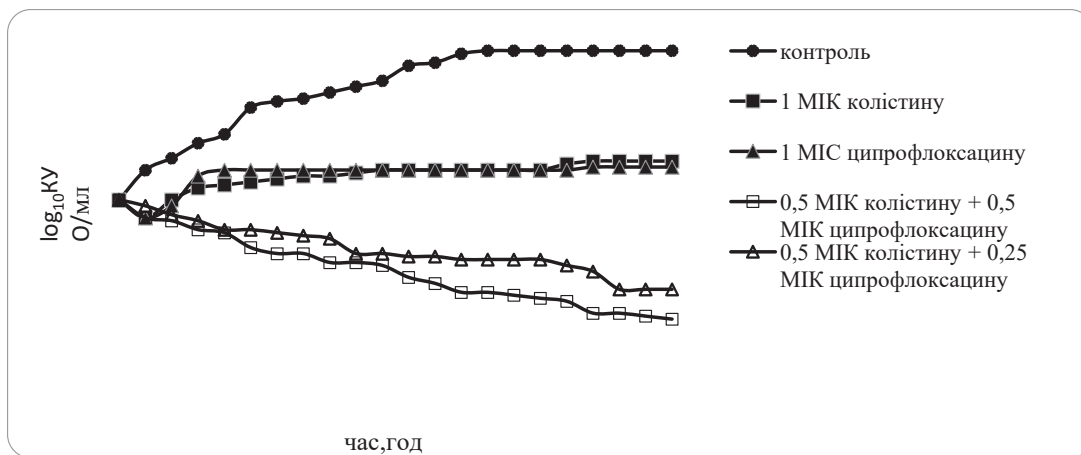


Рис. 1. Криві загибелі чутливого до колістину ізоляту *P. aeruginosa* під впливом колістину, ципрофлоксацину та комбінації цих антибіотиків

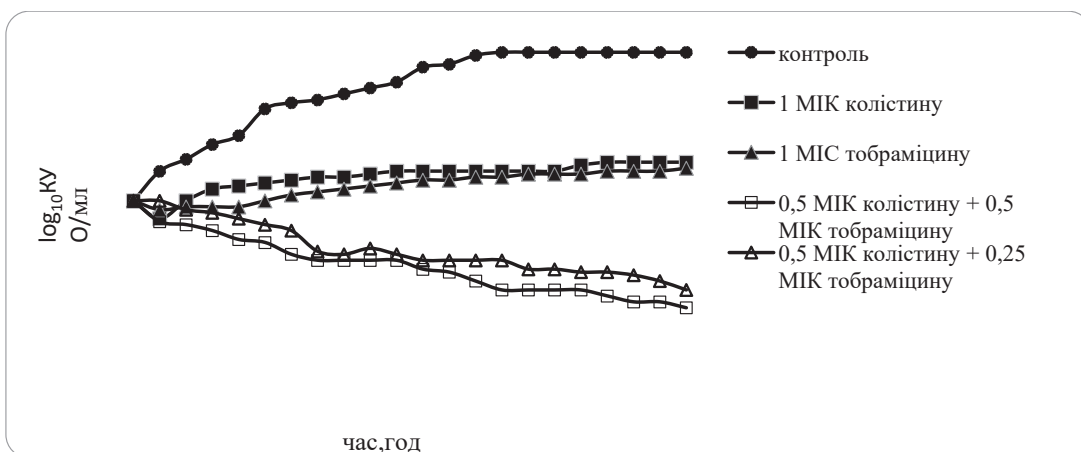


Рис. 2. Криві загибелі чутливого до колістину ізоляту *P. aeruginosa* під впливом колістину, тобраміцину та комбінації цих антибіотиків

Під час визначення часу загибелі колістин-чутливого ізоляту зниження концентрації КУО внаслідок дії всіх випробуваних комбінацій антибіотиків перевищувало $2,15 \log_{10}$ КУО/мл. Це підтверджує виражену синергічну дію препаратів [6]. Щодо колістин-резистентного ізоляту дія комбінацій антибіотиків за результатами методу шахівниці вважалась адитивною: ІФІК для комбінації колістин+ципрофлоксацин становив 1,0, для комбінації колістин+тобраміцин – 0,75. Під час використання техніки визначення часу загибелі комбінації 0,5 МІК колістину та 0,25 МІК ципрофлоксацину чи тобраміцину також виявляли адитивну дію, оскільки зниження концентрації КУО було значно меншим $2 \log_{10}$ КУО/мл (рис. 3, 4).

Для комбінації 0,5 МІК колістину+0,5 тобраміцину тип взаємодії можна було розглядати скоріше як синергічний, оскільки відбулося зниження кількості клітин на величину близько $2 \log_{10}$ КУО/мл. Отже, залежно від вибраного методу дослідження можуть спостерігатися відмінності між результатами визначення типу взаємодії колістину з іншими антибіотиками. Це слід урахувати під час формування висновків про перспективність застосування тієї чи іншої комбінації препаратів.

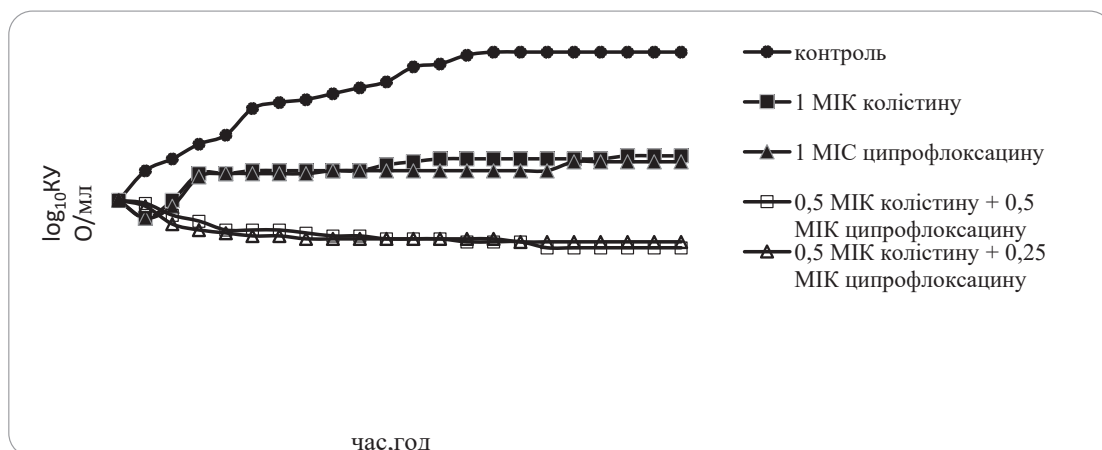


Рис. 3. Криві загибелі стійкого до колістину ізоляту *P. aeruginosa* під впливом колістину, ципрофлоксацину та комбінації цих антибіотиків

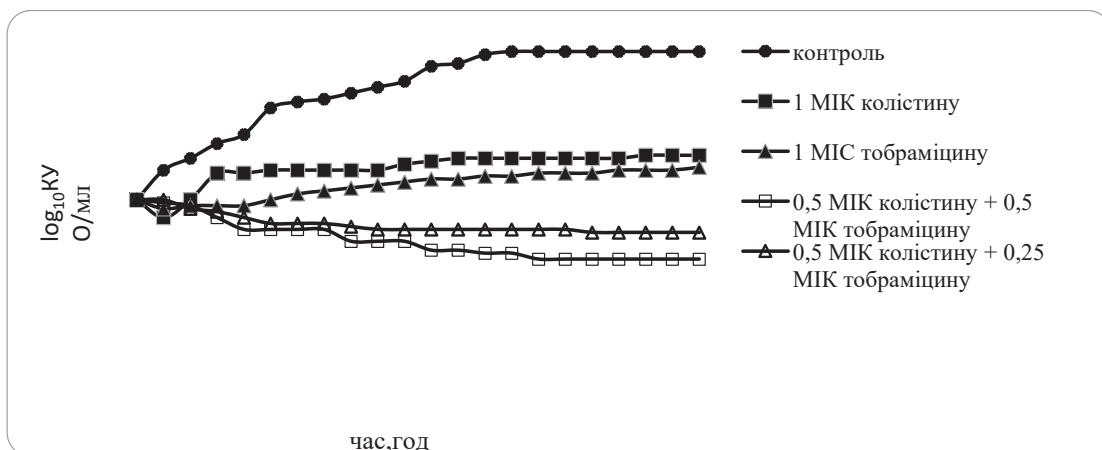


Рис. 4. Криві загибелі стійкого до колістину ізоляту *P. aeruginosa* під впливом колістину, тобраміцину та комбінації антибіотиків

За даними літератури, синергічна дія комбінації колістин+тобраміцин на *P. aeruginosa in vitro* не завжди відповідала високій ефективності *in vivo* [6]. Це ще раз свідчить про складність проблеми взаємодії між антибіотиками.

Висновки. Проведеними дослідженнями встановлено синергічну активність комбінації колістину з меропенемом, ципрофлоксацином, левофлоксацином та тобраміцином для 30,0–43,3% клінічних полірезистентних ізолятів *P. aeruginosa*.

Для колістин-чутливого ізоляту *P. aeruginosa* визначення типу сумісної дії колістину із ципрофлоксацином чи тобраміцином методами шахівниці та техніки визначення часу загибелі показало повне співпадіння результатів.

Для колістин-резистентного ізоляту *P. aeruginosa* спостерігали розбіжності у результатах дослідження сумісної дії антибіотиків різними методами.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Armengol E., Kragh K.N., Tolker-Nielsen T., Sierra J.M., Higazy D., Ciofu O., Viñas M., Nøiby N. Colistin enhances rifampicin's antimicrobial action in colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023. Vol 67(4). doi: 10.1128/aac.01641-22.
2. Badawy M.S.E.M., Elkhatib W.F., Shebl R.I. 2023. Mathematical pharmacodynamic modeling for antimicrobial assessment of ceftazidime/colistin versus gentamicin/meropenem combinations

against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. Vol 22(1):53. doi: 10.1186/s12941-023-00597-9.

3. Gunalan A., Sarumathi D., Sastry A.S., Ramanathan V., Rajaa S., Sistla S. Effect of combined colistin and meropenem against meropenem resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* by checkerboard method: A cross sectional analytical study. *Indian J. Pharmacol*. 2021. Vol 53(3), p. 207–212. doi: 10.4103/ijp.ijp_1013_20.

4. Kaye K.S., Marchaim D., Thamlikitkul V., Carmeli Y., Chiu C.H., Daikos G., Dhar S., Durante-Mangoni E., Gikas A., Kotanidou A., Paul M., Roilides E., Rybak M., Samarkos M., Sims M., Tancheva D., Tsiodras S., Kett D., Patel G., Calfee D., Leibovici L., Power L., Munoz-Price S., Stevenson K., Susick L., Latack K., Daniel J., Chiou C., Divine G.W., Ghazyaran V., Pogue J.M. Colistin Monotherapy versus Combination Therapy for Carbapenem-Resistant Organisms. *NEJM Evid*. 2023. Vol 2(1). doi: 10.1056/evidoa2200131.

5. Kazemian H., Karami-Zarandi M., Heidari H., Ghanavati R., Khoshnood S. Antimicrobial combination effects against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains: A cross-sectional study. *Health Sci. Rep*. 2024 Vol 7(5):e2061. doi: 10.1002/hsr2.2061.

6. Lyons N., Wu W., Jin Y., Lamont I.L., Pletzer D. Using host-mimicking conditions and a murine cutaneous abscess model to identify synergistic antibiotic combinations effective against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect. Microbiol*. 2024 Vol 14:1352339. doi: 10.3389/fcimb.2024.1352339.

7. Mikhail S., Singh N.B., Kebriaei R., Rice S.A., Stamper K.C., Castanheira M., Rybak M.J. Evaluation of the Synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents. Chemother*. 2019. Vol 63(8): e00779–19. doi: 10.1128/AAC.00779-19.

8. Scudeller L., Righi E., Chiamenti M., Bragantini D., Menchinelli G., Cattaneo P., Giske C.G., Lodise T., Sanguinetti M., Piddock L.J.V., Franceschi F., Ellis S., Carrara E., Savoldi A., Tacconelli E. Systematic review and meta-analysis of in vitro efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2021. Vol 57(5):106344. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106344.

9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, 2024. <http://www.eucast.org>

10. Wang Y., Li C., Wang J., Bai N., Zhang H., Chi Y., Cai Y. The efficacy of colistin combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection. *Microbiol. Spectr*. 2022 Vol 10(5). e0146822. doi: 10.1128/spectrum.01468-22.

REFERENCES

1. Armengol, E, Kragh, KN, Tolker-Nielsen, T, Sierra, JM, Higazy, D, Ciofu, O, Viñas, M, & Høiby, N. (2023). Colistin enhances rifampicin's antimicrobial action in colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. Vol 67(4): doi: 10.1128/aac.01641-22.

2. Badawy, MSEM, Elkhatib, WF, & Shebl, RI. (2023). Mathematical pharmacodynamic modeling for antimicrobial assessment of ceftazidime/colistin versus gentamicin/meropenem combinations against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* Vol 22(1):53. doi: 10.1186/s12941-023-00597-9.

3. Gunalan, A., Sarumathi, D., Sastry A.,S., Ramanathan, V., Rajaa S., & Sistla, S. (2021). Effect of combined colistin and meropenem against meropenem resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* by checkerboard method: A cross sectional analytical study. *Indian J Pharmacol*. Vol 53(3): p. 207-212. doi: 10.4103/ijp.ijp_1013_20.

4. Kaye, K.,S., Marchaim, D., Thamlikitkul, V., Carmeli, Y., Chiu CH, Daikos G, Dhar S, Durante-Mangoni E., Gikas, A., Kotanidou, A., Paul, M., Roilides, E., Rybak, M., Samarkos, M., Sims, M., Tancheva, D., Tsiodras, S., Kett, D., Patel, G., Calfee, D., Leibovici, L., Power, L., Munoz-Price, S., Stevenson, K., Susick, L., Latack, K., Daniel, J., Chiou, C., Divine, GW., Ghazyaran, V., & Pogue, JM. (2023). Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms. *NEJM Evid*. Vol 2(1): doi: 10.1056/evidoa2200131.

5. Kazemian, H., Karami-Zarandi, M., Heidari, H., Ghanavati, R., & Khoshnood, S. (2024). Antimicrobial combination effects against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains: A cross-sectional study. *Health Sci Rep*. Vol 7(5): e2061. doi: 10.1002/hsr2.2061.

6. Lyons, N., Wu, W., Jin, Y., Lamont, IL., & Pletzer, D. (2024). Using host-mimicking conditions and a murine cutaneous abscess model to identify synergistic antibiotic combinations effective against *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect Microbiol*. Vol 14:1352339. doi: 10.3389/fcimb.2024.1352339.

7. Mikhail, S., Singh, NB., Kebriyai, R., Rice, SA., Stamper, KC., Castanheira, M., & Rybak, MJ. (2019). Evaluation of the Synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. Vol 63(8): e00779-19. doi: 10.1128/AAC.00779-19.

8. Scudeller, L., Righi, E., Chiamenti, M., Bragantini, D., Menchinelli, G., Cattaneo, P., Giske, CG., Lodise, T., Sanguinetti, M., Piddock, LJV., Franceschi, F., Ellis, S., Carrara, E., Savoldi, A., & Tacconelli, E. (2021). Systematic review and meta-analysis of in vitro efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli. *Int J Antimicrob Agents*. Vol 57(5):106344. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106344.

9. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0, (2024). <http://www.eucast.org>

10. Wang, Y., Li, C., Wang, J., Bai, N., Zhang, H., Chi, Y., & Cai, Y. 2022. The efficacy of colistin combined with amikacin or levofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infection. *Microbiol Spectr*. Vol 10(5): e0146822. doi: 10.1128/spectrum.01468-22.

IN VITRO ANTIMICROBIAL EFFECT OF COLISTIN IN COMBINATION WITH MEROPENEM, FLUOROQUINOLONES AND TOBRAMYCIN AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ISOLATES

Motyka O.I., Mazak K.D., Kuzminov Yu.B., Kapustiak K.E., Slesarchuk O.M., Bonchuzhna M.V.

Abstract. The aim of the work was to study the effect of the combination of colistin with meropenem, fluoroquinolones and tobramycin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using different research methods.

Methods. The object of the study was 30 multidrug-resistant *P. aeruginosa* isolates. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of antimicrobials and its combinations were determined by the broth microdilution method (in Mueller-Hinton broth). The efficacy of the antimicrobial combination against *P. aeruginosa* was evaluated using the checkerboard test. For two isolates the synergistic effect of antibiotic was investigated using the time-kill technique.

Results. The combination of colistin+meropenem showed the synergistic effect against $43,3 \pm 9,1$ %, combination of colistin+levofloxacin - against $40,0 \pm 8,9$ % isolates, combinations of colistin+ciprofloxacin and colistin+tobramycin - $36,7 \pm 8,8$ % and $30,0 \pm 8,4$ % isolates, respectively. For the rest of isolates, combined effect of the drugs was additive. None of the tested isolates/antibiotic combinations exhibited antagonism.

The time-kill technique for one colistin-susceptible and one resistant was used. For colistin-susceptible isolate the synergistic type of actions of the colistin+tobramycin and colistin+tobramycin combinations was confirmed by both methods. For colistin-resistant isolate action of antibiotic combinations was additive by checkerboard assay, and by using time-kill technique combination $0,5$ MIC colistine+ $0,5$ MIC tobramycine demonstrated moderate synergistic effect.

Conclusion. The synergistic activity of combinations colistin with meropenem, with fluoroquinolones and with tobramycin for 30-43,3 % multidrug-resistant *P.aeruginosa* isolates and the possibility of inconsistent results by using different methods was shown.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, colistin, fluoroquinolones, tobramycin, antibiotic synergism.

Мотика Олена Ігорівна <https://orcid.org/0000-0003-4837-9606>

Мажак Квітослава Деонізівна <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>

Кузьмін Юрій Борисович <https://orcid.org/0000-0003-0535-5516>

Капустяк Костянтин Євгенович <https://orcid.org/0000-0002-2507-3316>

Слесарчук Ольга Миколаївна

Бончужна Марія Володимирівна

Надійшла до редакції / Receiv: 06.07.2024