

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273)
Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 221 Микробиологическая диагностика внебольничных инфекций мочевых путей: резолюция экспертного совещания
Исаева Г.Ш., Исаева Р.А.
- 225 Механизмы межмикробных взаимодействий между пробиотическими микроорганизмами и *Helicobacter pylori*
Тулупов А.А., Бесчастнов В.В., Тюменков Ю.О., Ковалишена О.В., Широкова И.Ю., Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В.
- 239 Пробиотики как средство усиления комменсальной микробиоты кожи при лечении инфицированных ран мягких тканей

Антимикробные препараты

- Захаренкова П.В., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мамчич Д.С., Стрелкова Д.А., Шишкина К.К.
- 247 Практика применения антибиотиков населением различных регионов Российской Федерации: качественный, сравнительный анализ
Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М.
- 260 Фармакокинетика биापенема у пациентов в критических состояниях
Стецюк О.У., Андреева И.В., Шевчик И.А.
- 266 Пероральный цефалоспорин III поколения цефподоксим в терапии респираторных инфекций
Рачина С.А., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Голуб А.В.
- 277 Цефодизим: клинико-фармакологическая характеристика и потенциал клинического применения у пациентов с бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей

Антибиотикорезистентность

- Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Орлова О.А., Петрова Л.В., Хакулова А.Э., Пивкина А.И., Замятин М.Н.
- 283 Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре

Опыт работы

- Стрелкова Д.А., Купрюшина О.А., Яснева А.С., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Власенко А.Е., Федина Л.В., Иванова О.В., Каледина И.В., Ананичева Н.А.
- 297 Дифференциальная диагностика внебольничной бактериальной пневмонии и вирусного поражения легких у взрослых в стационаре
Попов Д.А., Вострикова Т.Ю.
- 304 Быстрая синдромная диагностика бактериемии – результаты первого опыта
Козлова О.П., Хостелиди С.Н., Смирнов С.А., Сатурнов А.В., Машкевич И.Р., Рысев А.В., Пичугина Г.А., Богомолова Т.С., Выборнова И.В., Васильева Н.В., Лобзин Ю.В., Клишко Н.Н.
- 311 Перитонит, обусловленный *Candida* spp. (описание клинических случаев, анализ регистра и обзор литературы)
Орлова Е.А., Петров В.И., Дорфман И.П., Шаталова О.В., Орлов М.А.
- 321 Антибактериальная терапия обострений хронической обструктивной болезни легких в многопрофильном стационаре

Фармакокинетика биапенема у пациентов в критических состояниях

Зырянов С.К.^{1,2}, Бутранова О.И.¹, Казанова А.М.¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактный адрес:

Ольга Игоревна Бутранова
Эл. почта: butranova-oi@rudn.ru

Ключевые слова: биапенем, фармакокинетика, бета-лактамы, терапевтический лекарственный мониторинг.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. На основании данных терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) оценить фармакокинетические (ФК) параметры биапенема у взрослых пациентов в критическом состоянии и определить оптимальные режимы дозирования биапенема.

Материалы и методы. Дизайн исследования – открытое проспективное неконтролируемое одноцентровое исследование на базе ГКБ №24 ДЗМ (октябрь 2022 г. – апрель 2023 г.), включавшее пациентов старше 18 лет с подтвержденной бактериальной инфекцией, получавших 600 мг биапенема в виде внутривенной 3-часовой инфузии каждые 12 ч. в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. ТЛМ осуществляли, определяя остаточные концентрации биапенема перед последующей инфузией (C_{trough}) и максимальные концентрации непосредственно после окончания инфузии (C_{max}). Определение концентраций биапенема проводилось методом ВЭЖХ-УФ.

Результаты. В исследование были включены 20 пациентов (75% ≥ 60 лет; 65% женщины). Основными показаниями к назначению биапенема были инфекции нижних дыхательных путей (80%) и интраабдоминальные инфекции (35%). Анализ данных бактериального посева выявил рост у 45% пациентов (*Klebsiella pneumoniae* – 87,5%). В ходе процедуры ТЛМ были получены 40 измерений концентраций биапенема (C_{max} от 15 до 42 мг/л (среднее – 28,7 мг/л), C_{trough} от 0,5 до 15 мг/л (среднее – 3,56 мг/л)). Значение K_{el} составило от 0,09 до 0,48 1/ч (среднее – 0,29 1/ч); V_d – от 7,41 до 42,49 л (среднее – 16,33 л); $T_{1/2}$ – от 1,4 до 7,5 ч. (среднее 2,94 ч.). Достижение фармакотерапевтической цели (%FT ≥ МПК) было оценено с учетом резистентности микроорганизмов. При МПК – 2 мг/л 40%FT ≥ МПК достигалось у 100% пациентов, 60%FT ≥ МПК – у 100% пациентов; 80%FT ≥ МПК – у 75% пациентов. При МПК – 8 мг/л 40%FT ≥ МПК достигалось у 90% пациентов, 60%FT ≥ МПК – у 45% пациентов, 80%FT ≥ МПК – у 15% пациентов.

Выводы. Исследуемый режим дозирования биапенема (длительная 3-часовая внутривенная инфузия 600 мг каждые 12 часов) продемонстрировал возможность достижения эффективных концентраций препарата в плазме крови, превышающих МПК (2 мг/л) у пациентов в критических состояниях. При необходимости ведения пациентов с инфекциями, вызванными резистентными штаммами с МПК 4–16 мг/л, необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение ФК параметров биапенема в более высоких дозах, что может послужить инструментом преодоления резистентности возбудителей.

Original Article

Pharmacokinetics of biapenem in critically ill patients

Zyryanov S.K.^{1,2}, Butranova O.I.¹, Kazanova A.M.¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Contacts:

Olga I. Butranova
E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Key words: biapenem, pharmacokinetics, β-lactams, therapeutic drug monitoring (TDM).

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Objective. To assess biapenem PK parameters in critically ill adult patients and define the optimal dosing regimens based on TDM data.

Materials and methods. An open, prospective, uncontrolled, single-center study based on City Clinical Hospital No. 24, Moscow (October 2022 – April 2023), included patients over 18 years of age with a diagnosed severe bacterial infection received 600 mg of biapenem as 3-hour intravenous infusion every 12 hours in the intensive care unit. Blood sampling during the TDM included taking blood samples immediately before the next infusion of biapenem to determine the residual concentration (C_{trough}) and immediately after the end of the infusion to determine the peak concentration (C_{max}). Concentrations were assessed using HPLC-UV method.

Results. Total population – 20 patients (75% ≥ 60 years; 65% women). The main indications for biapenem were lower respiratory tract infections (80%) and intra-abdominal infections (35%). Bacterial culture tests revealed growth in 45% (*Klebsiella pneumoniae* – 87,5%). During the TDM 40 samples were obtained (C_{max} from 15 to 42 mg/l (mean – 28.7 mg/l), C_{trough} from 0.5 to 15 mg/l (mean – 3.56 mg/l)). The K_{el} value ranged from 0.09 to 0.48 1/h (mean – 0.29 1/h); V_d – from 7.41 to 42.49 l (mean – 16.33 l);

Зырянов С.К. и соавт.

$T_{1/2}$ – from 1.4 to 7.5 hours (mean 2.94 hours). Probability of target attainment (%fT \geq MIC) was assessed depending on MIC. For MIC of 2 mg/l, 40%fT \geq MIC was achieved in 100%, 60%fT \geq MIC – in 100%; 80%fT \geq MIC – in 75%. For MIC – 8 mg/l, 40%fT \geq MIC was achieved in 90%, 60%fT \geq MIC – in 45%, 80%fT \geq MIC – in 15%.

Conclusions. The dosing regimen 600 mg of biapenem as 3-hour intravenous infusion every 12 hours demonstrated achievement of effective antibiotic concentrations in blood plasma of critically ill patients exceeding the MIC (2 mg/l). To manage patients infected with resistant strains (MIC of 4–16 mg/l) it is necessary to perform additional studies assessing PK parameters of biapenem at higher doses.

Введение

Начиная с 2000-х годов нарастающая распространенность бактерий-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), разрушающих практически все пенициллины и цефалоспорины, привела к значительному росту потребления карбапенемов [1]. Их активное применение в течение последних двадцати лет в свою очередь способствовало увеличению доли штаммов, продуцирующих ферменты карбапенемазы [2]. Карбапенемазы могут в различной степени действовать на различных представителей карбапенемов. По данным проведенного в 2022 г. в Южной Африке анализа чувствительности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующих ОХА-48-подобные карбапенемазы, доля чувствительных к эртапенему изолятов составила 23,1%, к меропенему – 37,8%, к имипенему – 54,9% [3].

Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) биапенема в отношении продуцентов NDM и ОХА-48 карбапенемаз ниже, чем для других карбапенемов [4, 5]. Среди продуцентов карбапенемаз NDM-типа чувствительность к биапенему (при использовании ФК/ФД пограничных концентраций) имеет до 77,8% изолятов, среди продуцентов карбапенемаз ОХА-48-типа – до 82,6% [6], что свидетельствует о потенциале биапенема в терапии тяжелых инфекций, вызванных бактериями, резистентными к другим бета-лактамам, включая традиционные карбапенемы.

Пациенты с тяжелыми инфекционными заболеваниями часто находятся в критическом состоянии и вынуждены получать терапию в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), что может приводить к существенным изменениям фармакокинетики (ФК): увеличению кажущегося объема распределения, увеличению свободной фракции препарата вследствие гипоальбуминемии, изменению клиренса (возможны как снижение, так и увеличение, в особенности в крайних возрастных группах) и метаболизма [7–9]. Изменения ФК параметров находят отражение в изменении уровня концентрации препарата в плазме крови, что является критически значимым для реализации эффектов антибактериальных средств (фармакодинамики – ФД). При использовании эмпирических режимов антибактериальной терапии может наблюдаться как недостаточное дозирование (субтерапевтические концентрации – неудача антибиотикотерапии), так и избыточное (передозировка – высокий

риск токсических эффектов) [7]. Индивидуализация режимов антибиотикотерапии у пациентов в критических состояниях может быть достигнута путем использования данных терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) – метода, доказавшего свое значение в оптимизации исходов фармакотерапии у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями [10].

Цель исследования – изучить на основании данных ТЛМ индивидуальные и популяционные ФК параметры биапенема у взрослых пациентов с инфекционными заболеваниями, получавших терапию в ОРИТ, и разработать оптимальные режимы дозирования биапенема.

Материалы и методы

Открытое проспективное неконтролируемое одноцентровое исследование на базе ГКБ №24 ДЗМ проводилось с октября 2022 г. по апрель 2023 г. Критерии включения: возраст 18 лет и старше, установленная бактериальная инфекция, терапия в условиях ОРИТ, назначение лечащим врачом в качестве антибактериального препарата биапенема («Бианем-АФ», порошок для приготовления раствора для инфузий», производства ООО «Рузфарма», Россия), наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Режим введения биапенема и длительность инфузии определялись лечащим врачом согласно инструкции к препарату (600 мг каждые 12 ч. в течение 3 ч.), также лечащий врач принимал решение о проведении процедуры ТЛМ. Взятие проб крови в ходе процедуры ТЛМ осуществлялось по стратегии пик-спад, предполагающей забор двух образцов крови у каждого пациента непосредственно перед очередной инфузией биапенема для определения остаточной концентрации (C_{trough}) и сразу же после окончания инфузии для определения пиковой концентрации, близкой к максимуму (C_{max}). Забор образца крови объемом 3,0–5,0 мл производился после четырехкратного и более введения инфузии биапенема не более чем через 15–20 мин. после ее окончания (C_{max}) и за 15 мин. до введения следующей дозы биапенема (C_{trough}). Пробы сразу центрифугировались в течение 10 мин. при 1000 об/мин. Время от получения плазмы до проведения анализа составляло не более 1,5 ч. Определение концентраций би-

пениема в крови проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием (ВЭЖХ-УФ) согласно валидированной методике, разработанной в ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ».

Для проведения ФК исследования оценивались следующие параметры и критерии: константа скорости выведения (K_{el} , 1/ч), кажущийся объем распределения центральной камеры (V , л), период полувыведения ($T_{1/2}$) – рассчитывается на основе индивидуальных Байесовских апостериорных оценок параметра K_{el} с помощью уравнения $T_{1/2}(ч) = \ln(2)/K_{el}$, CL (л/ч) – клиренс, $CLCr$ – клиренс креатинина каждого пациента. Полученные данные о концентрациях биопениема включались в ФК/ФД анализ.

На настоящий момент ни Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST), ни Институт клинических лабораторных стандартов США (CLSI), не установили интерпретационные критерии для биопениема. На основе ФК/ФД исследований предлагается, что пограничными значениями МПК являются: ≤ 4 мг/л для чувствительных и > 8 мг/л для резистентных изолятов. МПК₉₀ биопениема максимальна для *Providencia rettgeri* ($> 8,0$ мг/л), *Pseudomonas aeruginosa* (1,5–16,0 мг/л) и *Morganella morganii* (1,56–2,0 мг/л), минимальна для стрептококков и метициллин-чувствительных стафилококков ($< 0,5$ мг/л) [Официальная инструкция по применению биопениема, зарегистрированная Минздравом РФ (по grls.rosminzdrav.ru) – Государственный реестр лекарственных средств – 11]. Как и все бета-лактамы, биопением является времязависимым антибиотиком, эффективность которого обеспечивают значения (процент) времени в интервале дозирования (fT), в течение которого концентрация свободного (несвязанного) антибактериального препарата остается выше МПК ($\%fT > \text{МПК}$). Наиболее распространенной ФК/ФД целью для биопениема является $\geq 40\% fT > \text{МПК}$ [12]. Для повышения вероятности достижения положительных клинических результатов при применении бета-лактамов могут быть рекомендованы и более агрессивные ФК/ФД цели, которые в разных источниках ранжируются от 50–100% $fT > \text{МПК}$ до 100% $T > 4\text{--}8$ МПК [13, 14].

Результаты

В исследование были включены данные 20 взрослых пациентов, проходивших лечение в ОРИТ ГКБ №24 в связи с тяжелым течением бактериальных инфекций различной локализации, и получавших биопением под контролем ТЛМ по решению лечащего врача. 65% ($n = 13$) были женщинами. Минимальный возраст пациентов составил 22 года, максимальный – 94. 75% пациентов относились к группе ≥ 60 лет. Наиболее распространенным показанием к назначению биопениема были инфекции нижних дыхательных путей ($n = 16$, 80%) и интраабдоминальные инфекции ($n = 7$, 35%). В Таблице 1 представлены основные характеристики пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1. Характеристики пациентов, включенных в исследование

| Параметр | Значение |
|---|-----------------------|
| Женщины, n (%) | 13 (65) |
| Возраст, лет, среднее + стандартное отклонение (медиана) | 64,2 + 13,68 (66,5) |
| Масса тела, кг, среднее + стандартное отклонение (медиана) | 70,25 + 16,07 (64,5) |
| Индекс массы тела, кг/м ² , среднее + стандартное отклонение (медиана) | 25,33 + 4,82 (25,0) |
| Сывороточный креатинин в день ТЛМ, мкмоль/л, среднее + стандартное отклонение (медиана) | 116,25 + 74,05 (68,5) |

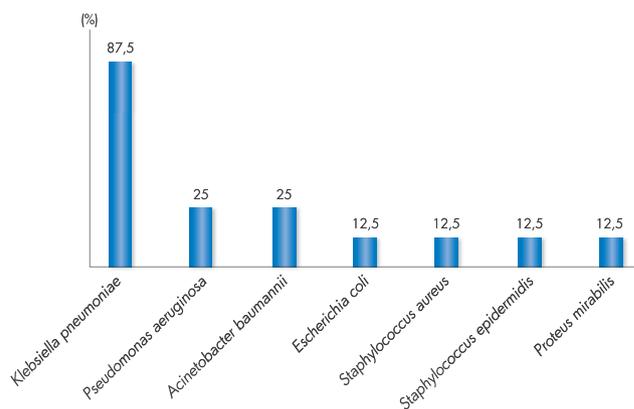


Рисунок 1. Структура возбудителей инфекционных заболеваний у пациентов, включенных в исследование (у ряда пациентов выделено более 1 возбудителя)

Анализ данных бактериологических исследований выявил наличие микроорганизмов у 45% ($n = 9$) пациентов. Из них один возбудитель был идентифицирован у 66,7% ($n = 6$), два и более у 33% ($n = 3$). Структура возбудителей инфекционных заболеваний у пациентов, включенных в исследование, представлена на Рисунке 1.

В ходе процедуры ТЛМ было получено 40 измерений концентраций биопениема в плазме крови. В ходе процедуры ТЛМ измеренные концентрации после окончания инфузии (C_{max}) и остаточные концентрации (C_{trough}) находились в диапазонах 15–42 мг/л (геометрическое среднее значение – 28,7 мг/л) и 0,5–15 мг/л (геометрическое среднее значение – 3,56 мг/л) соответственно. У 9 (45%) пациентов C_{trough} уровни были ниже 2 мг/л (пограничное значение МПК EUCAST для чувствительных штаммов), $C_{trough} > 8$ мг/л (пограничное значение МПК EUCAST для резистентных штаммов) достигались у 3 (15%) пациентов.

Полученные в исследуемой популяции значения ФК параметров биопениема приведены в Таблице 2.

ФК/ФД цель в случае применения биопениема у пациентов с чувствительными бактериями, исходя из опубликованных данных, должна быть следующей: $40\%fT \geq 2$ мг/л. При наличии резистентных бактерий

Таблица 2. Значения ФК параметров биапенема

| | C_{max} , мг/л | C_{trough} , мг/л | K_{el} , 1/ч | C_{max} свободная, мг/л | Vd , л | CL , л/ч | $T_{1/2}$, ч |
|---|------------------|---------------------|----------------|---------------------------|--------------|-------------|---------------|
| Среднее значение + стандартное отклонение | 28,76 + 6,55 | 3,56 + 2,66 | 0,29 + 0,09 | 29,54 + 6,7 | 16,33 + 5,63 | 4,19 + 1,15 | 2,94 + 1,18 |
| Медиана | 30,65 | 2,5 | 0,29 | 31,82 | 14,03 | 3,95 | 2,42 |
| Min | 15,0 | 0,5 | 0,09 | 14,99 | 7,41 | 2,14 | 1,44 |
| Max | 42,0 | 15,0 | 0,48 | 44,07 | 42,49 | 8,12 | 7,56 |

K_{el} – константа элиминации; Vd – объем распределения; CL – клиренс; $T_{1/2}$ – период полувыведения.

Таблица 3. Достижение ФК/ФД целей в зависимости от МПК и %fT

| МПК, мг/л | 40%fT ≥ МПК, n (%) | 60%fT ≥ МПК, n (%) | 80%fT ≥ МПК, n (%) | 100%fT ≥ МПК, n (%) |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| 2 | 20 (100) | 20 (100%) | 15 (75%) | 10(50%) |
| 8 | 18 (90) | 9 (45%) | 3 (15%) | 1 (5%) |

МПК – минимальная подавляющая концентрация; ФК/ФД цель – фармакокинетическая/фармакодинамическая цель.

желательная цель – 40%fT ≥ 8 мг/л, при этом у пациентов с тяжелым течением инфекции лучшие исходы достигаются в случае 80%fT ≥ 8 мг/л или даже 100%fT ≥ 8 мг/л. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в случае МПК, равной 2 мг/л цель 40%fT ≥ МПК была достигнута у 100% пациентов, при этом достижение такой цели, как 60%fT ≥ МПК было отмечено у 90% пациентов. Процент пациентов, достигших ФК/ФД целей в зависимости от значения МПК и %fT представлен в Таблице 3.

Обсуждение

У пациентов с инфекционными заболеваниями, находящихся в ОРИТ, наблюдается выраженная вариабельность ФК параметров лекарственных средств. Измерение концентраций биапенема в крови в ходе процедуры ТЛМ и определение уровня МПК у пациентов в критических состояниях направлены на оптимизацию режимов дозирования и формирование эффективных концентраций препарата в плазме. Согласно данным, полученным в нашем исследовании, введение 600 мг биапенема в виде длительной 3-часовой инфузии каждые 12 ч. привело к тому, что у 100% пациентов в течение 60% времени интервала дозирования концентрация в плазме крови превышала уровень МПК, равный 2 мг/л, у 45% – уровень МПК, равный 8 мг/л.

Результаты исследований ФК и ФД биапенема у пациентов в критических состояниях представлены в ограниченном числе работ. По данным Akashita G. и соавт. ФК/ФД анализ биапенема у пациентов с непрерывной гемодиализацией показал, что оптимальный эффект наблюдался при инфузии 300 мг в течение 1 ч. каждые 6 ч., обеспечивающей 90,2% вероятность достижения целевого значения при значении МПК 2 мг/мл [15]. У пациентов в критических состояниях с непрерывной

вено-венозной гемодиализацией клиренс биапенема был равен $1,28 \pm 0,14$ л/ч, без гемодиализации – $9,05 \pm 4,05$ л/ч, в данном исследовании авторы продемонстрировали, что у пациентов с тяжелым сепсисом на фоне гемодиализации режим введения 300 мг биапенема каждые 8 ч. имел большую вероятность достижения терапевтического эффекта в сравнении с режимом введения каждые 12 ч. [16]. Аналогичное значение клиренса биапенема у пациентов с вено-венозной гемодиализацией было продемонстрировано в работе Ikawa K. и соавт. – $1,29 + 0,08$ л/ч, при этом значение клиренса у пациентов без гемодиализации отличалось в меньшую сторону – $6,14 + 1,89$ л/ч [17]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что для целевого значения 40%fT ≥ МПК пограничная точка концентрации биапенема составляла 4 мг/мл для доз 300 мг каждые 6 ч. (3-часовая инфузия) и 1200 мг (24-часовая непрерывная инфузия). Для целевого значения ≥ 80%fT > МПК пограничная ФК/ФД точка составляла 4 мг/мл для дозы 1200 г (24-часовая непрерывная инфузия). Вероятность достижения цели составляла менее 90% при введении 300 мг биапенема каждые 12 ч. в виде 30-минутной инфузии при МПК 4 мг/мл [18]. Согласно данным Dong J. и соавт., именно %fT > МПК является независимым фактором, влияющим на комплексный терапевтический эффект ($p < 0,01$, отношение шансов, ОШ = 1,064), пороговое значение для прогнозирования комплексного терапевтического эффекта с использованием %fT > МПК составило по данным авторов 75,0% [19]. Моделирование методом Монте-Карло показало, что режим дозирования биапенема 300 мг каждые 12 ч. в виде 30-минутной инфузии не позволяет получить удовлетворительные терапевтические результаты у пожилых пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей ($CLCR = 70$ мл/мин) [19]. В работе Namkoong H. и соавт. были продемонстри-

рованы результаты применения биапенема у пожилых пациентов (≥ 65 лет) с пневмонией [20]. Режим введения 300 мг 3 р/сут продемонстрировал эффективность у абсолютного большинства пациентов (22 из 25), среди пациентов с идентифицированными возбудителями ($n = 17$) у 16 отмечалось 100% fT > МПК [20]. Среди пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa*, 83,25% продемонстрировали достижение ФК/ФД цели 40%fT > МПК в случае введения биапенема в виде инфузии 300 мг каждые 6 ч. [21].

В нашем исследовании в структуре возбудителей лидировали грамотрицательные микроорганизмы (*Klebsiella pneumoniae* – 87,5%, *P. aeruginosa* – 25%, *Acinetobacter baumannii* – 25%), характеризующиеся, как правило, достаточно высоким уровнем резистентности. В работе Hang Y. и соавт. исследовались различные режимы дозирования биапенема (короткие или длительные инфузии: 300 мг внутривенно каждые 12 ч., каждые 8 ч. и каждые 6 ч. и 600 мг каждые 12 ч.) при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa* (85 штаммов, 23,5% полирезистентны) у пациентов отделений интенсивной терапии в Китае [22]. МПК₅₀ составляла 1 мг/л, МПК₉₀ – 16 мг/л. Результаты обнаружили, что ни один из режимов не обеспечил достижения цели 40%fT > МПК. Введение длительной инфузии (2–4 ч.) в дозе 600 мг каждые 12 ч. способствовало достижению такой цели, как 20%fT > МПК [22].

Исследования применения более высоких дозировок биапенема в терапии тяжелых инфекций могут открыть новые возможности для преодоления резистентности возбудителей госпитальных инфекций и улучшения клинических исходов у пациентов в ОРИТ. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании I фазы оценивалась фармакокинетика однократного и многократного введения биапенема в дозах от 250 мг до 1250 мг, вводимых 3 р/сут с использованием 3-часовых инфузий здоровым добровольцам [23]. Результаты обнаружили хорошую переносимость биапенема в дозах до 1000 мг 3 р/сут, применение

1250 мг каждые 8 ч. в течение 7 дней характеризовалось худшим профилем безопасности. Конечный период полувыведения при всех исследованных дозах составлял примерно 1 ч., объем распределения в равновесном состоянии и плазменный клиренс не зависели от дозы и не изменялись при повторном введении препарата. Явлений кумуляции биапенема после 7 дней повторного приема (при введении 3 р/сут) выявлено не было. Указанные результаты свидетельствуют о возможности безопасного применения биапенема в дозах, значительно превосходящих проанализированные в нашем исследовании.

Заключение

Рекомендуемый режим дозирования биапенема (длительная 3-часовая внутривенная инфузия 600 мг каждые 12 ч.) продемонстрировал возможность достижения эффективных концентраций препарата в плазме крови, превышающих МПК (2 мг/л) в течение 40% времени интервала дозирования у пациентов в критических состояниях, проходящих лечение в ОРИТ. Полученные данные подтверждают эффективность указанного режима введения биапенема в терапии инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями с низким уровнем резистентности. При необходимости ведения пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями, вызванными резистентными штаммами, с уровнем МПК 4–16 мг/л, необходимо проведение дополнительных исследований, направленных на изучение ФК параметров биапенема в более высоких дозах, что может послужить инструментом преодоления резистентности возбудителей. Griffith D. и соавт. в ФК исследовании, включавшем здоровых добровольцев, продемонстрировали высокий профиль безопасности биапенема в дозе 1000 мг, вводимой каждые 8 ч. путем продленной внутривенной инфузии [23]. Однако для оценки эффективности вышеуказанного режима требуется проведение дополнительных клинических исследований, включая ФК исследования.

Литература

1. Blair J.M., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42-51. DOI: 10.1038/nrmicro3380
2. Sader H.S., Mendes R.E., Carvalhaes C.G., Kimbrough J.H., Castanheira M. Changing epidemiology of carbapenemases among carbapenem-resistant Enterobacterales from United States hospitals and the activity of aztreonam-avibactam against contemporary Enterobacterales (2019-2021). *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(2):ofad046. DOI: 10.1093/ofid/ofad046
3. Nana T., Perovic O., Chibabhai V. Comparison of carbapenem minimum inhibitory concentrations of Oxacillin-48-like *Klebsiella pneumoniae* by Sensititre, Vitek 2, MicroScan, and Etest. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(12):1650.e1-1650.e5. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.06.023
4. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(1):153-158. DOI: 10.1093/jac/dks350
5. Livermore D.M., Mushtaq S. Activity of biapenem (RPX2003) combined with the boronate beta-lactamase inhibitor RPX7009 against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(8):1825-1831. DOI: 10.1093/jac/dkt118
6. Ageevets V.A., Sulian O.S., Avdeeva A.A., Chulkova P.S., Gostev V.V., Ageevets I.V., et al. Comparative activity

- of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. *Antibiotics and chemotherapy*. 2022;67(1-2):9-15. Russian. (Агеев В.А., Сулян О.С., Авдеева А.А., Чулкова П.С., Гостев В.В., Агеев И.В. и соавт. Сравнительная активность карбапенемных антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп. *Антибиотики и химиотерапия*. 2022;67(1-2):9-15.) DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15
7. Ruiz-Ramos J., Gras-Martín L., Ramírez P. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in critical care: adjusting the dose in extracorporeal circulation and to prevent the genesis of multiresistant bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(3):475. DOI: 10.3390/antibiotics12030475
 8. Butranova O.I., Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S. Developmental pharmacokinetics of antibiotics used in neonatal ICU: focus on preterm infants. *Biomedicines*. 2023;11(3):940. DOI: 10.3390/biomedicines11030940
 9. Butranova O.I., Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Chenkurov M.S., Baybulatova E.A. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the elderly: the body of evidence. *Biomedicines*. 2023;11(6):1633. DOI: 10.3390/biomedicines11061633
 10. Koch B.C.P., Muller A.E., Hunfeld N.G.M., de Winter B.C.M., Ewoldt T.M.J., Abdulla A., et al. Therapeutic drug monitoring of antibiotics in critically ill patients: current practice and future perspectives with a focus on clinical outcome. *Ther Drug Monit*. 2022;44(1):11-18. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000942
 11. State Register of Medicinal Products. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Accessed October 2023. Russian. (Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по адресу: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Ссылка активна на октябрь 2023 г.)
 12. Rao Q., Yang Y., Wang S., Zhu H., Jin L., Zhang J., et al. Optimal dosing regimen of biapenem based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation in patients with febrile neutropenia and haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(1):106841. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106841
 13. Legg A., Carmichael S., Chai M.G., Roberts J.A., Cotta M.O. Beta-lactam dose optimisation in the intensive care unit: targets, therapeutic drug monitoring and toxicity. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(5):870. DOI: 10.3390/antibiotics12050870
 14. Wong G., Briscoe S., McWhinney B., Ally M., Ungerer J., Lipman J., et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):3087-3094. DOI: 10.1093/jac/dky314
 15. Akashita G., Hosaka Y., Noda T., Isoda K., Shimada T., Sawamoto K., et al. PK/PD analysis of biapenem in patients undergoing continuous hemodiafiltration. *J Pharm Health Care Sci*. 2015;1:31. DOI: 10.1186/s40780-015-0031-6
 16. Suyama H., Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Fujiue Y., Morikawa S., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in critically ill patients under continuous venovenous hemodiafiltration. *Jpn J Antibiot*. 2008;61(5):303-313. PMID: 19260350.
 17. Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Suyama H. Pharmacokinetic modeling and dosage adaptation of biapenem in Japanese patients during continuous venovenous hemodiafiltration. *J Infect Chemother*. 2008;14(1):35-39. DOI: 10.1007/s10156-007-0572-1
 18. Dong J., Xiong W., Chen Y., Zhao Y., Lu Y., Zhao D., et al. Optimal dosing regimen of biapenem in Chinese patients with lower respiratory tract infections based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(3):202-209. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.018
 19. Dong J., Chen Y.C., Xiong W., Zhao Y.F., Sun Y.B., Lu Y., et al. Efficacy and safety of biapenem against lower respiratory tract infections in elderly Chinese patients and optimal dosing regimen based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *J Chemother*. 2016;28(5):403-410. DOI: 10.1179/1973947815Y.00000000078
 20. Namkoong H., Kameyama Y., Yasuda H., Nakayama S., Kaneko H., Kawashima C., et al. The efficacy, safety, and pharmacokinetics of biapenem administered thrice daily for the treatment of pneumonia in the elderly. *J Infect Chemother*. 2014;20(6):356-360. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.12.010
 21. Sumitani Y., Kobayashi Y. Analysis on the effective dosage regimens for meropenem, biapenem and doripenem against *P. aeruginosa* infection based on pharmacokinetics and pharmacodynamics theory. [Article in Japanese]. *Jpn J Antibiot*. 2007;60(6):394-403. PMID: 18447209.
 22. Hang Y., Chen Y., Xue L., Sun S., Liu L., Gao J., et al. Evaluating biapenem dosage regimens in intensive care unit patients with *Pseudomonas aeruginosa* infections: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis using Monte Carlo simulation. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):484-487. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.07.005
 23. Griffith D.C., Morgan E.E., Dudley M.N., Loutit J.S. A phase 1 study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of biapenem in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;65(5):e02612-20. DOI: 10.1128/AAC.02612-20