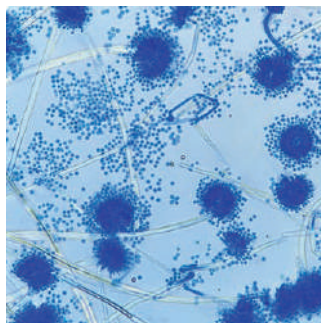




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А

Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.

Тел./факс: +7(4812)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск,

ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск,

ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.11.2026

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»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

Носов Н.Ю., Никонорова Е.Р., Соломка В.С., Плахова К.И.

- 148** Разработка схемы молекулярного типирования *Chlamydia trachomatis* на основе анализа высоковариабельных локусов генома

Андреева И.В., Андреев В.А., Довгань Е.В., Карпова Е.П., Овчинников А.Ю., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У.

- 171** Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

Антимикробные препараты

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Попов Д.А.

- 187** Цефтобиол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)

Костина А.В., Костылева М.Н., Строк А.Б., Петрайкина Е.Е., Зырянов С.К.

- 195** Применение биоплена у пациентов детского возраста: что нам известно

Горелов А.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Андреева И.В., Бавыкина И.А., Байлова О.П., Бикбаева Г.Р., Бондарь Г.Н., Довгань Е.В., Дондурей Е.А., Ермаков А.М., Ермоленко К.Д., Ермоленко К.Ю., Зайцев А.В., Захаренко С.М., Зольникова О.Ю., Зорина Л.А., Зырянов С.К., Качковский М.А., Кулыгина Ю.А., Лозко Н.И., Осипенко М.Ф., Пинелис М.Л., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рязанцев С.В., Сагитова Г.Р., Стецюк О.У., Трофименко И.Н., Усенко Д.В., Фесенко О.В., Хамитов Р.Ф., Чемисова О.С., Шабалов А.М., Шаталина С.И., Шебеко С.К., Шевяков М.А., Яковлева Л.В.

- 203** Антибиотики и пробиотики: старые вызовы и новые решения. Резолюция саммита экспертов

Антибиотикорезистентность

Кузьменков А.Ю., Гуляева Н.А., Виноградова А.Г., Мещурова С.Ю., Бабичева А.И.

- 209** Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор

Оганесян Э.Г., Гусарова К.В., Ковыршин С.В., Жук А.С., Тараскина А.Е., Любимова А.В., Васильева Н.В.

- 241** Генетические механизмы устойчивости *Candidozyma auris* к флуцитозину, индуцированной *in vitro*

Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Козлов Р.С.

- 253** Сравнительный анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и используемые стандарты интерпретации в медицинских организациях Российской Федерации

Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А., Савоцкая А.М.

- 264** Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

Бонцевич Р.А.

- 279** Архитектура знаний в антимикробной терапии: от кластерной стратификации к карте корреляционных связей

Опыт работы

Божкова А.Г., Шимановский Н.Л., Мелкумян А.Р., Чистякова Д.А., Алексеев М.В., Ачкасов С.И.

- 290** Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков

Решетнева И.Т., Рукусуева Т.В., Перьянова О.В.

- 301** Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Козлова Е.Ю., Эйдельштейн И.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б., Шалкина Л.А., Корнюшина В.М., Романов А.В., Козлов Р.С.

- 309** Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Власова А.В., Горев В.В., Лукаш У.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Горохов Д.В., Быстрова А.А., Брунова О.Ю., Валиева С.И., Теновская Т.А., Ртищев А.Ю., Сорокин Е.В., Джандарова Д.Т., Комаров А.Г.

- 320** Локальный опыт адаптации шкалы «СКАТ 2025» для стратификации риска резистентных возбудителей и выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии в многопрофильной детской больнице

Описание клинических случаев

Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Зилфова Д.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Васильева И.А.

- 330** Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры

Демченкова М.В., Съемщикова Ю.П., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Савинцева И.Н.

- 338** Сепсис, вызванный *Lactobacillus*: описание клинического случая

Андреев С.С., Яцков К.В., Рязанцева Е.В., Исаев Т.К., Трушин Р.Н., Кузнецова Д.С., Желнова Е.И., Лысенко М.А.

- 344** Применение резафунгина для лечения глубокого инвазивного кандидоза, обусловленного *Candidozyma auris*: клиническое наблюдение

Применение биापенема у пациентов детского возраста: что нам известно

Костина А.В.¹, Костылева М.Н.^{1,2}, Строк А.Б.^{1,3}, Петрайкина Е.Е.¹, Зырянов С.К.^{3,4}

¹ Российская детская клиническая больница (РДКБ) – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактный адрес:

Анна Вячеславовна Костина

Эл. почта: kostina_a_v@rdkb.ru

Ключевые слова: антибиотика, биапенем, дети, полирезистентность, внутрибольничные инфекции.

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании ООО «АлФарма». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «АлФарма».

Биапенем в комбинации с полимиксином и/или тигециклином обладает значительным потенциалом для включения в схемы терапии тяжелых полирезистентных инфекций у детей благодаря относительной стабильности к некоторым классам карбапенемаз, активности в отношении широкого спектра микроорганизмов, включая *P. aeruginosa*. Однако на данный момент препарат зарегистрирован только для применения у взрослых, а его применение в педиатрии осуществляется «off-label». Имеющиеся литературные данные о его применении преимущественно датируются 1990-ми гг., а в отечественной научной печати отсутствуют данные по использованию биапенема в педиатрической практике. Настоящий обзор является первой русскоязычной публикацией, в которой систематизированы основные фармакокинетические и фармакодинамические параметры препарата, рассматривается его потенциал в терапии полирезистентных возбудителей, описаны оптимальные режимы дозирования у детей, проанализирован профиль безопасности, в том числе в сравнении со взрослыми. Имеющиеся данные фармакокинетики у детей значимо не отличались от таковых у взрослых (C_{max} составлял 24–65 мг/л, $T_{1/2} = 1$ ч.), при этом объем распределения, изменение метаболизма в зависимости от возраста, изменение режима дозирования при почечной недостаточности у детей не исследованы. Наиболее часто в литературе был описан режим дозирования 6–12 мг/кг разово или 15–30 мг/кг/сут, при этом при терапии менингита дозы могли достигать 40 мг/кг каждые 6 ч. Препарат обладает удовлетворительной переносимостью и более низкой частотой побочных эффектов по сравнению с имипенемом, подчеркивается его минимальный нейротоксичный потенциал по сравнению с другими карбапенемами. Наличие пробелов в педиатрической популяции в данных фармакокинетики, отсутствие описанных случаев терапии полирезистентных возбудителей у детей биапенемом, вопросы целесообразности коррекции режима дозирования с учетом распространения резистентности и изменения фармакокинетики у пациентов в критическом состоянии поднимают проблему необходимости проведения современных проспективных фармакокинетических и клинических исследований у детей.

Review

Biapenem use in pediatric patients: current state of knowledge

Kostina A.V.¹, Kostyleva M.N.^{1,2}, Strok A.B.^{1,3}, Petraykina E.E.¹, Zyryanov S.K.^{3,4}

¹ Russian Children's Clinical Hospital – branch of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ RUDN University, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Contacts:

Anna V. Kostina

E-mail: kostina_a_v@rdkb.ru

Key words: antibiotics, biapenem, children, antimicrobial resistance, nosocomial infections.

Conflicts of interest: the article is supported by ALPHARMA. The opinion expressed in the article is that of the authors and may not reflect the opinions of ALPHARMA.

Biapenem, in combination with polymyxin and/or tigecycline, has promising potential in the treatment of severe infections in children, including infections caused by some difficult to treat resistant pathogens. However, biapenem is currently approved only for adult use, and its administration in pediatrics remains off-label. Available literature on pediatric use of biapenem predominantly dates back to the 1990s. There is a lack of data in Russian-language scientific literature regarding the use of biapenem in pediatric practice. This review is the first publication in Russian to systematize biapenem key pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters, evaluate its potential for treating infections caused by resistant pathogens, describe optimal dosing regimens for children, and analyze its safety profile, including a comparison with data obtained from treating adults. Available pharmacokinetic data in children do not differ significantly from those in adults (C_{max} of 24–65 mg/L, $T_{1/2}$ of 1 hour), however, the volume of distribution, age-related metabolic changes, and dose adjustments for renal impairment in children remain uninvestigated. The most frequently reported dosing regimen in the literature is 6–12 mg/kg per dose or

15–30 mg/kg/day, whereas for the treatment of meningitis, doses of up to 40 mg/kg every 6 hours have been utilized. The drug demonstrates favorable tolerability and a lower incidence of adverse events compared to imipenem, with particular emphasis on its minimal neurotoxic potential relative to other carbapenems. Gaps in pharmacokinetic data for the pediatric population, the lack of reported cases of biapenem therapy for multidrug-resistant pathogens in children, and unresolved questions regarding dose adjustments in the context of rising resistance and altered pharmacokinetics in critically ill patients highlight the urgent need for modern prospective pharmacokinetic and clinical studies in children.

Введение

В настоящее время глобальной проблемой здравоохранения остается распространение антимикробной резистентности, обусловленное повсеместным и нерациональным использованием антибиотиков. Согласно оценкам экспертов, летальность от инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, к 2050 г. может достичь 10 млн случаев в год, превысив таковую от онкологических заболеваний [1]. По данным общероссийского регистра антибиотикорезистентности «AMRmap» (за период 2015–2023 гг.), резистентность *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам составляет порядка 80%, *Klebsiella pneumoniae* – до 35%, *Pseudomonas aeruginosa* – до 50%. Особую тревогу вызывает распространение нозокомиальных патогенов среди возбудителей внебольничных инфекций.

Темп распространения резистентности существенно опережает скорость разработки новых антибактериальных препаратов. Это диктует необходимость пересмотра терапевтических парадигм, включая поиск альтернативных методов (бактериофаготерапия, ингибирование факторов патогенности) либо возвращение «старых» антибиотиков в клиническую практику [2].

Наиболее ярким примером такого «ренессанса» являются антибактериальные препараты из группы полимиксинов (колистиметат натрия и полимиксин В), выпущенные на рынок еще в 1950-ых гг. В 70-ых гг. прошлого столетия от применения этих препаратов было решено отказаться в связи с выраженной нейро- и нефротоксичностью всей группы [2, 3]. Редкое использование полимиксинов в течение десятилетий позволило сохранить активность против современных штаммов микроорганизмов. На сегодняшний день эти препараты являются незаменимыми для терапии инфекций, вызванных экстремально резистентными грамотрицательными возбудителями, и сохраняют антимикробную активность в более чем 90% случаев (*A. baumannii* и *P. aeruginosa* – 99%, *K. pneumoniae* – 94%). Помимо микробиологических преимуществ, по данным современных исследований токсический профиль полимиксинов является более благоприятным, чем предполагалось ранее, в том числе у пациентов в критическом состоянии и на заместительной почечной терапии [3, 4].

Другим препаратом, заслуживающим внимание в контексте поиска альтернатив при полирезистентных инфекциях, является биапенем из группы карбапенемов. Оригинальный препарат применяется с начала 2000-х гг. в Японии и некоторых странах Юго-Восточной Азии для терапии тяжелых бактериальных инфекций у взрослых и детей [5]. Дефицит новых антибиотиков на фармацевтическом рынке, в том числе обусловленный длительностью регистрации, привлек интерес к давно известному биапенему в России. Препарат был зарегистрирован в 2021 г. для терапии пневмонии, инфекции мочевых путей, перитонита и хронических респираторных заболеваний у взрослых. Поскольку препарат противопоказан для применения у пациентов младше 18 лет, назначение детям проводится по решению врачебной комиссии вне инструкции («off-label»).

Особый интерес препарат вызывает с точки зрения более высокой бактерицидной активности против *P. aeruginosa*, а также большей стабильности по сравнению с другими карбапенемами к гидролизу карбапенемазами OXA-48 и NDM [5]. Данное свойство позволяет рассмотреть биапенем в сочетании с полимиксинами, тигециклином или фосфомицином как альтернативную схему комбинации цефтазидим-авибактам + азтреонам в условиях ограниченной доступности последних.

Несмотря на накопленный опыт применения в разных возрастных группах, большинство современных публикаций посвящено использованию биапенема у взрослых. Педиатрические аспекты его использования рассматривались преимущественно в рамках ранних клинических исследований в Японии. Целью данного обзора является систематизация данных о фармакокинетических и фармакодинамических параметрах биапенема, оценка его потенциала в терапии полирезистентных инфекций, определение оптимальных режимов дозирования у детей, а также анализ профиля безопасности.

Фармакодинамика и спектр активности

Согласно данным общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП)¹, биапенем оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра аз-

¹ Общая характеристика лекарственного препарата биапенем (торговое наименование «БИАНЕМЕР-АГ»). Ссылка на источник https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC, запрос выполнен 14.08.2026.

робных грамположительных (в том числе *Enterococcus faecalis*), грамотрицательных и анаэробных бактерий, включая *P. aeruginosa*, устойчивую к имипенему/циластатину, меропенему, гентамицину, и *Bacteroides fragilis* соответственно. Институтом клинических и лабораторных стандартов США (CLSI) не установлена минимальная подавляющая концентрация (МПК) для биापенема, однако, были предложены МПК ≤ 4 мг/л и > 8 мг/л для чувствительных и резистентных аэробных бактерий соответственно.

Механизм действия биापенема, как и всех бета-лактамов антибиотиков, связан с ингибированием синтеза пептидогликана клеточной стенки за счет высокой аффинности к пенициллин-связывающим белкам (ПСБ) 1, 2 и 4 типов, способствующим гибели бактериальной клетки.

Парадоксально звучит заявленная по инструкции активность биапенема в отношении грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к другим карбапенемам. При этом традиционные карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин и дорипенем) демонстрируют ограниченную *in vitro* активность против карбапенеморезистентных микроорганизмов, а их применение (в том числе с полимиксинами или тигециклином) является diskutabelным и по мнению ряда авторов может быть ассоциировано с неблагоприятными исходами терапии [6]. Вероятно, данное свойство может быть объяснено меньшей аффинностью биапенема к эффлюксным помпам *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [7].

В исследовании, проведенном Гординой Е. и соавт., МПК меропенема для *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы NDM и OXA-48, составила 512 мг/л, тогда как МПК биапенема для того же изолята составила 256 мг/л. Аналогичная закономерность выявлена и для *P. aeruginosa* (продуценты металло-бета-лактамаз VIM, IMP или с неферментативным фенотипом резистентности) – МПК₉₀ для меропенема была 512 мг/л, биапенема – 256 мг/л. Тем не менее, несмотря на двукратное снижение МПК, данные значения существенно превышают установленный порог чувствительности. По данным *in vitro* исследования, среди всех устойчивых к меропенему штаммов, 28,6% изолятов *K. pneumoniae* и 22,2% *P. aeruginosa* продемонстрировали чувствительность к биапенему, остальные были устойчивы к данному препарату либо чувствительны при увеличенной экспозиции [8].

Схожие результаты были получены коллективом авторов НИИ антимикробной химиотерапии г. Смоленска при определении *in vitro* чувствительности к биапенему и другим карбапенемам энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных возбудителей. При определении МПК₅₀/МПК₉₀ внебольничных и нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* для биапенема, имипенема/циластатина и меропенема, МПК₅₀/МПК₉₀ для всех микроорганизмов биапенема была схожа или в 2 раза ниже по сравнению с другими антисинегнойными карбапенемами (Таблица 1).

Однако авторами подчеркивается, что данное различие не считается существенным и препарат не может

Таблица 1. Сравнение МПК₅₀/МПК₉₀ биапенема, меропенема и имипенема/циластатина для *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* соответственно

Препарат	МПК ₅₀ /МПК ₉₀ для <i>P. aeruginosa</i>	МПК ₅₀ /МПК ₉₀ для <i>K. pneumoniae</i>	МПК ₅₀ /МПК ₉₀ для <i>A. baumannii</i>
Биапенем	2/64	0,5/16	64/128
Меропенем	4/64	0,5/32	-/128
Имипенем/ циластатин	4/128	0,5/32	64/128

быть использован для терапии карбапенеморезистентных микроорганизмов [9].

Более перспективные данные были получены в исследовании коллектива авторов из Беларуси и России. Известно, что при терапии тяжелых инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, риск летальности значительно снижается при комбинированном назначении 2-3 антибиотиков [10, 11]. Тапальский Д. и соавт. провели сравнительное *in vitro* исследование активности биапенема и меропенема и их комбинации с колистиметатом натрия в отношении карбапенемазопродуцирующих грамотрицательных микроорганизмов. При изучении МПК карбапенемов в отношении *K. pneumoniae*, продуцирующих металло-бета-лактамазы, МПК₅₀ биапенема составляла 2 мг/л против 32 мг/л у меропенема. Примечательно, что при продукции энтеробактерии сериновой бета-лактамазы (KPC) или ко-продукции, МПК₅₀ биапенема значимо не отличалась от меропенема и превышала порог *in vitro* чувствительности. В отношении *P. aeruginosa* оба карбапенема показали сопоставимо низкую активность против штаммов, продуцирующих VIM, однако в группе изолятов с неферментативным фенотипом резистентности МПК₅₀ биапенема была в 4 раза ниже МПК меропенема (8 мг/л против 32 мг/л соответственно).

При оценке синергизма комбинированной терапии, для подавляющего большинства протестированных изолятов *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, комбинация карбапенема с колистиметатом натрия продемонстрировала синергизм или аддитивный эффект. Вероятно, синергизм препаратов связан с нарушением целостности наружной клеточной мембраны колистиметатом натрия, облегчая проникновение карбапенемов к ПСБ. Активность комбинации карбапенемов с колистиметатом натрия была преимущественно сопоставимой (биапенем + колистиметат натрия и меропенем + колистиметат натрия против *A. baumannii* 97,9–100% и *P. aeruginosa* 91,7–100%), однако варьировала в зависимости от ферментативного профиля изолятов. Наиболее существенные различия выявлены для *K. pneumoniae*, продуцирующих NDM: активность комбинации биапенема + колистиметат натрия достигала 95,8% против 83,3% для комбинации меропенема + колистиметат натрия. При ко-продукции нескольких карбапенемаз активность обеих комбинаций снижалась до 50% и 41,7% соответственно [12].

Фармакокинетика

При проведении клинических исследований биапенем продемонстрирован линейную фармакокинетическую у взрослых здоровых добровольцев. Средняя максимальная концентрация в плазме ($C_{\max}$) после разового введения препарата в дозировке от 20 до 600 мг составляла от 1 до 32 мг/л. Аналогичным образом площадь под фармакокинетической кривой (ПФК) нарастала с повышением дозировки линейно. При повторных введениях кумуляции препарата не возникало [13]. Биапенем обладает низкой степенью связывания с белками плазмы (3,7%), что обеспечивает высокую долю свободной фракции препарата. Объем распределения (V_d) составляет от 5,3 до 22,4 л, что свидетельствует о преимущественном распределении препарата во внеклеточной жидкости и хорошей пенетрации в ткани [7]. Биапенем наиболее стабилен, по сравнению с другими карбапенемами, под воздействием дигидропептидазы-1 почек, благодаря чему возможно его применение без добавления циластатина [13, 14]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 1 ч., что соответствует фармакокинетике других карбапенемов и обуславливает необходимость многократного введения для поддержания времени, в течение которого свободная фракция превышает МПК ($\%fT > \text{МПК}$) – ключевого фармакодинамического параметра для бета-лактамов [5].

Фармакокинетика биапенема у детей оценивалась в рамках клинических исследований в Японии у небольшого количества пациентов и значимо не отличается от таковой у взрослых – $C_{\max}$ варьировала в диапазоне от 24 до 65 мкг/мл при назначении 6 и 12 мг/кг соответственно [15, 16]. Как и у взрослых, период полувыведения составлял 1 ч. – спустя 5,5 ч. после инфузии 6 мг/кг, препарат в крови не определялся [17]. Экскреция неизмененного препарата с мочой в течение 6 ч. после введения составила порядка 65% и 73% при назначении в дозировке 6 и 12 мг/кг соответственно [15].

Фармакокинетика препарата претерпевает свои изменения у пациентов с сепсисом – синдром капиллярной утечки и инфузионная терапия, приводящие к увеличению объема распределения, могут снизить пиковые концентрации препарата в плазме, а аугментированный почечный клиренс и проведение экстракорпоральных методик гемокоррекции способствуют увеличению клиренса гидрофильного препарата [18, 19]. Совокупное действие этих факторов может приводить к субтерапевтическим концентрациям биапенема и недостижению целевых фармакодинамических показателей ($\%fT > \text{МПК}$), что диктует необходимость оптимизации режимов дозирования, включая увеличение разовых доз, сокращение интервалов между введениями или применение продленной инфузий.

Режим дозирования и инфузии

Обычная суточная доза биапенема у взрослых, согласно ОХЛП, составляет 300 мг каждые 12 ч.

в виде 30-минутной внутривенной инфузии, однако при лечении нозокомиальной пневмонии рекомендуемая доза составляет 1000 мг каждые 8 ч. в виде продленной инфузии в течение 3 ч. Фармакокинетически-фармакодинамическое (ФК/ФД) моделирование установило, что возможно проведение продленной инфузии по 600 мг каждые 12 ч., так и по 300 мг каждые 6 ч. при $40\%T > \text{МПК}$ [5]. Для достижения более строгих целей ($70\%T > \text{МПК}$), по данным многочисленных исследований, стандартный режим дозирования 1200 мг/сут оказался недостаточным у более 60% пациентов при МПК микроорганизма > 1 мг/л. Введение препарата в режиме продленной инфузии и повышение режима дозирования до 2400 мг/сут оказалось более оптимальным для пациентов в критическом состоянии [19, 20]. Результаты моделирования методом Монте-Карло показали, что при режиме дозирования (600 мг каждые 12 ч. в виде 1-часовой инфузии) целевой показатель $\%fT > \text{МПК}$ достигался для штаммов с МПК $\leq 0,5$ мг/л. В случае применения повышенного режима дозирования (1000 мг каждые 8 ч. в виде 3-часовой инфузии) максимальная МПК штамма, при которой достигалась фармакодинамическая цель, увеличивалась до 4 мг/л [7, 12].

Режим дозирования препарата для детей был определен в 90-ых гг. прошлого столетия в рамках клинических исследований в Японии, наиболее часто встречаемая разовая доза в литературе была 6 или 12 мг/кг при оценке фармакокинетических параметров. При исследовании эффективности препарат назначался для терапии пневмонии, лимфаденита, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции мочевыводящих путей в суточной дозировке 15–37 мг/кг/сут [21–23], при этом при терапии менингита использовалась закономерно более высокая дозировка от 90 до 160 мг/кг/сут [17, 24, 25]. Наиболее современными являются исследования Ikawa K. и соавт., которые в 2008 г. оценивали фармакокинетическую биопенему у детей в стабильном состоянии при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с последующим ФК/ФД моделированием по модели Монте-Карло. В фармакокинетический анализ вошло 125 образцов плазмы от 25 детей, забор крови проводился после первой и второй инфузии препарата (время инфузии составляло 30 или 60 мин.). Распределения МПК клинических изолятов были взяты из данных общенационального регистра. Большая часть чувствительных к биапенему микроорганизмов включала в себя *P. aeruginosa* с разбросом МПК от 0,063 до 32 мг/л. МПК₅₀ 0,5 мг/л, МПК₉₀ 16 мг/л. Фармакодинамическая модель продемонстрировала, что введение препарата в дозе 5 мг/кг каждые 8 ч. и 10 мг/кг каждые 8 ч. с высокой вероятностью приведет к достижению цели. [14]. Схожие результаты те же авторы получили в 2009 г. на меньшей выборке пациентов, так же рекомендуя режим дозирования 5–10 мг/кг каждые 8 ч. [26].

Рекомендации по антибактериальной терапии экстремально резистентных возбудителей у детей, как правило, основаны на взрослых рекомендациях [27] и лимити-

тированы профилем безопасности, отсутствием данных клинических исследований, а также неопределенным режимом дозирования. Так, в международных и российских рекомендациях по терапии полирезистентных возбудителей, авторы рекомендуют превышение суточной дозировки тигециклина до 200 мг/сут и сульбактама до 6–9 г/сут «off-label» для пациентов старше 18 лет [6, 28], предложены так же рекомендации по увеличению режима дозирования биापенема до 3 г/сут для достижения фармакодинамических целей [7], однако схожих рекомендаций по увеличению дозировки для детей, которым препараты назначаются в мг/кг, на сегодняшний день нет.

Отдельной нерешенной задачей остается, как дозировать биапенем у детей в случае сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и проведения заместительной почечной терапии посредством гемодиализа или перитонеального диализа. Для пациентов старше 18 лет описаны рекомендации по снижению дозировки на 50% при клиренсе креатинина < 15 мл/мин, при проведении программного гемодиализа – 50% от обычной дозы в дни без диализа и дополнительная доза после процедуры гемодиализа. В случае проведения продленной вено-венозной гемодиализации, рекомендовано введение препарата в полной дозе, однако предпочтительнее введение по 300 мг каждые 6 ч. для улучшения фармакокинетики препарата [5]. Однозначно ответить, можно ли экстраполировать эти данные на детей разных возрастных групп, без проведения фармакокинетических исследований и оценки зрелости метаболизма и почечной экскреции невозможно.

Безопасность применения

Внутривенное введение биапенема характеризуется удовлетворительной переносимостью и более низкой частотой побочных эффектов по сравнению с имипенемом/циластатином (1,9–3,4% и 1,8–6,3% соответственно). Наиболее частыми побочными эффектами, зафиксированными при применении препарата, были кожные высыпания, тошнота, рвота и диарея [13, 29]. Преимуществом препарата является более низкая нейротоксичность по сравнению с другими бета-лактамами, в частности имипенемом/циластатином, цефазолином и панипеномом. Расположение триазольного радикала в C-2 позиции боковой цепи бета-лактамного кольца, а также низкая афинность препарата к GABA-рецептору, позволило снизить проконвульсивный потенциал препарата, что делает биапенем наименее нейротоксичным среди всех карбапенемов [30, 31]. При клиническом исследовании биапенема у здоровых взрослых в США, авторы отмечали, что у исследуемых чаще встречалась тошнота, рвота и сыпь при повышении дозировки до 1250 мг каждые 8 ч. Тем не менее, ни одного серьезного побочного эффекта у препарата не отмечалось среди всей группы из 36 человек [7].

Схожий профиль безопасности препарат продемонстрирован и у детей на этапе клинических исследова-

ний в Японии: клинически значимых побочных эффектов не отмечалось, наиболее часто была зафиксирована транзиторная эозинофилия (2–5%), тромбоцитопения и нарастание трансаминаз [22, 24]. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, непосредственно сравнивающих нейротоксичность биапенема с другими карбапенемами у детей, структурные особенности молекулы препарата позволяют экстраполировать данные взрослых и предположить аналогично низкий риск судорожной активности в педиатрической популяции. Тем не менее, для подтверждения безопасности биапенема у детей, особенно при длительном применении и у пациентов с факторами риска (недоношенность, нарушения функции почек, сопутствующая неврологическая патология), необходимы проспективные постмаркетинговые исследования с большим объемом выборки.

Обсуждение и выводы

Биапенем представляет собой перспективный карбапенем с уникальным сочетанием антимикробной активности, минимальной нейротоксичности и благоприятного профиля переносимости, что делает его привлекательным препаратом для педиатрической практики. Однако применение биапенема у детей в настоящее время ограничено отсутствием официальной регистрации, устаревшей доказательной базой и неопределенностью режимов дозирования в условиях распространения антибиотикорезистентности.

В силу преимущественного использования в Азии, препарат не включен в рекомендации по терапии полирезистентных возбудителей наиболее авторитетных сообществ, таких как Американское общество инфекционных болезней (IDSA), отсутствуют крупные рандомизированные и многоцентровые исследования препарата. В отечественных рекомендациях первое упоминание биапенема в контексте его высокой стабильности к карбапенемазам классов NDM и OXA-48 встречается в «Программе СКАТ» (2025 г.), где он рекомендован в качестве карбапенема 2-й группы в комбинации с полимиксинами и/или тигециклином для терапии сепсиса карбапенеморезистентной этиологии [11]. Несмотря на достаточное описание случаев *in vitro* и *in vivo* активности препарата, данный подход остается предметом дискуссий в профессиональном сообществе. При высказанном предположении меньшей аффинности препарата к пориновым рецепторам, причина большей стабильности под воздействием карбапенемаз на данный момент не ясна.

Учитывая разницу в цене биапенема и цефтазидимавибактама, можно предположить фармакоэкономическое преимущество применения схем на основе биапенема. Для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение фармакоэкономических исследований с оценкой всех затрат.

На отечественном фармацевтическом рынке биапенем представлен в лекарственной форме порошка

Таблица 2. Суммарная таблица сравнения фармакокинетических параметров и режима дозирования биापенема при применении у пациентов старше и младше 18 лет

Группа пациентов	$C_{\max}$ при введении стандартной разовой дозы	$T_{1/2}$	Vd	Связь с белками	Режим дозирования	Коррекция дозы при почечной недостаточности и заместительной почечной терапии
Взрослые	17–32 мг/л [13]	1 ч. [5]	5,3–22,4 л [7]	3,7% [ОХЛП, 13]	600–3000 мг/сут [ОХЛП, 7]	При КК < 15 мл/мин – редукция дозы на 50%, программный гемодиализ – так же с дополнительным введением дозы в дни диализа. При продленной гемодиализации – по 300 мг × 4 р/сут [5]
Дети	24–65 мг/л [15, 16]	1 ч. [17]	Данных нет	Данных нет	15–30 мг/кг/сут [14, 25], до 160 мг/кг/сут при менингите [17, 24, 25]	Данных нет

$C_{\max}$ – максимальная концентрация; $T_{1/2}$ – период полувыведения; Vd – объем распределения препарата; КК – клиренс креатинина.

для приготовления раствора для инфузий по 300, 600 и 1000 мг, однако она не в полной мере отвечает потребностям педиатрической практики. При назначении препарата в дозировке 10 мг/кг каждые 8 ч. детям с массой тела менее 30 кг, остается неиспользованный остаток препарата, который необходимо утилизировать (восстановленный раствор может быть введен в течение 3 или 4 ч. в зависимости от растворителя при хранении при температуре менее 25°C). Для применения препарата в педиатрической популяции с широким диапазоном антропометрических показателей целесообразно производство формы выпуска с меньшей дозировкой или проведение исследований фармацевтической стабильности препарата.

Поскольку биапенем, как и все бета-лактамы, относится к время-зависимым антибактериальным препаратам, для эффективности терапии необходимо превышение МПК в течение 40% всего времени дозирования. Для пациентов с сепсисом, в том числе вызванным экстремально резистентными микроорганизмами, для улучшения результатов выживания ФК/ФД цели могут достигать 100%Т > 2–3МПК [32, 33]. Предложенное увеличение режима дозирования для взрослых по 1 г каждые 8 ч. продленной инфузией за 3 ч. позволит достичь необходимых ФК/ФД параметров.

При достаточном количестве современной научной литературы по применению биапенема у взрослых, публикации по детям отсутствуют (Таблица 2). При по-

иске научной литературы в базе «PubMed» (запрос на 06.07.2026) по запросу «biapenem [MeSH] AND pediatrics» найдено всего 20 публикаций с 1994 г., причем наиболее актуальная датируется 2009 г. Тем не менее, эти работы остаются единственными доступными исследованиями биапенема у детей.

Вероятно, это обусловлено отсутствием зарегистрированных показаний для детей в России, этическими ограничениями при проведении исследований у уязвимой группы пациентов и ограниченной географией применения (Азия и Россия). Будет ли актуален режим дозирования 15–30 мг/кг/сут в условиях экстремальной резистентности и распространенности микроорганизмов-продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз? Как меняется фармакокинетика препарата у детей в критическом состоянии и, соответственно, режим дозирования? Целесообразно ли рутинное проведение терапевтического лекарственного мониторинга биапенема у детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии? Для однозначных ответов на эти вопросы и интеграции биапенема в современные стандарты педиатрической антибактериальной терапии необходимо проведение качественных фармакокинетических и клинических исследований. До получения этих данных назначение биапенема детям должно осуществляться строго по решению врачебной комиссии с тщательным клинико-лабораторным мониторингом и учетом индивидуальных особенностей пациента.

Литература

1. WHO team. No time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. 2019. Available at: www.who.int/publications/i/item/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections. Accessed June 2026.
2. Bergen P.J., Landersdorfer C.B., Lee H.J., Li J., Nation R.L. 'Old' antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25(6):626-633. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328358afe5
3. Eliseeva E.V., Azizov I.S., Zubareva N.A. Review of the international consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiya.* 2019;21(4):282-309. Russian. (Елисева Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А. Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(4):282-309.) DOI: 10.36488/смас.2019.4.282-309
4. Falagas M.E., Kopterides P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;13(5):592-597. DOI:10.1097/MCC.0b013e32827851d7
5. Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Biapenem: clinical and microbiological characteristics and the place of the new carbapenem in the treatment of severe infections in the hospital. *Clinical pharmacologists' point of view. Antibiotiki i khimioterapiya.* 2022;67(5-6):81-91. Russian. (Яковлев С.В., Суворова М.П. Биापенем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжёлых инфекций в стационаре. *Точка зрения клинических фармакологов. Антибиотики и химиотерапия.* 2022;67(5-6):81-91.) DOI:10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-9
6. Tamma P.D., Heil E.L., Justo J.A., Mathers A.J., Satlin M.J., Bonomo R.A. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis.* 2024;ciae403. DOI: 10.1093/cid/ciae403
7. Griffith D.C., Morgan E.E., Dudley M.N., Loutit J.S. Phase 1 study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of biapenem in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;1;65(5):e02612-20. DOI: 10.1128/aac.02612-20
8. Gordina E.M., Bozhkova S.A., Shabanova V.V. Biapenem activity against meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2022;67(3-4):23-28. Russian. (Гордина Е.М., Божкова С.А., Шабанова В.В. Активность биапенема в отношении меропенем-устойчивых *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*. *Антибиотики и химиотерапия.* 2022;67(3-4):23-28.) DOI:10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-23-28
9. Kozlov R.S., Azizov I.S., Dekhnich A.V., Ivanchik N.V., Kuzmenkov A.Yu., Martinovich A.A., et al. *In vitro* activity of biapenem and other carbapenems against Russian clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., and Enterobacterales. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiya.* 2021;23(3):280-291. Russian. (Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А. и соавт. *In vitro* чувствительность к биапенему и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и представителей порядка Enterobacterales, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021;23(3):280-291.) DOI: 10.36488/смас.2021.3.280-291
10. Tzouveleakis L.S., Markogiannakis A., Piperaki E., Souli M., Daikos G.L. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(9):862-872. DOI: 10.1111/1469-0691.12697
11. Yakovlev S.V., Sidorenko S.V., Protsenko D.N., Briko N.I., Antimicrobial stewardship strategy for inpatient care: Russian clinical guidelines. M. Izdatel'stvo "MedCom-Pro" 2025. 344 p. Russian. (Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н., Брико Н.И., Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Издательство «МедКом-Про», 2025. 344 с.)
12. Tapalski D.V., Karpova E.V., Simonchik M.V., Pyzh A.E., Golikova M.V. Comparative activity of meropenem and biapenem and their combinations with colistin against Gram-negative microorganisms-producers of carbapenemases from various groups. *Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiya.* 2025;27(3):317-329. Russian. (Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Симончик М.В., Пыж А.Э., Голикова М.В. Сравнительная активность меропенема и биапенема и их комбинаций с колистином в отношении грамотрицательных микроорганизмов-продуцентов карбапенемаз различных групп. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2025;27(3):317-329.) DOI:10.36488/смас.2025.3.317-329
13. Perry C.M., Ibbotson T. Biapenem. *Drugs.* 2002;62(15):2221-2234; DOI: 10.2165/00003495-200262150-00005
14. Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Miki M., Nishimura S., Kobayashi M. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in paediatric patients. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(2):203-210. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2008.00908.x
15. Kakizaki Y., Yokoyama M., Tsushima N. Clinical studies on and pharmacokinetics of a new carbapenem antibiotic, biapenem (L-627), in the pediatric field. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(7):889-895. PMID: 7933522.
16. Motohiro T., Handa S., Yamada S., Oki S., Yoshinaga Y., Oda K., et al. Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies on biapenem (L-627) in the pediatric field. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(12):1728-1752. DOI: 10.11553/ANTIBIOTICS1968B.47.1728
17. Iwai N., Nakamura H., Taneda Y. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(12):1706-1722. DOI: 10.11553/antibiotics1968b.47.1706

18. Roberts J.A., Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:755-775. DOI: 10.2165/00003088-200645080-00001
19. Chen D., Wu X., Zhang H., Yao H., Jin L., Luo X., et al. Population pharmacokinetics, dosing optimization and clinical outcomes of biapenem in patients with sepsis. *Front Pharmacol.* 2024;15:1388150. DOI: 10.3389/fphar.2024.1388150
20. 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
21. Haruta T., Kuroki S., Ohkura K., Nikami H., Nishio T., Kobayashi Y. Studies on the efficacy and safety of biapenem (L-627) against infections in pediatrics. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(12):1723-1727. DOI: 10.11553/antibiotics1968b.47.1723
22. Kusumoto Y., Akita H., Sato Y., Iwata S., Takeuchi Y., Abe T., et al. Bacteriological and clinical studies of biapenem (L-627) in pediatrics. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(7):921-931. PMID: 7933527.
23. Fujii R., Fujita K., Yoshikawa M., Muroso K., Maruyama S., Sakata H., et al. Pharmacokinetic and clinical studies with L-627 (biapenem) in the pediatric field. Pediatric study group of L-627. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(5):530-552. DOI: 10.11553/antibiotics1968b.47.530
24. Toynaga Y., Ishihara T., Tezuka T., Sano T., Kawada K., Nakamura H. et al. Pharmacokinetic and clinical studies on biapenem (L-627) in the pediatric field. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(12):1691-1705. DOI: 10.11553/antibiotics1968b.47.1691
25. Tajima T., Niimi R., Kobayashi M., Kobayashi-Negishi S., Kondo Y., Nakayama-Esaki E. et al. Pharmacokinetic, bacteriological and clinical studies on biapenem (L-627) in children. *Jpn J Antibiot.* 1994;47(7):896-902. DOI: 10.11553/antibiotics1968b.47.896
26. Kameda K., Miki M., Ikawa K., Morikawa N., Kobayashi M. Dosing regimen rationalization of biapenem in pediatric patients: use of Monte Carlo simulation. *Jpn J Antibiot.* 2009;62(1):1-8. PMID: 19378765.
27. Aguilera-Alonso D., Escosa-García L., Saavedra-Lozano J., Cercenado E., Baquero-Artigao F. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections in children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;64(3):e02183-19. DOI: 10.1128/AAC.02183-19
28. Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zolotukhin K.N. Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms (updated 2024). *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2025;22(2):149-189. Russian. (Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Золотухин К.Н. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2025;22(2):149-189.) DOI: 10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189
29. Pei G., Yin W., Zhang Y., Wang T., Mao Y., Sun Y. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Chemother.* 2016;28(1):28-36. DOI: 10.1179/1973947814Y.00000000226
30. Day I.P., Goudie J., Nishiki K., Williams P.D. Correlation between *in vitro* and *in vivo* models of proconvulsive activity with the carbapenem antibiotics, biapenem, imipenem/cilastatin and meropenem. *Toxicol Lett.* 1995;76(3):239-243. DOI: 10.1016/0378-4274(95)80008-2
31. Sunagawa M., Matsumura H., Sumita Y., Nouda H. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: effect of C-2 side chain. *J Antibiot.* 1995;48(5):408-416. DOI: 10.7164/antibiotics.48.408
32. Roberts J.A., Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:755-773. DOI: 10.2165/00003088-200645080-00001
33. Chosidow A., Benaboud S., Beranger A., Zheng Y., Moulin F., Dupic L., et al. Are β -lactam concentrations adequate in severe sepsis and septic shock in children? *Therapie.* 2006;75(6):633-640. DOI: 10.1016/j.therap.2020.04.007