

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)45-06-02

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 – 00.00.2025

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 (Микробиологическая лаборатория ЕКДЛ SmartLab АО «Группа компаний «МЕДСИ»)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2025.

Содержание

Болезни и возбудители

- Козлова И.В., Носов Н.Ю., Юнакова И.В., Плахова К.И., Кубанов А.А.
268 Генетическое разнообразие *Chlamydia trachomatis* на территории России
- Лебедева Е.О., Давтян Л.А., Кузнецова И.К., Шутов М.В., Рачина С.А.
275 Респираторно-синцитиальный вирус у взрослых: особенности течения и инновационные методы профилактики
- Ларин Е.С., Рачина С.А., Федина Л.В., Зайналабидова Х.Г., Агеевец В.А., Сидоренко С.В., Авдеева А.А.
289 Инфекции, вызванные гипервирулентными изолятами *Klebsiella pneumoniae*: актуальность проблемы
- Арбузова Н.В., Шпилева М.В., Катунин Г.Л., Носов Н.Ю.
304 Протеомика *Treponema pallidum*: перспективы улучшения серологической диагностики сифилиса
- Кожушная О.С., Воропаев А.Д., Левин П.А., Новичкова Г.А., Солопова Г.Г.
309 Анализ мутаций резистентности цитомегаловируса и клинических особенностей течения ЦМВ-инфекции у иммунокомпрометированных детей

Антимикробные препараты

- Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Симончик М.В., Пыж А.Э., Голикова М.В.
317 Сравнительная активность меропенема и биопенема и их комбинаций с колистином в отношении грамотрицательных микроорганизмов-продуцентов карбапенемаз различных групп
- Арепьева М.А., Кузьменков А.Ю., Старостенков А.А., Колбин А.С., Балыкина Ю.Е., Гомон Ю.М., Курылев А.А., Козлов Р.С.
330 Интегрированная система мониторинга потребления антимикробных препаратов и прогнозирования резистентности на основе динамических моделей

Антибиотикорезистентность

- Припутневич Т.В., Нечаева О.В., Бембеева Б.О., Гордеев А.Б., Кузнецова В.А., Скоробогатый А.В., Изюмов Р.В.
342 Изучение антибиотикорезистентности гипервирулентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов перинатальных центров различных регионов Российской Федерации
- Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Фролова И.Н., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А.
359 Ванкомицинорезистентные *Enterococcus faecium* в гематологии: чувствительность к антимикробным препаратам и клональное разнообразие
- Гулятьева Н.А., Виноградова А.Г., Колесникова И.В., Рыжова К.А., Шелковникова О.В.
369 Опыт создания замкнутого цифрового контура для обеспечения непрерывного мониторинга антимикробной резистентности на основе валидированных результатов микробиологической диагностики

Опыт работы

- Рачеева Ю.В., Эйдельштейн И.А., Пунин А.А., Ветлицына О.В., Ашакевич Т.П., Романов А.В., Козлов Р.С.
390 Распространенность *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* у пациентов с обострением ХОБЛ в осенне-зимний период 2022–2023 гг. в Смоленской области
- Любимова Л.В., Павлова С.И., Любимов Е.А., Микишанина Е.А.
395 Динамика антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов до и после пандемии COVID-19
- Казюлина А.А., Грачева А.Н., Токаев Т.К., Синицын М.В., Елисеев П.И., Тюлькова Т.Е., Загоскин Ю.Д., Григорьев Т.Е., Васильева И.А.
406 Оценка бактерицидного действия объемных пористых композиционных материалов, импрегнированных серебром, на *Mycobacterium tuberculosis*
- Данилов Д.И., Савочкина Ю.А., Эйдельштейн И.А., Адешкина Н.И., Олейник О.Н., Гордукова М.А., Шипулин Г.А.
417 Выявление устойчивых к макролидам *Mycoplasma pneumoniae* с помощью быстрых молекулярно-генетических методов: разработка и валидация диагностического ПЦР-теста

Сравнительная активность меропенема и биопенема и их комбинаций с колистином в отношении грамотрицательных микроорганизмов-продуцентов карбапенемаз различных групп

Тапальский Д.В.¹, Карпова Е.В.¹, Симончик М.В.¹, Пыж А.Э.¹, Голикова М.В.²

¹ ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

² ФГБНУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия

Контактный адрес:

Дмитрий Викторович Тапальский
Эл. почта: tapalskiy@gmail.com

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость, биопенем, меропенем, колистин, комбинированная терапия, карбапенемазы.

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

Внешнее финансирование: исследование проведено при частичной финансовой поддержке гранта компании ООО «АлФарма».

Цель. Провести сравнительный анализ *in vitro* активности биопенема и меропенема, а также оценить эффективность их комбинаций с колистином в отношении клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующих карбапенемазы различных молекулярных классов.

Материалы и методы. В исследование включены 197 карбапенеморезистентных клинических изолятов *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* с фенотипом множественной (MDR) и экстремальной (XDR) антибиотикорезистентности. Чувствительность к антибиотикам определяли методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона в соответствии со стандартом ISO 20776-1:2019. Для оценки эффекта комбинаций антибиотиков использовали модифицированный метод тестирования бактерицидности различных комбинаций (МСВТ) и метод «шахматной доски» с расчетом индекса фракционной подавляющей концентрации (ΣФПК). Молекулярно-генетическую характеристику изолятов проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для прогноза эффективности двух режимов дозирования биопенема проводили фармакокинетико-фармакодинамический анализ с применением метода Монте-Карло.

Результаты. Биопенем продемонстрировал статистически значимо более низкие значения МПК₅₀ и МПК₉₀ по сравнению с меропенемом в отношении большинства изученных изолятов. Наибольшее преимущество биопенема выявлено в отношении *K. pneumoniae*, продуцирующих металло-β-лактамазу NDM: МПК₅₀ составляла 2 мг/л против 32 мг/л у меропенема. 74% изолятов *K. pneumoniae* были чувствительны к колистину (МПК₅₀/МПК₉₀ – 0,125/64 мг/л). 98% изолятов *P. aeruginosa* также сохраняли чувствительность к колистину (МПК₅₀/МПК₉₀ – 0,125/0,125 мг/л), что подтверждает его статус антибиотика «последнего резерва». Активность комбинаций биопенем/авибактам в отношении *P. aeruginosa* проявлялась только в отношении клинических изолятов, не продуцирующих карбапенемазы. В отношении *K. pneumoniae* активность комбинации биопенем (4 мг/л) + авибактам (4 мг/л) была максимальной в отношении продуцентов карбапенемаз одного типа (КРС – бактерицидный эффект в отношении 69,2% изолятов, ОХА-48 – 88,5% изолятов, NDM – 83,3% изолятов), среди ко-продуцентов карбапенемаз 2 типов устойчивость к указанной комбинации отмечена для 75% изолятов. Для подавляющего большинства протестированных клинических изолятов *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* комбинации карбапенемов с колистином продемонстрировали синергидный (ΣФПК ≤ 0,5) или аддитивный (ΣФПК > 0,5 и ≤ 1,0) эффект.

Комбинации обоих карбапенемов с колистином проявляли бактерицидную активность в отношении большинства изолятов. Количественный анализ методом «шахматной доски» выявил, что комбинация биопенем + колистин обладает преимуществом перед комбинацией меропенем + колистин в отношении NDM-продуцирующих изолятов *K. pneumoniae* (ФПК₅₀ 1 мг/л и 8 мг/л соответственно). Для режима дозирования биопенема 1000 мг/8 ч. в виде 3-часовой инфузии спрогнозирована эффективность при действии на штаммы с МПК ≤ 4 мг/л.

Выводы. Биопенем обладает статистически значимо более высокой *in vitro* активностью, чем меропенем, в отношении устойчивых к меропенему клинических изолятов *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* с множественной и экстремальной резистентностью, выделенных в Республике Беларусь. Комбинация биопенема с колистином демонстрирует высокую эффективность и синергизм в отношении полирезистентных изолятов, что делает ее перспективным вариантом для эмпирической и целенаправленной терапии тяжелых инфекций, вызванных данными возбудителями, особенно в регионах с высокой распространенностью МБЛ-продуцирующих изолятов.

Comparative activity of meropenem and biapenem and their combinations with colistin against Gram-negative microorganisms-producers of carbapenemases from various groups

Tapalski D.V.¹, Karpova E.V.¹, Simonchik M.V.¹, Pyzh A.E.¹, Golikova M.V.²

¹ Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

² Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Contacts:

Dmitry V. Tapalski

E-mail: tapalskiy@gmail.com

Key words: multidrug resistance, biapenem, meropenem, colistin, combination therapy, carbapenemases.

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

External funding source: the study was partially supported by a grant from ALPHARMA.

Objective. To conduct a comparative *in vitro* analysis of the activity of biapenem and meropenem, as well as to evaluate the efficacy of their combinations with colistin against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* producing carbapenemases of different molecular classes.

Materials and methods. The study included 197 carbapenem-resistant clinical isolates of *K. pneumoniae*, *A. baumannii* and *P. aeruginosa* with a phenotype of multidrug (MDR) and extensively drug (XDR) resistance. Antibiotic susceptibility was determined by the broth microdilution method in Mueller-Hinton broth according to the ISO 20776-1:2019 standard. To assess the effect of antibiotic combinations, a modified method for testing the bactericidal activity of various combinations (MCBT) and the checkerboard method with calculation of the fractional inhibitory concentration index (ΣFIC) were used. Molecular genetic characterization of the isolates was performed by polymerase chain reaction (PCR). PKPD analysis was performed using Monte Carlo simulations to predict the efficacy of two dosing regimens for biapenem.

Results. Biapenem demonstrated statistically significantly lower MIC₅₀ and MIC₉₀ values compared to meropenem against the majority of the studied isolates. The greatest advantage of biapenem was revealed against NDM metallo-β-lactamase-producing *K. pneumoniae*: MIC₅₀ was 2 mg/L versus 32 mg/L for meropenem. 74% of *K. pneumoniae* isolates were susceptible to colistin (MIC₅₀/MIC₉₀ – 0.125/64 mg/L). 98% of *P. aeruginosa* isolates also remained susceptible to colistin (MIC₅₀/MIC₉₀ – 0.125/0.125 mg/L), confirming its status as a «last-resort» antibiotic. The activity of biapenem/avibactam combinations against *P. aeruginosa* was observed only against clinical isolates that did not produce carbapenemases. Against *K. pneumoniae*, the activity of the biapenem (4 mg/L) + avibactam (4 mg/L) combination was highest against producers of a single type of carbapenemase (KPC – bactericidal effect against 69.2% of isolates, OXA-48 – 88.5% of isolates, NDM – 83.3% of isolates); among co-producers of two types of carbapenemases, resistance to this combination was noted for 75% of isolates. For the vast majority of tested clinical isolates of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, and *K. pneumoniae*, combinations of carbapenems with colistin demonstrated a synergistic (ΣFIC ≤ 0.5) or additive (ΣFIC > 0.5 and ≤ 1.0) effect. Combinations of both carbapenems with colistin exhibited bactericidal activity against most isolates. Quantitative analysis by the checkerboard method revealed that the biapenem + colistin combination has an advantage over the meropenem + colistin combination against NDM-producing *K. pneumoniae* isolates (FIC₅₀ 1 mg/L and 8 mg/L, respectively). For the dosage regimen of biapenem 1000 mg/8h administered as a 3-hour infusion, efficacy has been predicted for strains with a MIC of ≤ 4 mg/L.

Conclusions. Biapenem exhibits a statistically significant higher *in vitro* activity than meropenem against meropenem-resistant clinical isolates of *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, and *P. aeruginosa* with multidrug and extensive drug resistance, isolated in the Republic of Belarus. The combination of biapenem with colistin demonstrates high efficacy and synergy against multidrug-resistant isolates, making it a promising option for empirical and targeted therapy of severe infections caused by these pathogens, especially in regions with a high prevalence of MBL-producing isolates.

Введение

Распространение грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы, представляет собой одну из наиболее серьезных угроз для глобального общественного здравоохранения и клинической практики. Карбапенемы исторически являлись препаратами «последнего резерва» для лечения инфекций, вызванных устойчивыми грамотрицательными патогенами. Однако быстрая эволюция и распространение механизмов резистентности, в частности, приобретенных карбапенемаз, значительно ограничили их

применение [1]. Среди карбапенемаз наибольшую клиническую проблему представляют ферменты классов Ambler A (KPC), B (металло-β-лактамазы – МБЛ, такие как NDM, VIM, IMP) и D (OXA-48-like) [2]. Эпидемиология карбапенемаз имеет выраженные географические особенности, что необходимо учитывать при выборе эмпирической терапии [3, 4].

Традиционные карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипенем) демонстрируют ограниченную *in vitro* активность в отношении штаммов, продуцирующих кар-

бапенемазы, особенно МБЛ. В связи с этим ведется активный поиск новых антимикробных препаратов и переоценка существующих. Биापеном – карбапенем, зарегистрированный в ряде стран, включая Россию. Он характеризуется повышенной стабильностью к гидролизу МБЛ класса В. Структурные особенности молекулы биापенема обеспечивают его устойчивость к действию почечной дегидропептидазы-I, что устраняет необходимость применения в комбинации с ингибиторами этого фермента [5, 6].

Ранее выполненные исследования продемонстрировали перспективность биापенема в отношении *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз NDM и OXA-48. В работе Агеевца В. и соавт. было показано, что среди NDM-продуцентов *Enterobacterales* формальную *in vitro* чувствительность к биапенему сохраняли 77,8% изолятов, в то время как к меропенему – 50,3%, а к имипенему – 21,1% [7]. В многоцентровом российском исследовании была установлена сопоставимая активность биапенема с другими карбапенемами в отношении циркулирующих в России штаммов, однако специальный анализ активности в отношении МБЛ-продуцентов не проводился [8].

В условиях широкой распространенности резистентности монотерапия часто оказывается неэффективной, что делает комбинированную терапию ключевой стратегией лечения инфекций, вызванных возбудителями с фенотипом множественной (MDR) и экстремальной (XDR) антибиотикорезистентности [9, 10]. Одной из наиболее изученных и эффективных комбинаций является сочетание карбапенема с колистином [11]. Механизм синергизма между этими классами антибиотиков является многофакторным и заключается в увеличении проницаемости внешней мембраны грамотрицательных бактерий под действием колистина для гидрофильных молекул карбапенемов [12, 13].

Цель исследования – сравнительное изучение *in vitro* активности биапенема и меропенема, а также их комбинаций с колистином в отношении карбапенеморезистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующих карбапенемазы различных групп, выделенных в медицинских учреждениях Республики Беларусь.

Материалы и методы

Дизайн исследования и коллекция микроорганизмов

В проспективное микробиологическое исследование включены 197 клинических изолятов, отобранных в течение 2020–2024 гг. в 4 регионах Беларуси (г. Гомель и районные центры Гомельской области, г. Витебск, г. Могилев, г. Минск). Критериями включения являлись: принадлежность к видам *K. pneumoniae*, *A. baumannii* или *P. aeruginosa*; наличие фенотипа MDR или XDR; резистентность к меропенему и/или имипенему по критериям EUCAST v.15.0; подтвержденная продукция карбапенемаз (для *K. pneumoniae* и *A. baumannii*). Детекция генов карбапенемаз (*bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-40}*,

bla_{OXA-48}, *bla_{VIM}*) выполнена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием коммерческих наборов «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL», «АмплиСенс MDR MBL-FL», «АмплиСенс MDR Ab-OXA-FL» (АмплиСенс, Россия) согласно инструкции производителя.

Коллекция микроорганизмов включала:

- *K. pneumoniae* (n = 100): продуценты OXA-48 (n = 26), KPC (n = 26), NDM (n = 24), ко-продуценты карбапенемаз (OXA-48 + NDM, KPC + NDM; n = 24).
- *A. baumannii* (n = 48): продуценты OXA-23, OXA-40.
- *P. aeruginosa* (n = 49): продуценты VIM (n = 24), изоляты с неферментативной резистентностью к карбапенемам (n = 25).

Все микроорганизмы были выделены от госпитализированных пациентов с различными нозокомиальными инфекциями: пневмония (42%), инфекции кровотока (23%), интраабдоминальные инфекции (18%), инфекции мочевыводящих путей (11%), другие инфекции (6%).

Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам

Первичную идентификацию изолятов проводили с использованием масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) на системе VITEK MS (bioMérieux, Франция). Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков определяли референсным методом серийных микроразведений в катион-сбалансированном бульоне Мюллера-Хинтона (CAMHB, Oxoid, Великобритания) в соответствии с международным стандартом ISO 20776-1:2019.

Использовали диапазоны концентраций для меропенема, биапенема, колистина 0,125–128 мг/л. Учет результатов проводили после 18–20 ч. инкубации при 35 ± 1 °C с помощью камеры визуального считывания Thermo V4007 (Thermo Fisher Scientific, США). Контроль качества проведения тестов осуществляли с использованием референс-штаммов *Escherichia coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* ATCC 27853.

Оценка чувствительности к комбинациям антибиотиков

Чувствительность к комбинациям антибиотиков оценивали двумя методами.

Модифицированный метод МСВТ (Multiple Combination Bactericidal Testing). Для определения чувствительности к комбинациям из двух антибиотиков использовали модифицированный метод тестирования бактерицидности различных комбинаций (МСВТ). Антибиотики в составе комбинаций тестировались в их фармакокинетических/фармакодинамических (ФК/ФД) концентрациях. Сведения о тестируемых в составе комбинаций антибиотиках представлены в Таблицах 1, 2. Для каждого изолята протестировано 8 комбинаций антибиотиков.

Таблица 1. Антибиотики и их концентрации для тестирования в составе комбинаций методом МСВТ

| Антибиотик | Краткое обозначение | Тестируемая концентрация, мг/л |
|------------|---------------------|--------------------------------|
| Биапенем | БИП(2) | 2 |
| Биапенем | БИП(4) | 4 |
| Биапенем | БИП(8) | 8 |
| Меропенем | МЕР | 2 |
| Цефтазидим | ЦАЗ | 4 |
| Авибактам | АВИ | 4 |
| Колистин | КОЛ | 2 |

Таблица 2. Перечень комбинаций для тестирования методом МСВТ

| № п/п | <i>K. pneumoniae</i> | <i>A. baumannii</i> | <i>P. aeruginosa</i> |
|-------|----------------------|---------------------|----------------------|
| 1 | БИП(2) + КОЛ | БИП(2) + КОЛ | БИП(2) + КОЛ |
| 2 | БИП(4) + КОЛ | БИП(4) + КОЛ | БИП(4) + КОЛ |
| 3 | БИП(8) + КОЛ | БИП(8) + КОЛ | БИП(8) + КОЛ |
| 4 | МЕР + КОЛ | МЕР + КОЛ | МЕР + КОЛ |
| 5 | БИП(2) + АВИ | БИП(2) + АВИ | БИП(2) + АВИ |
| 6 | БИП(4) + АВИ | БИП(4) + АВИ | БИП(4) + АВИ |
| 7 | БИП(8) + АВИ | БИП(8) + АВИ | БИП(8) + АВИ |
| 8 | ЦАЗ + АВИ | ЦАЗ + АВИ | ЦАЗ + АВИ |

Исследование проводили в САМНВ (Oxoid, Великобритания) в стерильных 96-луночных круглодонных полистироловых планшетах (Greetmed, КНР) в объеме 100 мкл. Из суточных культур, выращенных на питательном агаре (HiMedia Laboratories, Индия) готовили бактериальную суспензию с оптической плотностью 0,5 ед. по МакФарланду (контроль денситометром) в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия. Приготовление инокулята со стартовой концентрацией микробных клеток 10^7 КОЕ/мл проводили во вспомогательном 96-луночном планшете. Разводили полученную бактериальную суспензию в 10 раз, для этого 20 мкл суспензии переносили в лунку планшета, содержащую 180 мкл стерильного изотонического раствора хлорида натрия, перемешивали содержимое лунки пипетированием. Вносили по 5 мкл приготовленной бактериальной суспензии, содержащей 10^7 КОЕ/мл тестируемой культуры, в лунки планшета с комбинациями антибиотиков. Планшеты инкубировали 48 ч. при 35°C, после чего учитывали наличие или отсутствие видимого роста в лунках. После визуального учета делали высев 10 мкл содержимого каждой лунки на сектор питательного агара. Чашки инкубировали 24 ч. при 35°C и делали заключение об активности комбинаций антибиотиков. При отсутствии роста в высеве на плотной питательной среде эффект комбинации считали бактерицидным. При наличии роста в высеве на плотной питательной среде и отсутствии видимого роста в лунке планшета эффект комбинации учитывали, как бактериостатический. При

наличии роста и в высеве, и в лунке планшета микроорганизм считали устойчивым к данной комбинации антибиотиков.

Метод «шахматной доски». С использованием перекрестного титрования выполнена количественная оценка эффекта комбинации карбапенем (меропенем или биапенем) + колистин с расчетом индекса фракционной подавляющей концентрации (ΣФПК). Тестирование выполняли в стерильных 96-луночных полистироловых планшетах в формате 8х8 лунок (лунки А1...А8 – Н1...Н8) для культур микроорганизмов с предварительно установленными индивидуальными значениями МПК антибиотиков, в диапазоне концентраций для каждого антибиотика от 0 до 4*МПК. Готовили по 7 рабочих растворов для каждого из антибиотиков (с концентрацией 0,12*МПК, 0,25*МПК, 0,5*МПК, 1*МПК, 2*МПК, 4*МПК, 8*МПК). В качестве растворителя использовали САМНВ.

При смешивании по 50 мкл двух растворов в каждой из лунок концентрации антибиотиков снижались в 2 раза. Концентрации антибиотиков А и Б, создаваемые в каждой из 64 лунок планшета, представлены на Рисунке 1.

Лунки инокулировали приготовленной в изотоническом растворе хлорида натрия суспензией исследуемого микроорганизма с оптической плотностью 0,5 по стандарту мутности МакФарланда, дополнительно разведенной в 10 раз. В каждую из 64 лунок вносилось по 5 мкл бактериальной суспензии. Расчетная концентрация микробных клеток в лунках планшета после инокуляции составляла 5×10^5 КОЕ/мл.

Планшеты инкубировали 18–20 ч. при 35°C. Учет результатов проводился только при наличии достаточного роста исследуемой культуры в лунке, не содержащей антибиотиков. Определяли значения МПК антибиотика А в присутствии антибиотика Б и МПК антибиотика Б в присутствии антибиотика А. Рассчитывали индекс фракционной подавляющей концентрации по формуле:

$$\Sigma\text{ФПК} = \text{МПК}_{\text{АБ}}/\text{МПК}_{\text{А}} + \text{МПК}_{\text{БА}}/\text{МПК}_{\text{Б}}$$

где МПК_А – МПК антибиотика А; МПК_Б – МПК антибиотика Б; МПК_{АБ} – МПК антибиотика А в присутствии антибиотика Б; МПК_{БА} – МПК антибиотика Б в присутствии антибиотика А; ФПК – фракционная подавляющая концентрация; ΣФПК – индекс фракционной подавляющей концентрации

Эффект интерпретировали в соответствии с общепринятыми критериями: синергизм (ΣФПК ≤ 0,5), аддитивный эффект (> 0,5 – ≤ 1,0), нейтральный эффект (> 1,0 – ≤ 4,0) или антагонизм (> 4,0).

Расчет вероятности достижения порогового значения 50% $\text{f}_{>\text{МПК}}$ биапенема для двух режимов дозирования

Для расчета была использована разработанная ранее популяционная модель фармакокинетики биапенема [14]. Параметры модели указаны в Таблице 3.

| | | | | | | | | | | |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | х МПК А | |
| А | <u>4</u> | <u>4</u> | <u>4</u> | <u>4</u> | <u>4</u> | <u>4</u> | <u>4</u> | <u>4</u> | 4 | Антибиотик А |
| | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | | |
| В | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>2</u> | <u>2</u> | 2 | |
| | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | | |
| С | <u>1</u> | <u>1</u> | <u>1</u> | <u>1</u> | <u>1</u> | <u>1</u> | <u>1</u> | <u>1</u> | 1 | |
| | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | | |
| D | <u>0,5</u> | <u>0,5</u> | <u>0,5</u> | <u>0,5</u> | <u>0,5</u> | <u>0,5</u> | <u>0,5</u> | <u>0,5</u> | 0,5 | |
| | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | | |
| E | <u>0,25</u> | <u>0,25</u> | <u>0,25</u> | <u>0,25</u> | <u>0,25</u> | <u>0,25</u> | <u>0,25</u> | <u>0,25</u> | 0,25 | |
| | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | | |
| F | <u>0,125</u> | <u>0,125</u> | <u>0,125</u> | <u>0,125</u> | <u>0,125</u> | <u>0,125</u> | <u>0,125</u> | <u>0,125</u> | 0,125 | |
| | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | | |
| G | <u>0,06</u> | <u>0,06</u> | <u>0,06</u> | <u>0,06</u> | <u>0,06</u> | <u>0,06</u> | <u>0,06</u> | <u>0,06</u> | 0,06 | |
| | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | | |
| H | <u>0</u> | <u>0</u> | <u>0</u> | <u>0</u> | <u>0</u> | <u>0</u> | <u>0</u> | <u>0</u> | 0 | |
| | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | | |
| х МПК Б | 0 | 0,06 | 0,125 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | | |
| Антибиотик Б | | | | | | | | | | |

Рисунок 1. Метод «шахматной доски», финальные концентрации антибиотиков А и Б в лунках планшета

Симуляции проводились при помощи метода Монте-Карло для 5000 виртуальных пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина $CL_{Cr} = 100$ мл/мин) (Python 3.13, 2024) для двух режимов дозирования биापенема: 600 мг каждые 12 ч. в виде 1-часовой инфузии и 1000 мг каждые 8 ч. в виде 3-часовой инфузии. Расчет вероятности достижения целевого значения фармакокинетико-фармакодинамического параметра (ВДП) 50% $FT_{>МПК}$ [15] проводился для несвязанной с белками крови фракции биापенема (исходя из 7% белкового связывания [16]) по формуле:

Число пациентов, для которых
достигается необходимое значение
ФКФД параметра

$$ВДП = \frac{\text{Число пациентов, для которых достигается необходимое значение ФКФД параметра}}{\text{Общее число пациентов}} \times 100\%$$

Для оценки пороговых значений МПК, при которых можно прогнозировать эффективность биापенема, использовали величину ВДП, равную 90% [17]. Диапазон значений МПК биापенема, использованный для симуляций, включал распределение mPK , характерное для клинических штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

Таблица 3. Основные параметры популяционной модели фармакокинетики биापенема

| Параметр | Значение |
|----------------|-------------------------------|
| V_c (л) | 6,95 |
| V_p (л) | 3,47 |
| V_{pr} (л) | 5,91 |
| Q_2 (л/ч) | 2,05 |
| Q_3 (л/ч) | 13,7 |
| CL (л/ч) | $4,88 + CL_{Cr} \times 0,036$ |
| $\omega^2 V_c$ | 0,635 |
| $\omega^2 Q_3$ | 0,409 |
| $\omega^2 CL$ | 0,151 |
| σ_1^2 | 0,183 |

V_c – объем центральной камеры, V_p – объем периферической камеры 1, V_{pr} – объем периферической камеры 2, Q_2 и Q_3 – межкомпарментный клиренс, CL – общий клиренс.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0. Для описания данных использовали медианные значения МПК (mPK_{50}). Сравнение групп проводили с использованием непараметрических критериев

Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная активность карбапенемов в отношении *A. baumannii*

Все 48 изолятов *A. baumannii* были резистентны к меропенему согласно критериям EUCAST v.15.0 ($\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ меропенема составили $\geq 128/\geq 256$ мг/л). Биопенем продемонстрировал статистически значимо более низкие значения $\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ – 32/128 мг/л ($p < 0,01$), хотя и не достиг значений чувствительности согласно существующим для других карбапенемов критериям. Все изоляты *A. baumannii* сохраняли чувствительность к колистину ($\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ – 0,125/0,125 мг/л).

Сравнительная активность карбапенемов в отношении *P. aeruginosa*

Все включенные в исследование изоляты *P. aeruginosa* были резистентны к меропенему ($\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ – 32/ ≥ 256 мг/л). Биопенем проявлял более высокую *in vitro* активность: $\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ составили 16/64 мг/л ($p < 0,05$). Наибольшее преимущество биопенема было отмечено в группе изолятов с неферментативными механизмами резистентности: МПК_{50} биопенема составила 8 мг/л против 32 мг/л у меропенема (4-кратная разница). В группе изолятов, продуцирующих VIM -металло- β -лактамазу, оба карбапенема демонстрировали сопоставимо низкую активность ($\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ – 64/ > 128 мг/л). 98% изолятов сохраняли чувствительность к колистину ($\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ – 0,125/0,125 мг/л), что подтверждает его статус антибиотика «последнего резерва».

Сравнительная активность карбапенемов в отношении *K. pneumoniae*

Все 100 изолятов *K. pneumoniae* были резистентны к меропенему ($\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ – 128/ ≥ 256 мг/л). Биопенем показал статистически значимо более низкие значения $\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ – 32/ ≥ 256 мг/л ($p < 0,001$). Наиболее выраженная и клинически значимая разница в активности была выявлена при стратификации изолятов по типу продуцируемой карбапенемазы. Гистограммы распределения МПК меропенема и биопенема для *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз различных типов представлены на Рисунках 2–4.

Для изолятов, продуцирующих металло- β -лактамазу NDM, МПК_{50} биопенема составила 2 мг/л, в то время как МПК_{50} меропенема – 32 мг/л, что демонстрирует 16-кратное преимущество биопенема *in vitro*. В отношении продуцентов OXA-48 разница была менее выраженной: МПК_{50} биопенема и меропенема составили 16 мг/л и 32 мг/л соответственно (2-кратная разница). В отношении изолятов с ко-продукцией карбапенемаз и продуцентов KPC оба карбапенема демонстрировали сопоставимо низкую активность ($\text{МПК}_{50} \geq 32$ мг/л).

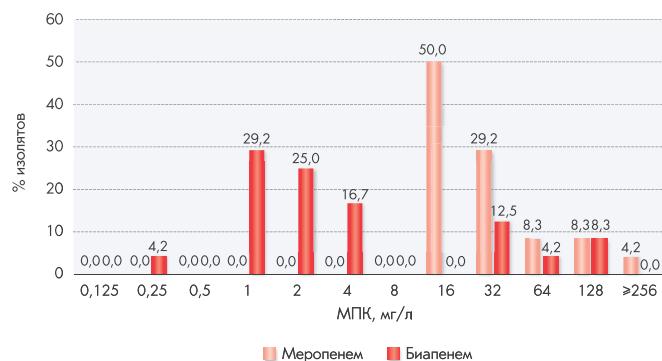


Рисунок 2. Распределение МПК меропенема и биопенема для клинических изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемазы NDM

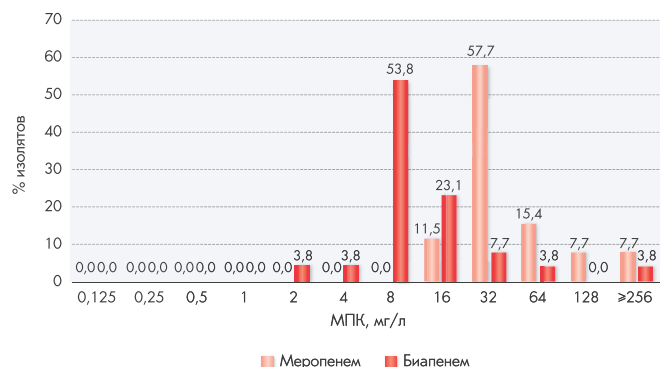


Рисунок 3. Распределение МПК меропенема и биопенема для клинических изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемазы OXA-48

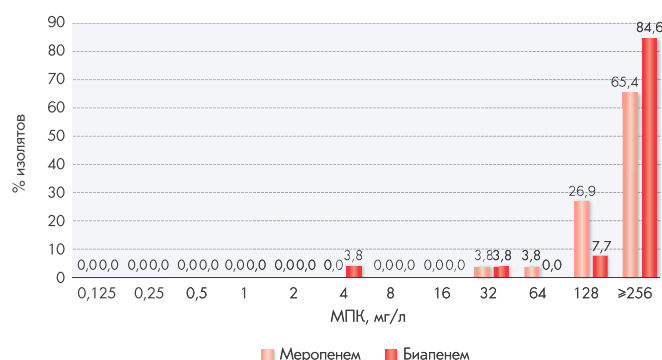


Рисунок 4. Распределение МПК меропенема и биопенема для клинических изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемазы KPC

74% изолятов были чувствительны к колистину ($\text{МПК}_{50}/\text{МПК}_{90}$ – 0,125/64 мг/л).

Чувствительность *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* к комбинациям антибиотиков

Результаты определения чувствительности к 8 комбинациям антибиотиков, полученные с использованием модифицированного метода тестирования бактерицидности различных комбинаций (МСВТ), представлены в Таблицах 4–6.

Таблица 4. Эффективность комбинаций из двух антибиотиков в отношении клинических изолятов *A. baumannii*

| | | Ц, % | С, % | У, % |
|---|-----------------|-------|------|-------|
| 1 | БИП(2) + КОЛ(2) | 97,9 | 0,0 | 2,1 |
| 2 | БИП(4) + КОЛ(2) | 97,9 | 0,0 | 2,1 |
| 3 | БИП(8) + КОЛ(2) | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| 4 | МЕР(2) + КОЛ(2) | 97,9 | 0,0 | 2,1 |
| 5 | БИП(2) + АВИ(4) | 0,0 | 0,0 | 100,0 |
| 6 | БИП(4) + АВИ(4) | 0,0 | 2,1 | 97,9 |
| 7 | БИП(8) + АВИ(4) | 0,0 | 2,1 | 97,9 |
| 8 | ЦАЗ(4) + АВИ(4) | 4,2 | 25,0 | 70,8 |

Ц – бактерицидный эффект, С – бактериостатический эффект, У – устойчивость.

Таблица 5. Эффективность комбинаций из двух антибиотиков в отношении клинических изолятов *P. aeruginosa*

| | | Продуценты карбапенемазы VIM (n = 24) | | | Не продуцирующие карбапенемазы (n = 25) | | |
|---|-----------------|---------------------------------------|------|------|---|------|------|
| | | Ц, % | С, % | У, % | Ц, % | С, % | У, % |
| 1 | БИП(2) + КОЛ(2) | 91,7 | 4,2 | 4,2 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| 2 | БИП(4) + КОЛ(2) | 95,8 | 0 | 4,2 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| 3 | БИП(8) + КОЛ(2) | 95,8 | 0 | 4,2 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| 4 | МЕР(2) + КОЛ(2) | 95,8 | 0 | 4,2 | 100,0 | 0,0 | 0,0 |
| 5 | БИП(2) + АВИ(4) | 0 | 4,2 | 95,8 | 4,0 | 48,0 | 48,0 |
| 6 | БИП(4) + АВИ(4) | 8,3 | 0 | 91,7 | 60,0 | 24,0 | 16,0 |
| 7 | БИП(8) + АВИ(4) | 8,3 | 0 | 91,7 | 80,0 | 4,0 | 16,0 |
| 8 | ЦАЗ(4) + АВИ(4) | 4,2 | 0 | 95,8 | 64,0 | 16,0 | 20,0 |

Ц – бактерицидный эффект, С – бактериостатический эффект, У – устойчивость.

Таблица 6. Эффективность комбинаций из двух антибиотиков в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз различных типов

| | | КРС (n = 26) | | | ОХА-48 (n = 26) | | | NDM (n = 24) | | | Ко-продуценты двух карбапенемаз (n = 24) | | |
|---|-----------------|--------------|------|------|-----------------|------|------|--------------|------|------|--|------|------|
| | | Ц, % | С, % | У, % | Ц, % | С, % | У, % | Ц, % | С, % | У, % | Ц, % | С, % | У, % |
| 1 | БИП(2) + КОЛ(2) | 80,8 | 0,0 | 19,2 | 61,5 | 0,0 | 38,5 | 83,3 | 4,2 | 12,5 | 50,0 | 4,2 | 45,8 |
| 2 | БИП(4) + КОЛ(2) | 80,8 | 3,8 | 15,4 | 73,1 | 3,8 | 23,1 | 91,7 | 4,2 | 4,2 | 58,3 | 8,3 | 33,3 |
| 3 | БИП(8) + КОЛ(2) | 84,6 | 0,0 | 15,4 | 96,2 | 0,0 | 3,8 | 95,8 | 0,0 | 4,2 | 75,0 | 4,2 | 20,8 |
| 4 | МЕР(2) + КОЛ(2) | 80,8 | 0,0 | 19,2 | 65,4 | 0,0 | 34,6 | 83,3 | 0,0 | 16,7 | 41,7 | 0,0 | 58,3 |
| 5 | БИП(2) + АВИ(4) | 69,2 | 11,5 | 19,2 | 84,6 | 3,8 | 11,5 | 50,0 | 29,2 | 20,8 | 8,3 | 8,3 | 83,3 |
| 6 | БИП(4) + АВИ(4) | 69,2 | 15,4 | 15,4 | 88,5 | 0,0 | 11,5 | 83,3 | 0,0 | 16,7 | 12,5 | 12,5 | 75,0 |
| 7 | БИП(8) + АВИ(4) | 80,8 | 0,0 | 19,2 | 92,3 | 0 | 7,7 | 83,3 | 0,0 | 16,7 | 25,0 | 4,2 | 70,8 |
| 8 | ЦАЗ(4) + АВИ(4) | 73,1 | 15,4 | 11,5 | 76,9 | 3,8 | 19,2 | 20,8 | 4,2 | 75,0 | 12,5 | 4,2 | 83,3 |

Ц – бактерицидный эффект, С – бактериостатический эффект, У – устойчивость.

Тапальский Д.В. и соавт.

Активность меропенема и биопенема в отношении продуцентов карбапенемаз

Модифицированный метод МСВТ продемонстрировал высокую бактерицидную активность комбинаций биопенем + колистин и меропенем + колистин против *A. baumannii* (97,9–100%) и *P. aeruginosa* (91,7–100%). Против *K. pneumoniae* эффективность комбинаций варьировала в зависимости от типа карбапенемазы: от 50,0% (ко-продуценты) до 95,8% (NDM-продуценты) для комбинации биопенем + колистин и от 41,7% (ко-продуценты) до 83,3% (NDM-продуценты) для комбинации меропенем + колистин.

Комбинации биопенема с авибактамом не проявляли бактерицидной активности в отношении клинических изолятов *A. baumannii*. Активность указанных комбинаций в отношении *P. aeruginosa* проявлялась только в отношении клинических изолятов, не продуцирующих карбапенемазы. В отношении *K. pneumoniae* активность комбинации биопенем (4 мг/л) + авибактам (4 мг/л) была максимальной в отношении продуцентов карбапенемаз одного типа (КРС – бактерицидный эффект в отношении 69,2% изолятов, ОХА-48 – 88,5% изолятов, NDM – 83,3% изолятов), среди ко-продуцентов карбапенемаз 2 типов устойчивость к указанной комбинации отмечена для 75% изолятов.

Комбинация биопенем (4 мг/л) + авибактам (4 мг/л) была сопоставима по активности с комбинациями цефтазидим + авибактам в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов сериновых карбапенемаз. Однако в отношении продуцентов МБЛ NDM отмечено ее значительное преимущество по сравнению с комбинацией цефтазидим + авибактам (бактерицидный эффект в отношении соответственно 83,3% и 20,8% клинических изолятов).

Результаты определения чувствительности к комбинации меропенема и колистина, полученные с использованием метода перекрестного титрования («шахматной доски»), представлены в Таблицах 7 и 8, к комбинации биопенема и колистина – в Таблицах 9 и 10.

Результаты, полученные методом перекрестного титрования, позволяют детально оценить фармакодинамическое взаимодействие между карбапенемами

Таблица 7. Эффекты фармакодинамического взаимодействия меропенема и колистина в отношении клинических изолятов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* (метод «шахматной доски»)

| Микроорганизм | Лаб.№ | Карба- пенемаза | МПК _{мер} , мг/л | МПК _{кол} , мг/л | МПК _{мер/кол} , мг/л | МПК _{кол/мер} , мг/л | ΣФПК | Эффект взаимодействия |
|----------------------|--------|--------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|--------------------------|
| <i>A. baumannii</i> | БА-009 | ОХА-40 | 128 | 0,25 | 64 | 0,06 | 0,75 | аддитивный |
| <i>A. baumannii</i> | БА-032 | ОХА-40 | 128 | 0,13 | 8 | 0,06 | 0,5625 | аддитивный |
| <i>A. baumannii</i> | БА-045 | ОХА-40 | 128 | 0,25 | 32 | 0,13 | 0,75 | аддитивный |
| <i>A. baumannii</i> | БА-053 | ОХА-40 | 64 | 0,13 | 32 | 0,06 | 1 | аддитивный |
| <i>A. baumannii</i> | БА-157 | ОХА-23 | 64 | 0,25 | 16 | 0,03 | 0,375 | синергизм |
| <i>A. baumannii</i> | БА-172 | ОХА-23 | 128 | 0,13 | 64 | 0,03 | 0,75 | аддитивный |
| <i>P. aeruginosa</i> | БП-002 | нет | 16 | 0,25 | 1 | 0,06 | 0,3125 | синергизм |
| <i>P. aeruginosa</i> | БП-088 | нет | 32 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>P. aeruginosa</i> | БП-103 | нет | 32 | 0,25 | 4 | 0,06 | 0,375 | синергизм |
| <i>P. aeruginosa</i> | БП-095 | VIM | 64 | 0,25 | 16 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>P. aeruginosa</i> | 7562 | VIM | 64 | 0,13 | 64 | 0,13 | 2 | нейтральный |
| <i>P. aeruginosa</i> | 3651 | VIM | 64 | 0,13 | 64 | 0,13 | 2 | нейтральный |

Таблица 8. Эффекты фармакодинамического взаимодействия меропенема и колистина в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз различных типов (метод «шахматной доски»)

| Микроорганизм | Лаб.№ | Карба- пенемаза | МПК _{мер} , мг/л | МПК _{кол} , мг/л | МПК _{мер/кол} , мг/л | МПК _{кол/мер} , мг/л | ΣФПК | Эффект взаимодействия |
|----------------------|--------|--------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|--------------------------|
| <i>K. pneumoniae</i> | В-387 | KPC | 128 | 0,25 | 32 | 0,03 | 0,375 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | В-407 | KPC | 128 | 0,25 | 16 | 0,06 | 0,375 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | В-460 | KPC | 128 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,3125 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-018 | ОХА-48 | 32 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-029 | ОХА-48 | 32 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-040 | ОХА-48 | 64 | 0,25 | 16 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-099 | ОХА-48 | 64 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,375 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-115 | ОХА-48 | 64 | 0,25 | 16 | 0,02 | 0,3125 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-126 | ОХА-48 | 64 | 0,25 | 32 | 0,13 | 1 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-162 | ОХА-48 | 64 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,375 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-364 | ОХА-48 | 32 | 0,25 | 16 | 0,06 | 0,75 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-428 | ОХА-48 | 32 | 32,00 | 16 | 16,00 | 1 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-005 | NDM | 16 | 2,00 | 4 | 0,13 | 0,3125 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-045 | NDM | 16 | 256,00 | 4 | 128,00 | 0,75 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-070 | NDM | 32 | 0,13 | 16 | 0,06 | 1 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-077 | NDM | 16 | 0,13 | 4 | 0,06 | 0,75 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-080 | NDM | 16 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,75 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-090 | NDM | 32 | 0,25 | 32 | 0,25 | 2 | нейтральный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-117 | NDM | 32 | 0,13 | 32 | 0,13 | 2 | нейтральный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-120 | NDM | 64 | 0,13 | 32 | 0,06 | 1 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-127 | NDM | 32 | 0,25 | 8 | 0,03 | 0,375 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-160 | NDM | 32 | 64,00 | 8 | 16,00 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-289 | NDM | 16 | 0,25 | 4 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-411 | NDM | 32 | 0,25 | 16 | 0,06 | 0,75 | аддитивный |

Таблица 9. Эффекты фармакодинамического взаимодействия биापенема и колистина в отношении клинических изолятов *A. baumannii* и *P. aeruginosa* (метод «шахматной доски»)

| Микроорганизм | Лаб.№ | Карба- пенемаза | МПК _{Бип} , мг/л | МПК _{кол} , мг/л | МПК _{Бип/кол} , мг/л | МПК _{кол/Бип} , мг/л | ΣФПК | Эффект взаимодействия |
|----------------------|--------|--------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|--------------------------|
| <i>A. baumannii</i> | БА-009 | ОХА-40 | 64 | 0,25 | 16 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>A. baumannii</i> | БА-032 | ОХА-40 | 64 | 0,13 | 16 | 0,06 | 0,75 | аддитивный |
| <i>A. baumannii</i> | БА-045 | ОХА-40 | 32 | 0,25 | 8 | 0,13 | 0,75 | аддитивный |
| <i>A. baumannii</i> | БА-053 | ОХА-40 | 32 | 0,13 | 16 | 0,06 | 1 | аддитивный |
| <i>A. baumannii</i> | БА-157 | ОХА-23 | 64 | 0,25 | 16 | 0,03 | 0,375 | синергизм |
| <i>A. baumannii</i> | БА-172 | ОХА-23 | 64 | 0,13 | 8 | 0,06 | 0,625 | аддитивный |
| <i>P. aeruginosa</i> | БП-002 | нет | 16 | 0,25 | 4 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>P. aeruginosa</i> | БП-088 | нет | 16 | 0,25 | 1 | 0,06 | 0,3125 | синергизм |
| <i>P. aeruginosa</i> | БП-103 | нет | 8 | 0,25 | 1 | 0,06 | 0,375 | синергизм |
| <i>P. aeruginosa</i> | БП-095 | VIM | 64 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,375 | синергизм |
| <i>P. aeruginosa</i> | 7562 | VIM | 64 | 0,13 | 64 | 0,13 | 2 | нейтральный |
| <i>P. aeruginosa</i> | 3651 | VIM | 64 | 0,13 | 32 | 0,06 | 1 | аддитивный |

Таблица 10. Эффекты фармакодинамического взаимодействия биापенема и колистина в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз различных типов (метод «шахматной доски»)

| Микроорганизм | Лаб.№ | Карба- пенемаза | МПК _{Бип} , мг/л | МПК _{кол} , мг/л | МПК _{Бип/кол} , мг/л | МПК _{кол/Бип} , мг/л | ΣФПК | Эффект взаимодействия |
|----------------------|--------|--------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|--------------------------|
| <i>K. pneumoniae</i> | В-387 | KPC | 32 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | В-407 | KPC | 128 | 0,25 | 16 | 0,06 | 0,375 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | В-460 | KPC | 128 | 0,25 | 32 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-018 | ОХА-48 | 16 | 0,25 | 4 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-029 | ОХА-48 | 16 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,75 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-040 | ОХА-48 | 16 | 0,25 | 8 | 0,06 | 0,75 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-099 | ОХА-48 | 16 | 0,25 | 4 | 0,03 | 0,375 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-115 | ОХА-48 | 16 | 0,25 | 4 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-126 | ОХА-48 | 8 | 0,25 | 4 | 0,13 | 1 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-162 | ОХА-48 | 16 | 0,25 | 8 | 0,13 | 1 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-364 | ОХА-48 | 16 | 0,25 | 8 | 0,03 | 0,625 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-428 | ОХА-48 | 16 | 32,00 | 8 | 4,00 | 0,625 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-005 | NDM | 2 | 2,00 | 0,5 | 0,13 | 0,3125 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-045 | NDM | 2 | 256,00 | 0,5 | 128,00 | 0,75 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-070 | NDM | 2 | 0,13 | 0,5 | 0,06 | 0,75 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-077 | NDM | 2 | 0,13 | 1 | 0,06 | 1 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-080 | NDM | 4 | 0,25 | 1 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-090 | NDM | 8 | 0,13 | 8 | 0,13 | 2 | нейтральный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-117 | NDM | 4 | 0,13 | 4 | 0,13 | 2 | нейтральный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-120 | NDM | 2 | 0,13 | 1 | 0,06 | 1 | аддитивный |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-127 | NDM | 4 | 0,25 | 1 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-160 | NDM | 1 | 64,00 | 0,25 | 16,00 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-289 | NDM | 2 | 0,25 | 0,5 | 0,06 | 0,5 | синергизм |
| <i>K. pneumoniae</i> | БК-411 | NDM | 2 | 0,25 | 0,25 | 0,13 | 0,625 | аддитивный |

(меропенемом и биापением) и колистином и количественно охарактеризовать эффект их комбинации через расчет индекса фракционной подавляющей концентрации ($\Sigma\text{ФПК}$). Для подавляющего большинства протестированных клинических изолятов *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* комбинации карбапенемов с колистином продемонстрировали синергидный ($\Sigma\text{ФПК} \leq 0,5$) или аддитивный ($\Sigma\text{ФПК} > 0,5$ и $\leq 1,0$) эффект. Это подтверждает бактерицидный потенциал данных комбинаций, выявленный методом МСВТ, и предоставляет его математическое обоснование. Синергизм может быть обусловлен способностью колистина нарушать целостность наружной мембраны грамотрицательных бактерий, облегчая проникновение карбапенемов к их мишеням – пенициллиносвязывающим белкам.

Активность комбинаций меропенема с колистином и биापенема с колистином была в целом сопоставимой. Эффективность комбинации варьировала в зависимости от ферментативного профиля изолятов. Наилучшие результаты (преимущественно синергизм) наблюдались в отношении изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих сериновые карбапенемазы (KPC, OXA-48). Однако для изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов NDM отмечены значительно меньшие величины ФПК_{50} биапенема в присутствии колистина в сравнении с ФПК_{50} меропенема в присутствии колистина (соответственно 1 мг/л и 8 мг/л).

В отношении изолятов с ко-продукцией карбапенемазы или с исключительно неферментативными механизмами резистентности эффект был менее предсказуемым, чаще аддитивным или нейтральным. Для двух изолятов *P. aeruginosa* (продуцентов VIM) и двух изолятов *K. pneumoniae* (продуцентов NDM) был зафиксирован нейтральный эффект ($\Sigma\text{ФПК} = 2$), что указывает на отсутствие взаимодействия между антибиотиками и требует индивидуального подхода к назначению комбинированной антибиотикотерапии.

Метод перекрестного титрования количественно подтвердил высокую эффективность комбинаций карбапенемов с колистином против большинства изученных XDR-изолятов. При этом по достигнутым значениям ФПК_{50} комбинация **биапенем + колистин** продемонстрировала преимущество перед комбинацией **меропенем + колистин** в отношении изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих металло- β -лактамазу NDM, что делает ее наиболее предпочтительным выбором для терапии инфекций, вызванных данными крайне проблемными возбудителями.

Вероятность достижимости порогового значения $50\% \text{fT}_{>\text{МПК}}$ для двух режимов дозирования биапенема

Для прогноза эффективности биапенема при его применении для лечения пациентов с инфекционными заболеваниями был проведен анализ с применением метода Монте-Карло (5000 виртуальных пациентов). Два режима дозирования антибиотика, стандартный (600 мг каждые 12 ч. в виде 1-часовой инфузии) и с повышенной дозировкой (1000 мг каждые 8 ч. в виде 3-часовой инфузии) были оценены на достижимость целевого значения параметра $\text{fT}_{>\text{МПК}}$, равного 50% (Рисунок 5).

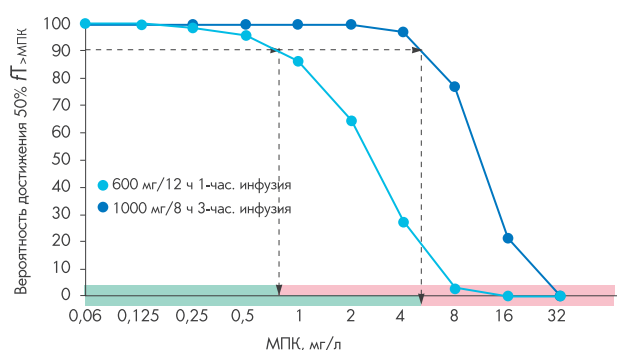


Рисунок 5. Вероятность достижимости значения фармакокинетико-фармакодинамического параметра $50\% \text{fT}_{>\text{МПК}}$ при применении биапенема в двух режимах дозирования

Зеленые линии вдоль оси абсцисс – диапазон значений МПК штаммов, для которых режим дозирования (600 мг/12 ч. – верхняя линия, 1000 мг/8 ч. – нижняя линия) может быть эффективен. Красные линии – диапазон значений МПК штаммов, для которых режим дозирования (600 мг/12 ч. – верхняя линия, 1000 мг/8 ч. – нижняя линия) может быть неэффективен.

Как видно из Ресунка 5, для стандартного режима дозирования (600 мг/12 ч.) максимальное значение МПК штамма, для которого антибиотик может быть эффективен, составляет 0,5 мг/л. В случае режима с повышенной дозировкой (1000 мг/8 ч.) максимальное значение МПК штамма, для которого антибиотик может быть эффективен, составляет 4 мг/л.

Обсуждение результатов

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что биапенем обладает значительно более высокой *in vitro* активностью по сравнению с меропенемом в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* с множественной и экстремальной резистентностью, выделенных в Республике Беларусь. Это преимущество является наиболее выраженным в отношении изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих металло- β -лактамазу NDM. Полученные данные согласуются с результатами предыдущих исследований, проведенных в России.

Агеевец В. и соавт. в своем исследовании показали, что среди NDM-продуцирующих *Enterobacteriales* формальную *in vitro* чувствительность к биапенему сохраняли 77,8% изолятов, в то время как к меропенему – 50,3%, а к имипенему – 21,1% [7]. Это свойство биапенема может быть связано с его структурными особенностями, обеспечивающими повышенную стабильность к гидролизу ферментами класса В [18, 19]. Молекула биапенема содержит 1β -метильную группу и уникальные заместители в боковой цепи, которые затрудняют доступ к активному центру МБЛ без значительного снижения аффинности к пенициллиносвязывающим белкам [20, 21].

В многоцентровом российском исследовании была показана сопоставимая общая активность биापенема с другими карбапенемами в отношении циркулирующих в России штаммов [8]. Однако важно отметить, что в данном исследовании не проводился специальный анализ активности в отношении МБЛ-продуцентов. Результаты настоящего исследования подчеркивают важность стратификации изолятов по механизмам резистентности при оценке активности новых антимикробных препаратов.

На основании анализа достижимости фармакокинетико-фармакодинамического параметра $50\% f_{T_{>MPC}}$ (предиктор эффективности для бета-лактамов [15]) для двух режимов дозирования биापенема можно заключить, что даже при повышенной дозировке антибиотика большая часть штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, протестированных в данном исследовании, не могут быть подавлены биапением при его применении в виде монотерапии. Лишь часть штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих NDM-карбапенемазы с $MPC \leq 4$ мг/л (Рисунки 3, 6), может быть потенциально в зоне эффективности антибиотика.

Вторым важным выводом работы является подтверждение высокой эффективности комбинации карбапенемов с колистином. Полученные *in vitro* данные показывают, что комбинация биапенем + колистин не уступает по активности комбинации меропенем + колистин против большинства изолятов, а в отношении NDM-продуцентов *K. pneumoniae* – потенциально превосходит ее. Это можно объяснить изначально более высокой активностью самого биапенема против этих изолятов, которая потенцируется способностью колистина нарушать целостность наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Механизм синергизма может носить многофакторный характер и включать увеличение проницаемости наружной мембраны для гидрофильных молекул карбапенемов и синергическое ингибирование системы клеточного деления [11]. Согласно литературным данным синергизм между карбапенемами и колистином наблюдался как в условиях *in vitro* [22–24], так и в клинике [25]. По результатам настоящего исследования комбинация биапенема с колистином для части штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* характеризовалась синергизмом (Таблицы 8, 9), в присутствии колистина MPC биапенема снижались до 4 мг/л и менее. В соответствии с проведенным фармакокинетико-фармакодинамическим анализом комбинация биапенем + колистин может иметь потенциальную эффективность в отношении штаммов грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы разных типов.

Особую озабоченность вызывает выявление 26% колистинорезистентных изолятов среди *K. pneumoniae*, что значительно выше среднемировых показателей и требует немедленного усиления мер эпидемиологического контроля и рационального использования колистина в клинической практике.

Ограничением настоящего исследования является отсутствие установленных клинических точек отсечения (clinical breakpoints) для биапенема в EUCAST и CLSI, что

не позволяет однозначно классифицировать изоляты как «чувствительные» или «резистентные». Однако, основываясь на фармакокинетических/фармакодинамических расчетах, можно предположить, что значения $MPC \leq 0,5$ мг/л могут соответствовать клинической чувствительности к биапению при использовании дозы 600 мг 2 р/сут. При необходимости ведения пациентов с инфекциями, вызванными резистентными штаммами с MPC 4–16 мг/л, требуется повышение дозы биапенема, а также использования его в виде комбинированной антибиотикотерапии, что может послужить инструментом преодоления резистентности возбудителей [26].

Таким образом, биапением можно рассматривать не как просто «еще один карбапенем», а как антибиотик, способный расширить терапевтические возможности в условиях растущей распространенности МБЛ-опосредованной резистентности, особенно в регионах с высокой частотой встречаемости NDM-продуцентов. Комбинация биапенема с колистином представляет собой перспективный вариант для эмпирической и целенаправленной терапии тяжелых инфекций, вызванных XDR грамотрицательными возбудителями.

Заключение

Биапением демонстрирует значимо более низкие значения MPC_{50}/MPC_{90} по сравнению с меропенемом в отношении клинических изолятов *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, обладающих множественной и экстремальной антибиотикорезистентностью.

Наибольшее преимущество биапенема отмечено в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих МБЛ NDM (16-кратная разница с меропенемом в значениях MPC_{50}), что может быть обусловлено структурными особенностями и повышенной стабильностью к гидролизу данными ферментами.

Режим с повышенной дозой биапенема 1000 мг/8 ч. в виде 3-часовой инфузии теоретически может обеспечивать эффективность при действии на штаммы с $MPC \leq 4$ мг/л.

Комбинация биапенема и меропенема с колистином проявляют высокую бактерицидную активность против большинства изученных изолятов.

Снижение MPC биапенема в присутствии колистина до значений 4 мг/л и менее позволяет расширить спектр штаммов, для которых применение биапенема в комбинации с колистином может быть целесообразным.

Полученные данные позволяют рассматривать биапенем в качестве ценной альтернативы меропенему, а комбинацию биапенем + колистин – в качестве возможного варианта терапии инфекций, вызванных проблемными МБЛ-продуцирующими возбудителями.

Перспективными направлениями дальнейших исследований являются изучение эффективности комбинации биапенема с колистином с использованием фармакокинетического/фармакодинамического моделирования, а также оценка эффективности *in vivo* на экспериментальных моделях инфекции.

Литература

1. Patel G., Bonomo R.A. «Stormy waters ahead»: global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol.* 2013;4:48. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00048
2. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440-458. DOI: 10.1128/CMR.00001-07
3. Nordmann P., Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(9):821-830. DOI: 10.1111/1469-0691.12719
4. Logan L.K., Weinstein R.A. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. *J Infect Dis.* 2017;215(Suppl. 1):S28-S36. DOI: 10.1093/infdis/jiw282
5. Perry C.M., Ibbotson T. Biapenem. *Drugs.* 2002;62(15):2221-2234. DOI: 10.2165/00003495-200262150-00005
6. Yakovlev S.V., Suvorova M.P. Biapenem: clinical and microbiological characteristics and discussion of the place of the new carbapenem in the treatment of severe infections in a hospital. The view of clinical pharmacologists. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2022;67(5-6):81-91. Russian. (Яковлев С.В., Суворова М.П. Биапенем: 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: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91
7. 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 producers of carbapenemases of various groups. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2022;67(1-2):9-15. Russian. (Агеевец В.А., Сулян О.С., Авдеева А.А., Чулкова П.С., Гостев В.В., Агеевец 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
8. Kozlov R.S., Azizov I.S., Dekhnich A.V., Ivanchik N.V., Kuzmenkov A.Yu., Martinovich A.A., et al. *In vitro* susceptibility to biapenem and other carbapenems of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and members of the order Enterobacterales isolated from hospitalized patients in different regions of Russia. *Klinicheskaa mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 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
9. Coates A.R.M., Hu Y., Holt J., Yeh P. Antibiotic combination therapy against resistant bacterial infections: synergy, rejuvenation and resistance reduction. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18(1):5-15. DOI: 10.1080/14787210.2020.1705155
10. Jean S.S., Harnod D., Hsueh P.R. Global threat of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:823684. DOI: 10.3389/fcimb.2022.823684
11. Zusman O., Avni T., Leibovici L., Adler A., Friberg L., Stergiopoulou T., et al. Systematic review and meta-analysis of *in vitro* synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):5104-5111. DOI: 10.1128/AAC.01230-13
12. Ardebili A., Izanloo A., Rastegar M. Polymyxin combination therapy for multidrug-resistant, extensively-drug resistant, and difficult-to-treat drug-resistant gram-negative infections: is it superior to polymyxin monotherapy? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21(4):387-429. DOI: 10.1080/14787210.2023.2184346
13. Allander L., Vickberg K., Fermér E., Söderhäll T., Sandegren L., Lagerbäck P., Tängdén T. Impact of porin deficiency on the synergistic potential of colistin in combination with β -lactam/ β -lactamase inhibitors against ESBL- and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2024;68(11):e0076224. DOI: 10.1128/aac.00762-24
14. Report «Analysis of exposure characteristics during administration of an increased dose of biapenem», 2023. AlPharma. Russian. (Отчет «Анализ характеристик экспозиции при администрировании повышенной дозы биапенема», 2023 г. АлФарма.)
15. Nicolau D.P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis.* 2008;47(Suppl. 1):S32-S40. DOI: 10.1086/590064
16. Yamashita N., Kawashima K., Nomura K., Takeuchi H., Hikida M., Naruke T. Pharmacokinetics of biapenem in laboratory animals. *Chemotherapy.* 1994;42(Suppl. 4):243-250.
17. An G., Creech C.B., Wu N., Nation R.L., Gu K., Nalbant D., et al. Evaluation of empirical dosing regimens for meropenem in intensive care unit patients using population pharmacokinetic modeling and target attainment analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;24;67(1):e0131222. DOI: 10.1128/aac.01312-22
18. Gatti D.L. Biapenem inactivation by B2 metallo β -lactamases: energy landscape of the post-hydrolysis reactions. *PLoS One.* 2012;7(1):e30079. DOI: 10.1371/journal.pone.0030079
19. Lucic A., Malla T.R., Calvopiña K., Tooke C.L., Brem J., McDonough M.A., et al. Studies on the reactions of biapenem with VIM metallo β -lactamases and the serine β -lactamase KPC-2. *Antibiotics.* 2022;11(3):396. DOI: 10.3390/antibiotics11030396
20. Hinchliffe P., Calvopina K., Rabe P., Mojica M.F., Schofield C.J., Dmitrienko G.I., et al. Interactions of

- hydrolyzed β -lactams with the L1 metallo- β -lactamase: crystallography supports stereoselective binding of cephem/carbapenem products. *J Biol Chem.* 2023;299(5):104606. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104606
21. Yang Y., Bhachech N., Bush K. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 1995;35(1):75-84. DOI: 10.1093/jac/35.1.75
 22. Mantzana P., Protonotariou E., Kassomenaki A., Meletis G., Tychala A., Keskilidou E., et al. *In vitro* synergistic activity of antimicrobial combinations against carbapenem- and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Antibiotics.* 2023;12(1):93. DOI: 10.3390/antibiotics12010093
 23. Leu H.S., Ye J.J., Lee M.H., Su L.H., Huang P.Y., Wu T.L., Huang C.T. Synergy of imipenem/colistin methanesulfonate combinations against imipenem-nonsusceptible multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47(5):406-411. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.05.007
 24. Souli M., Rekatsina P.D., Chrysouli Z., Galani I., Giamarellou H., Kanellakopoulou K. Does the activity of the combination of imipenem and colistin in vitro exceed the problem of resistance in metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates? *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):2133-2135. DOI: 10.1128/AAC.01271-08
 25. Huralaska M., Pogue J.M., Rybak M., Abdul-Mutakabbir J.C., Stamper K., Marchaim D., et al. The impact of synergistic therapy between colistin and meropenem on outcomes of patients with pneumonia or bloodstream infection due to carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Clin Infect Dis.* 2025;19:ciaf398. DOI: 10.1093/cid/ciaf398
 26. Zyryanov S.K., Butranova O.I., Kazanova A.M. Pharmacokinetics of biapenem in critically ill patients. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya.* 2023;25(3):260-265. Russian. (Зырянов С.К., Бутранова О.И., Казанова А.М. Фармакокинетика биапенема у пациентов в критических состояниях. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023;25(3):260-265.) DOI: 10.36488/смас.2023.3.260-265