

# Биапенем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжёлых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов

\*С. В. ЯКОВЛЕВ, М. П. СУВОРОВА

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский Университет),  
Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗ Москвы

## 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

\*SERGEY V. YAKOVLEV, MARGARITA P. SUVOROVA

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, Russia

### Резюме

В 2021 г. в России был зарегистрирован новый антибиотик из группы карбапенемов биапенем, ранее применявшийся только в Японии и Юго-Восточной Азии. В статье подробно анализируются антимикробные, фармакокинетические и клинические характеристики биапенема, приводятся фармакодинамические обоснования дозирования антибиотика. Подчёркнуты наиболее важные свойства и преимущества биапенема, связанные с антимикробными свойствами (более высокая активность и эрадикационный потенциал в отношении *Pseudomonas aeruginosa*), наиболее высокая среди карбапенемов стабильность к карбапенемазам классов D (OXA-48-тип) и B (NDM-тип), что определяет новую опцию лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными Enterobacterales (биапенем в комбинации с полимиксином/колистином и/или тигециклином). Из особенностей фармакокинетики следует выделить низкую связь с альбумином плазмы (3,7%), хорошую тканевую пенетрацию, а также стабильную фармакокинетику биапенема у больных, находящихся в критическом состоянии, септическом шоке и требующим проведения заместительной почечной терапии. Фармакодинамическое моделирование установило наиболее оптимальное дозирование биапенема при сепсисе и септическом шоке: 300 мг (в виде 3-часовой инфузии) каждые 6 ч или 600 мг каждые 12 ч. У пациентов, получающих продлённую заместительную почечную терапию, предпочтителен режим дозирования 300 мг 4 раза в день. Эффективность биапенема документирована в многочисленных исследованиях, в которых показана также хорошая переносимость и безопасность антибиотика: частота побочных эффектов составила в среднем 2% и была ниже, чем у других карбапенемов. Биапенем может эффективно и безопасно назначаться наиболее проблемным пациентам пожилого возраста, имеющим серьёзную коморбидность и нарушение функции почек и печени.

**Ключевые слова:** тяжёлые инфекции; стационар; карбапенемы; биопенем

**Для цитирования:** 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 химиотер.* 2022; 67: 5–6: 81–91. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91>.

### Abstract

A new carbapenem antibiotic — biapenem — previously used only in Japan and Southeast Asia, was registered in Russia in 2021. The article analyzes the antimicrobial, pharmacokinetic, and clinical characteristics of biapenem in detail, provides pharmacodynamic justifications for antibiotic dosing. The most important properties and advantages of biapenem related to antimicrobial action (higher activity and eradication potential against *Pseudomonas aeruginosa*), the highest stability among carbapenems to carbapenemases of classes D (OXA-48-type) and B (NDM-type) are emphasized, which determines a new option for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales (biapenem in combination with polymyxin/colistin and/or tigecycline). Among the features of pharmacokinetics, it is necessary to highlight low albumin binding (3.7%), good tissue penetration, as well as stable pharmacokinetics of biapenem in patients in critical condition, septic shock, and those requiring renal replacement therapy. Pharmacodynamic modeling has established the most optimal dosage of biapenem in sepsis and septic shock: 300 mg (3-hour infusion) every 6 hours or 600 mg every 12 hours. A dosage regimen of 300 mg QID is preferable in patients undergoing continuous renal re-

© Коллектив авторов, 2022

\*Адрес для корреспонденции: Коломенский пр., д. 4, ГКБ им. С. С. Юдина, г. Москва, Россия. 115446.  
E-mail: antimicrob@yandex.ru

© Team of Authors, 2022

\*Correspondence to: 4 Kolomensky Drive, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin, Moscow, 115446 Russia.  
E-mail: antimicrob@yandex.ru

placement therapy. The effectiveness of biapenem has been documented in numerous studies, which also show good antibiotic tolerability and safety: the frequency of side effects averaged 2% and was lower than that of other carbapenems. Biapenem can be effectively and safely prescribed to the most problematic elderly patients with serious comorbid conditions and impaired kidney and liver function.

**Keywords:** severe infections; hospital; carbapenems; biopenem

**For citation:** 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 Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 5–6: 81–91. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91>.

Глобальный рост антибиотикорезистентности среди наиболее актуальных возбудителей инфекций человека, наблюдаемый в последние годы, требует серьезного пересмотра отношения врачей к проблеме рациональной антимикробной терапии. Недавно опубликованные результаты проспективного исследования, проведенного во всех регионах мира в 2019 г., демонстрируют, что от инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми возбудителями ежегодно умирает 4,95 млн человек, при этом в 1,27 млн случаев смерть была непосредственно обусловлена антимикробной резистентностью (АМР) [1]. Особый интерес представляет тот факт, что среди 6 ведущих патогенов, обуславливающих наибольшее количество смертей, представлены 4 грамотрицательных микроорганизма, которые являются наиболее частыми возбудителями нозокомиальных инфекций в РФ [2]: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Наибольшее значение АМР имеет при нозокомиальных инфекциях, однако в последние годы в России чаще стали регистрироваться устойчивые микроорганизмы у пациентов с внебольничными инфекциями, в частности, *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивые к цефалоспорином, а также часто к фторхинолонам и аминогликозидам. В частности, продукция БЛРС среди внебольничных штаммов *E. coli* с 2011 г. по 2018 г. увеличилась с 8,5 до 27% [3]; примерно такой же процент нечувствительности к цефалоспорином наблюдался у внебольничных штаммов *K. pneumoniae*. При внебольничных абдоминальных инфекциях доля устойчивых к цефотаксиму штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* в РФ в интервале 2015–2020 г. составила, соответственно, 41,4 и 47,9%, большинство из которых были продуценты БЛРС [4]. При нозокомиальных инфекциях доля устойчивых к цефалоспорином *E. coli* и *K. pneumoniae* была закономерно существенно выше: по данным карты антибиотикорезистентности России, соответственно, 66,3 и 89,1% [4], по данным многоцентрового исследования ЭРГИНИ [2] — 60,5 и 95,1%.

Высокая распространенность продуцентов БЛРС и устойчивых к цефалоспорином *Enterobacterales*, наблюдаемая в стационарах России с

середины 1990-х годов, объясняет тот факт, что в последние 10–15 лет карбапенемовые антибиотики, ранее рассматриваемые как резервные препараты, стали позиционироваться в качестве средств 1-й линии терапии не только нозокомиальных, но и внебольничных инфекций. Основными достоинствами карбапенемов являются: 1) широкий спектр антимикробной активности; 2) стабильность к гидролизу многими бета-лактамазами, включая наиболее частые плазмидные БЛРС и хромосомные класса C (AmpC); 3) высокая эффективность при тяжелых инфекциях различной локализации, сепсисе, сравнимая или превосходящая эффективность других классов антибиотиков.

Первым в группе карбапенемов был природный антибиотик тиенамицин, полученный в 1976 г. Однако тиенамицин, несмотря на все преимущества карбапенемов по сравнению с пенициллинами и цефалоспорином, не нашёл применения в клинической практике, так как был нестабилен в водных растворах. В то же время открытие первого карбапенема стимулировала поиск новых полусинтетических препаратов с оптимизированными химическими свойствами [5]. В результате были синтезированы имипенем, а вскоре панипенем, стабильные в водных растворах. Однако ранние карбапенемы были нестабильны к почечной дегидропептидазе-I и требовали совместного применения с ингибитором фермента — имипенем с циластатином и панипенем с бетамипроном [6].

Имипенем был зарегистрирован в России в 1992 г. В последующем в клинической практике появились новые карбапенемы — меропенем в 1997 г., эртапенем в 2002 г., дорипенем в 2008 г. Новым карбапенемовым антибиотиком, зарегистрированным в нашей стране в 2021 г., является биапенем, который с 2000 г. применяется в Японии и некоторых странах Юго-Восточной Азии.

Биапенем является новым парентеральным карбапенемом, который, в отличие от имипенема, имеет 1β-метилую группу в C1 позиции бета-лактамного кольца, что характеризует высокую стабильность к почечной дегидропептидазе-I и возможность применения без циластатина [7]. Исследования *in vitro* показали, что биапенем более стабилен к почечной дегидропептидазе-I по сравнению с имипенемом, панипенемом, ме-

ропенемом [8, 9]. Вторым важным отличием биापенема от имипенема и некоторых других бета-лактамов является полное отсутствие судорожной активности, что объясняется как наличием 1 $\beta$ -метиловой группы в C1 позиции, так и триазолиевого радикала в позиции 2 в боковой цепи бета-лактамного кольца [7, 10]. Экспериментальные исследования подтвердили у биапенема минимальный среди карбапенемов нейротоксический потенциал, и препарат не вызывал судороги у мышей и крыс [10, 11].

## Антимикробная активность

Антимикробная активность карбапенемовых антибиотиков характеризуется широким антимикробным спектром активности, включающем грамположительные и грамотрицательные аэробные бактерии и анаэробные бактерии. Карбапенемы являются бактерицидными антибиотиками благодаря высокому сродству к различным типам пенициллин-связывающих белков, являющихся мишенью их действия. Высокий эрадикационный потенциал карбапенемов объясняется четырьмя основными факторами [6, 7, 12]:

1) высокое сродство к внутриклеточной мишени — пенициллин-связывающим белкам I–IV типов (за исключением RBP IIa типа);

2) быстрое бактерицидное действие;

3) стабильность к бета-лактамазам (пенициллиназам и цефалоспориномам), в т.ч. наиболее распространённым — БЛРС, которые определяют устойчивость ко всем другим бета-лактамным антибиотикам;

4) высокая способность пенетрировать через пориновые каналы грамотрицательных бактерий и плохо подвержены активному эффлюксу бактериальными помпами, по крайней мере, имипенем и биапенем.

Спектр антимикробной активности был положен в основу классификации карбапенемовых антибиотиков. Выделяют три группы карбапенемов [13, 14]:

**1 группа: эртапенем, панипенем.** Широкий спектр активности в отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов, но не обладают природной активностью против неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОб) — *Paeruginosa*, *A.baumannii*;

**2 группа: биапенем, дорипенем, имипенем, меропенем.** Спектр активности карбапенемов 1 группы + активны против НФГОб;

**3 группа: разупенем, томопенем** (не зарегистрированы в РФ). Активность карбапенемов 2 группы + активность против MRSA.

Биапенем обладает широким природным антимикробным спектром и активен в отношении большинства грамположительных и грамотри-

цательных бактерий, а также анаэробов [7, 13]. Природной чувствительностью к биапенему характеризуются следующие бактерии.

**Грамположительные аэробные:** *Staphylococcus aureus* (оксациллиночувствительные), коагулазонегативные стафилококки, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* (group B), *Streptococci* group *Viridans*, *Enterococcus faecalis*.

**Грамотрицательные аэробные:** *Enterobacterales* (*E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, НФГОб (*Paeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *A.baumannii*).

**Грамположительные анаэробные:** *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp.

**Грамотрицательные анаэробные:** *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.

К биапенему (и другим карбапенемам) природно устойчивы: *Enterococcus faecium*, оксациллинорезистентные стафилококки (MRSA, MRSE), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridioides difficile*, атипичные микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma* spp., *Rickettsia* spp.).

Среди карбапенемов наибольшей активностью против грамотрицательных бактерий обладают меропенем и дорипенем, против грамположительных бактерий — имипенем. Биапенем сочетает свойства высокой активности против грамположительных бактерий, как у имипенема, и высокой активности против грамотрицательных бактерий, сходной с меропенемом и дорипенемом [15–17]. Показано, что активность биапенема против грамотрицательных бактерий была одинакова с дорипенемом и меропенемом, но значения МПК<sub>90</sub> в отношении *E.coli* и *Paeruginosa* у биапенема были ниже [18]. Более высокая активность биапенема *in vitro* в отношении *Paeruginosa* по сравнению с другими карбапенемами показана в ряде исследований [18–21]. По сравнению с другими карбапенемами биапенем проявляет наиболее высокий бактерицидный эффект против *Paeruginosa*, в том числе штаммов, формирующих биоплёнку и мутантов с несколькими эффлюксными помпами [7]. Против анаэробных бактерий активность всех карбапенемов была сходной [7, 22].

Лимитирующим фактором эффективного применения карбапенемов являются карбапенемазы, которые получили широкое распространение во все мире, в том числе в стационарах нашей страны в последние 10 лет. Карбапенемазы в настоящее время являются доминирующим механизмом устойчивости грамотрицательных бактерий к карбапенемам.

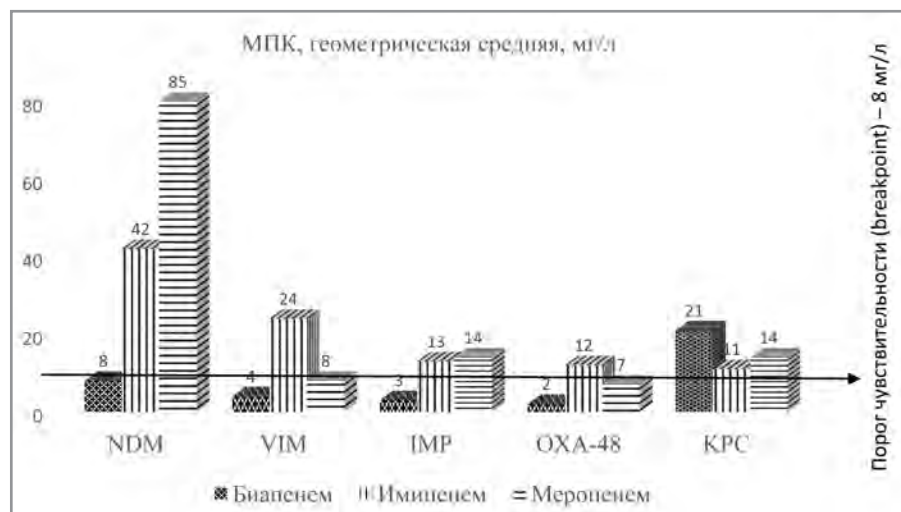
Все известные бета-лактамазы относятся к четырём классам Ambler [23]. Активный центр бета-лактамаз классов А, С и D представлен сериновой аминокислотой, поэтому они называются сериновыми; в активный центр бета-лактамаз класса В входит атом цинка, поэтому они называются металло-бета-лактамазами (MBL). Карбапенемазы имеются среди бета-лактамаз классов А, В и D; бета-лактамазы класса С представлены исключительно хромосомными цефалоспориноазами, но некоторые гены ферментов DHA и CMY могут иметь плазмидную локализацию, а фермент CMY-2 проявляет также небольшую карбапенемазную активность [24]. Наибольшее количество типов карбапенемаз имеется в классе А — KPC, GES, IMI, NMC, NME. В классе В есть три клинически важные карбапенемазы — NDM, VIM, IMP. В классе D наибольшее распространение получила карбапенемаза OXA-48, хотя у энтеробактерий описаны и другие типы OXA карбапенемаз [25]. В стационарах РФ наибольшее распространение получили карбапенемазы класса D (OXA-48) и класса В (NDM) у *K.pneumoniae* и карбапенемаза класса В VIM у *Paeruginosa* [26]. Распределение карбапенемаз у *K.pneumoniae* в этом исследовании было таким: OXA-48 — 81,1%, NDM — 16,3%, OXA-48+NDM — 2,3%, KPC — 0,3%. У *E.coli* выявлены две карбапенемазы — OXA-48 (62,5%) и NDM (37,5%).

Важно отметить, что карбапенемазы классов D и В эффективно гидролизуют карбапенемовые антибиотики, но в меньшей степени биापенем. Первоначально этот феномен был отмечен в работе D. M. Livermore и соавт. в 2013 г. [27]. На рис. 1 представлены значения МПК для биापенема, имипенема и меропенема в отношении En-

terobacterales, продуцирующих различные карбапенемазы. В случае продукции энтеробактериями карбапенемаз классов В (NDM, VIM, IMP) среднегеометрические значения МПК биापенема оказались в диапазоне нерезистентности ( $\leq 8$  мг/л), а при продукции OXA-48 были в диапазоне чувствительности (2 мг/л). Наиболее существенные различия между карбапенемами выявлены для карбапенемазы NDM, в отношении которой биапенем показал наибольшую стабильность: геометрическая средняя МПК составила 8 мг/л, а для имипенема и меропенема — 42 и 85 мг/л. В случае карбапенемазы класса А KPC все карбапенемы были не активны (МПК  $> 8$  мг/л). Таким образом, данная работа показала перспективный потенциал биапенема при лечении инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз. Сходные данные показаны в работе K. Gotoh и соавт. [28], в которой биапенем был стабилен к карбапенемазе класса В VIM-1, и средние значения МПК были в диапазоне чувствительности — 0,5 мг/л.

Более высокая стабильность биапенема к карбапенемазам по сравнению с другими карбапенемами показана в трёх отечественных исследованиях. В работе В. А. Агеевца и соавт. [29] изучена антимикробная активность *in vitro* биапенема, меропенема, имипенема и эртапенема в отношении Enterobacterales, продуцирующих металло-карбапенемазу NDM-1. Наименьшие значения МПК были для биапенема. МПК  $\leq 8$  мг/л биапенема, имипенема и меропенема отмечены для 88,9, 33,3 и 5,6% штаммов, соответственно, МПК эртапенема была  $> 8$  мг/л для всех изолятов. Таким образом, 39% NDM продуцентов были высокочувствительны к биапенему (МПК  $\leq 2$  мг/л), а 50% характеризовались промежуточной чувствительностью (МПК 4–8 мг/л) или, с современной позиции, были чувствительны к биапенему в увеличенной дозе.

В более поздней работе этих авторов [30] подтверждены предыдущие результаты. Среди продуцентов карбапенемаз NDM-типа клиническую чувствительность к биапенему проявляли 77,8% изолятов, для меропенема и имипенема этот показатель был существенно меньше — 50,3 и 21,1%, соответственно. Также была установлена другая важная информация, что в нашей стране наиболее широко распространена карбапенемаза класса D. Среди продуцентов карбапенемаз OXA-48-типа чувствительность к биапенему,



**Активность карбапенемов *in vitro* (геометрическая средняя МПК) в отношении Enterobacterales, продуцирующих различные карбапенемазы [27]**  
***In vitro* activity of carbapenems (geometric mean MIC) against Enterobacterales producing various carbapenemases [27]**

Таблица 1. Фармакокинетические параметры карбапенемов [39]

Table 1. Pharmacokinetic parameters of carbapenems [39]

Карбапенем	Доза, мг	C <sub>max</sub> , мг/л	T <sub>1/2</sub> , ч	Связь с альбумином, %	Выведение с мочой, %
Биапенем	300	17,35	1,0	3,7	60
Имипенем	500	12–20	0,95	13–20	70
Меропенем	500	23	0,95	10	70
Эртапенем	1000	155	4,0	95	38

**Примечание.** C<sub>max</sub> — максимальные концентрации в крови; T<sub>1/2</sub> — период полувыведения

**Note.** C<sub>max</sub> — maximum concentration in the blood; T<sub>1/2</sub> — half-life.

имипенему и меропенему составила, соответственно, 82,6; 60,9 и 65,2%. Продуценты карбапенемазы класса А КРС-типа во всех случаях были устойчивы к карбапенемам. Авторы делают вывод, что внедрение биапенема позволит существенно расширить возможности лечения тяжёлых инфекций, вызванных продуцентами карбапенемазы.

В другой отечественной работе [31] изучена активность биапенема и меропенема в отношении карбапенеморезистентных *K. pneumoniae* и *Paeruginosa*. У биапенема выявлена более высокая активность против карбапенеморезистентных бактерий: в отношении *K. pneumoniae* значения МПК<sub>50</sub> биапенема и меропенема составили 4 и 16 мг/л, а МПК<sub>90</sub> — 16 и 128 мг/л; в отношении *Paeruginosa* значения МПК<sub>50</sub> биапенема и меропенема составили 8 и 16 мг/л, а МПК<sub>90</sub> — 256 и 512 мг/л. Среди всех устойчивых к меропенему штаммов 28,6% изолятов *K. pneumoniae* и 22,2% изолятов *Paeruginosa* продемонстрировали чувствительность к биапенему, остальные были устойчивы либо чувствительны при увеличенной экспозиции.

Европейская организация EUCAST и Американская CLSI не приводят критерии чувствительности к биапенему. На основании фармакодинамических исследований обоснованы следующие критерии чувствительности к биапенему [30]: устойчивые штаммы — с МПК > 8 мг/л; чувствительные штаммы — МПК ≤ 2 мг/л; штаммы с МПК 4 и 8 мг/л следует относить к промежуточным или чувствительным в увеличенной дозе (>1,2 г в сутки).

## Фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетика биапенема у животных и человека изучена в многочисленных исследованиях [32–36]. Биапенем характеризуется линейной фармакокинетикой у здоровых добровольцев после в/в введения в широком диапазоне доз от 20 до 600 мг. Средние концентрации биапенема в плазме крови составили 17,4 и 32,4 мг/л после однократного введения в дозе 300 и 600 мг. При повторных введениях аккумуляция биапенема не наблюдали и на 5-й день лечения, средние максимальные концентрации составили 14,7 и 31,5 мг/л после дозы 300 и 600 мг, соответственно [37].

Биапенем хорошо проникает в ткани (лёгкие, бронхи, матку, яичники, печень, почки) и жидкости

человека (мокрота, плевральный выпот, жидкость брюшной полости, мочу), создавая там в интервале дозирования терапевтический уровень концентраций [7]. Через 0,5–2 ч после введения 300 мг концентрации биапенема в брюшной полости составляли от 9 до 24 мг/л, в плевральной жидкости от 4,4 до 9,5 мг/л, в жидкости малого таза 9,6 мг/л [7]. Связь с белками плазмы биапенема минимальная и составляет 3,7% [38]. Объём распределения (V<sub>d</sub>) биапенема составляет от 15,3 до 22,4 л [32].

Основной путь элиминации биапенема происходит через почки путём гломерулярной фильтрации, и препарат практически не определяется в фекалиях [7, 37]. После введения 600 мг биапенема в течение 12 ч с мочой элиминирует 64% препарата [37]. Средний период полувыведения биапенема не зависит от дозы и составляет около 1 ч; соответственно, общий клиренс составляет около 11 л/ч и почечный клиренс — 7 л/ч [32, 34, 37, 38].

Сравнительные фармакокинетические параметры четырёх карбапенемов приведены в табл. 1 [39, 40]. Биапенем, имипенем и меропенем характеризуются сходной фармакокинетикой. Однако сходные концентрации в крови достигаются при применении биапенема в меньшей дозе. Важная характеристика биапенема заключается в крайне низком связывании с альбумином в плазме крови, меньшей, чем у других карбапенемов, и особенно эртапенема. Низкое сродство с альбумином подразумевает более предсказуемую фармакокинетику биапенема (и, соответственно, эффективность) у больных в ОРИТ, с септическим шоком и белковым дефицитом. Поэтому биапенем может назначаться в стандартной дозе у больных, находящихся в критическом состоянии, в то время как имипенем и меропенем требуют увеличения дозы, а эртапенем не рекомендуется при септическом шоке.

У пожилых пациентов наблюдаются изменения фармакокинетики биапенема (увеличение площади под фармакокинетической кривой примерно на 50% и снижение клиренса) за счёт как возрастных снижений функций почек, так и снижения массы тела [33, 41]. Однако эти возрастные изменения не требуют изменения режима дозирования биапенема у пожилых.

У пациентов с нарушенной функцией почек снижается клиренс препарата и увеличивается период полувыведения. После однократной дозы

500 мг биापенема значения периода полувыведения у пациентов с лёгкой, умеренной и тяжёлой почечной недостаточностью составили 1,75, 2,89 и 5,61 ч [42]. При умеренном нарушении функции почек не выявлено кумуляции биапенема [39].

Примерно 90% биапенема удаляется из крови во время процедуры гемодиализа [42]. Во время гемодиализа отмечается двухфазная кривая выведения биапенема с периодами полувыведения 1,2 и 3,3 ч, в то время как без диализа этот период составил 4,4 ч.

Биапенем эффективно удаляется из плазмы во время проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) при сепсисе — продлённой вено-венозной гемофильтрации и вено-венозной гемодиализации (ВВГДФ) [43–46]. Во время проведения ВВГДФ период полувыведения из плазмы крови и фильтрата-диализата составил 3,0 и 3,2 ч, Клиренс ВВГДФ был 1,53 л/ч, а клиренс, не связанный с ВВГДФ — 4,9 л/ч. На основании фармакодинамического моделирования 90% вероятность достижения фармакодинамической цели ( $40\% T > MIC_{2 \text{ мг/л}}$ ) достигалась при назначении биапенема в дозе 300 мг каждые 6 ч при проведении ЗПТ [43]. В другой работе [44] клиренс биапенема, связанный с ВВГДФ, был 1,3 л/м, а клиренс, не связанный с ВВГДФ — 6,1 л/ч. Авторы также делают вывод о том, что при проведении ВВГДФ не требуется снижения дозы биапенема, и оптимально назначать препарат с меньшими интервалами между введением. В обзоре L. Li и соавт. [45] подчёркивается, что в отличие от других карбапенемов режим дозирования биапенема при проведении ВВГДФ не требует коррекции, и оптимальным является 300 мг (1-часовая инфузия) с интервалом 6 ч.

Биапенем, как и другие бета-лактамы, характеризуются время-зависимым эффектом, то есть вероятность достижения бактериального киллинга зависит не от максимальных концентраций антибиотика в крови, а от времени в интервале дозирования, в течение которого концентрации антибиотика превышают значения МПК патогена ( $\%T > \text{МПК}$ ). Для биапенема показано, что для достижения бактериостатического и бактерицидного эффекта необходимо, чтобы показатель  $T > \text{МПК}$  был, соответственно, 20 и 40% [42, 47, 48]. На основании фармакодинамического моделирования рассчитывается вероятность достижения фармакодинамической цели —  $40\%T > \text{МПК}$  или  $20\%T > \text{МПК}$  и определяются оптимальные режимы дозирования антибиотика для достижения указанной цели при различных значениях МПК патогенов.

В двух работах J. Dong и соавт. [49, 50] было показано, что для достижения фармакодинамической цели  $40\%T > \text{МПК}_{2 \text{ мг/л}}$  оптимальным является режим дозирования биапенема 300 мг в виде 3-часовой инфузии с интервалом 6 ч или су-

точная доза 1,2 г, вводимая в виде постоянной 24-часовой инфузии. Также показано, что режимы дозирования биапенема 300 мг с интервалом 8 ч и 600 мг с интервалом 12 ч фармакодинамически эквивалентны. В работе Y. Hang и соавт. [51] показано, что в отношении *Paeruginosa* при введении биапенема в любой дозе в виде болюса или 0,5-часовой инфузии фармакодинамическая цель ( $40\%T > \text{МПК}$ ) не достигается. Для повышения вероятности достижения эффекта необходимо вводить биапенем в виде продлённой (2–4 часовой) инфузии, и при назначении в дозе 600 мг каждые 12 ч может быть достигнут фармакодинамический целевой показатель  $20\%T > \text{МПК}$ , обеспечивающий бактериостатический эффект в отношении *Paeruginosa*. В исследовании T. Takata и соавт. [52] установлено, что 80% вероятность достижения фармакодинамического целевого показателя  $40\%T > \text{МПК}$  против *Paeruginosa* (штаммы с  $\text{МПК} < 4,4 \text{ мг/л}$ ) может быть достигнута при назначении биапенема в дозе 300 мг каждые 12 ч при условии продлённой инфузии антибиотика; в случае менее чувствительных штаммов доза биапенема должна быть увеличена до 1,2 г в сутки. K. Ikawa и соавт. [53] подчёркивают, что биапенем в дозе 600 мг каждые 12 ч при условии введения в виде 3-часовой инфузии обеспечивает достижение фармакодинамической цели и эффективный киллинг всех микроорганизмов в диапазоне чувствительности, и только в случае малочувствительной *Paeruginosa* может быть обоснованным увеличение суточной дозы антибиотика до 1,8 г.

Таким образом, фармакодинамические исследования установили оптимальный режим дозирования биапенема, позволяющий с вероятностью 90% достичь целевого фармакодинамического показателя  $40\%T > \text{МПК}$ : 300 мг с интервалом 6–8 ч или 600 мг с интервалом 12 ч при условии введения каждой дозы в виде продлённой 3-часовой инфузии. При выделении высокочувствительных микроорганизмов, таких как *S.pneumoniae*, *E.coli*, *P.mirabilis*, или при локализации инфекции в мочевыводящих путях доза биапенема может быть ниже — 300 мг каждые 12 ч.

## Клиническая эффективность

Эффективность биапенема изучена в многочисленных несравнительных и сравнительных исследованиях при инфекциях нижних дыхательных путей, включая нозокомиальную и внебольничную пневмонии [54–58], осложнённых инфекциях мочевыводящих путей [54, 56, 57, 59], абдоминальных инфекциях [60], холецистите и холангите [61]. Антибиотиками сравнения были имипенем [54, 58–60] и меропенем [56, 57, 61]. Во всех сравнительных исследованиях показана равная

клиническая и микробиологическая эффективность в сравнении с другими карбапенемами. В двух исследованиях документирована лучшая переносимость биापенема по сравнению с имипенемом [58, 59], и частота побочных эффектов на фоне биапенема была в два раза ниже (1,9 и 2,2%), чем на фоне имипенема (6,3 и 4,4%).

В опубликованном недавно метаанализе (8 исследований, 1685 включённых пациентов) показано отсутствие различий в клинической и микробиологической эффективности биапенема и других карбапенемов при инфекциях нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей и брюшной полости [62]. Выявлена тенденция к меньшей частоте побочных эффектов при применении биапенема; относительный риск развития нежелательных явлений на фоне биапенема по сравнению с другими карбапенемами составил 0,76 (95% доверительный интервал 0,51–1,14). Интересен тот факт, что метаанализ показал отчётливую тенденцию к более высокой микробиологической эффективности биапенема по сравнению с другими карбапенемами при инфекциях, вызванных *Paeruginosa* — Odds ratio 1,74 (0,74–4,10). Эти данные показывают более высокий потенциал биапенема в эрадикации *Paeruginosa*, что подтверждает данные *in vitro* о более высокой активности антибиотика против синегнойной палочки по сравнению с другими карбапенемами, что было обсуждено выше [18–21, 31, 36].

Биапенем был хорошо изучен у пациентов пожилого возраста [33, 41, 49, 63, 64]. Во всех исследованиях, наряду с высокой клинической эффективностью, отмечена хорошая переносимость биапенема с минимальной частотой побочных эффектов лёгкой степени выраженности; не требовалась отмена антибиотика ввиду отсутствия тяжёлых нежелательных реакций.

## Место биапенема в лечении инфекций в стационаре

Биапенем может назначаться для лечения пациентов в стационаре с тяжёлыми или умеренно-тяжёлыми инфекциями различной локализации: инфекции нижних дыхательных путей (пневмония, трахеобронхит), осложнённые инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, катетер-ассоциированный цистит), абдоминальные инфекции (вторичный или третичный перитонит, холецистит и холангит, инфицированный панкреонекроз, пельвиоперитонит), сепсис, включая ангиогенный.

Основная область применения биапенема — нозокомиальные инфекции у пациентов IIIa и IIIb типами стратификации СКАТ [65]. Биапенем может позиционироваться как антибиотик первой линии терапии у пациентов IIIa типа стратификации в случае сепсиса или септического шока,

учитывая стабильную фармакокинетику препарата у пациентов, находящихся в критическом состоянии [39, 40]. Также биапенем может рассматриваться в качестве средства выбора при сепсисе, вызванном БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, устойчивыми к цефалоспорином. У пациентов в ОРИТ IIIb типом стратификации СКАТ биапенем, как и другие карбапенемы, рассматриваются как средства первой линии терапии, а при риске карбапенеморезистентных Enterobacterales [24, 66–68] биапенем в комбинации с другими антибиотиками (полимиксин В или колистиметат натрия или тигециклин) имеет преимущество по сравнению с другими карбапенемами из-за большей стабильности к карбапенемам классов D и В [27–31].

При целенаправленной терапии в случае выделения Enterobacterales или *Paeruginosa* с документированной продукцией металло-карбапенемаз биапенем может быть одной из адекватных опций терапии в комбинации с полимиксином или колистиметатом натрия, а при устойчивости возбудителя к полимиксину — в комбинации с тигециклином и/или фосфомицином в зависимости от данных чувствительности.

Биапенем можно назначать пациентам с внебольничным пиелонефритом и перитонитом, имеющим факторы риска полирезистентных возбудителей (тип стратификации II), так как в этом случае имеется вероятность, что доминирующие возбудители (*E.coli*, *K.pneumoniae*) продуцируют БЛРС и будут устойчивы к цефалоспорином, фторхинолоном и аминогликозидам [3–4].

## Дозирование биапенема

Биапенем рекомендован для применения в суточных дозах от 600 до 1200 мг. Режим дозирования биапенема зависит от локализации и тяжести инфекции и представлен в табл. 2, а при нарушении функции экскреторных органов — в табл. 3.

Следует отметить, что биапенем должен вводиться не короткой, а продлённой инфузией в течение 2–3 ч, что повышает вероятность достижения фармакодинамической цели и эрадикации возбудителя, особенно в случае малочувствительных микроорганизмов. При сепсисе с полиорганной недостаточностью и септическом шоке адекватным является более частое введение биапенема — по 300 мг (оптимально с первой нагрузочной дозой 600 мг для достижения более высоких стационарных концентраций препарата в крови) с интервалом 6 ч.

Учитывая особенности фармакокинетики, режим дозирования биапенема не должен корректироваться при умеренном нарушении функции почек; при терминальной почечной недоста-

**Таблица 2. Дозирование биапенема у пациентов с нормальной функцией почек**

**Table 2. Biapenem dosing in patients with normal renal function**

Инфекция	Доза*
Внебольничные инфекции мочевыводящих путей, абдоминальные инфекции и пневмония	300 мг с интервалом 8–12 ч
Нозокомиальные инфекции средней степени тяжести	300 мг с интервалом 8 ч или 600 мг с интервалом 12 ч
Тяжёлые нозокомиальные инфекции (пневмония, ИВЛ-ассоциированная пневмония, перитонит, пиелонефрит)	300 мг с интервалом 6–8 ч или 600 мг с интервалом 12 ч
Сепсис, септический шок	300 мг** с интервалом 6 ч (оптимально) или 600 мг с интервалом 12 ч
Инфекции, вызванные продуцентами карбапенемазы класса B	300 мг** с интервалом 6 ч (оптимально)

**Примечание.** \* — антибиотик вводится в/в в виде продлённой инфузии в течение 2–3 ч; \*\* — для повышения вероятности достижения эффекта может быть рекомендована двойная первая доза антибиотика

**Note.** \* — The antibiotic is administered intravenously as a prolonged infusion over 2–3 hours; \*\* — to increase the likelihood of achieving an effect, a double first dose of an antibiotic may be recommended.

**Таблица 3. Дозирование биапенема у пациентов с нарушенной функцией почек и печени**

**Table 3. Biapenem dosing in patients with impaired renal and hepatic function**

Показатели	Доза
Клиренс креатинина >15 мл/мин	Обычная доза
Клиренс креатинина <15 мл/мин	½ обычной дозы
Гемодиализ	½ обычной дозы в дни без диализа, дополнительная доза после процедуры гемодиализа
Продлённая ВВГДФ	Обычная доза, оптимально 300 мг каждые 6–8 ч
Печёночная недостаточность	Обычная доза

точности доза биапенема снижается в два раза, но у пациентов, находящихся на программном гемодиализе требуется дополнительная доза после диализа, а при проведении продлённой ЗПТ доза биапенема не корректируется, что рекомендуется и в руководстве по антибиотикам [69].

## Комбинированное применение биапенема с другими антибиотиками

Эффективность биапенема в монотерапии подтверждена в исследованиях при различных инфекциях. Однако в определённых клинических ситуациях обосновано сочетание биапенема с другими антибиотиками.

- При риске полирезистентных грамположительных микроорганизмов (MRSA, *E. faecium*) или выделения указанных бактерий, наряду с грамотрицательными микроорганизмами, следует комбинировать биапенем с ванкомицином или линезолидом.

- При инфекциях, вызванных *Paeruginosa*, более надёжный эффект наблюдается не при монотерапии, а при комбинации двух антибиотиков, обладающих синергизмом против этого микроба. В таких ситуациях оправдана комбинация биапенема с амикацином или фторхинолоном.

- В случае инфекций, вызванных высокочувствительными, но гипервирулентными штаммами *K. pneumoniae* [70, 71], часто отмечается недостаточный эффект в монотерапии потенциально эффективных антибиотиков. В этой ситуации обосновано сочетание биапенема с аминогликозидом.

- При инфекциях, вызванных Enterobacteriales, продуцирующих металло-карбапенемазы класса B (NDM, VIM), биапенем в настоящее время представляет одну из опций антимикробной терапии. Возможно назначение биапенема в сочетании с полимиксином/колистиметатом натрия и/или тигециклином, так как в случае карбапенеморезистентных энтеробактерий эффективность комбинированной терапии будет выше [24].

Комбинация биапенема с метронидазолом не обоснована, так как карбапенемы проявляют хорошую антимикробную активность против анаэробов.

## Отличительные свойства и преимущества биапенема

1. Биапенем обладает широким спектром бактерицидной активности, равен по активности имипенему против грамположительных бактерий и меропенему и дорипенему против грамотрицательных бактерий. Активность против *Paeruginosa in vitro* и бактерицидные свойства у биапенема выше, чем у других карбапенемов, что сопровождается более высоким эрадикационным потенциалом биапенема, показанным в метаанализе [62].

2. Биапенем проявляет наибольшую среди карбапенемов стабильность к карбапенемазам. МПК почти 80% штаммов Enterobacteriales, продуцирующих карбапенемазы OXA-48 и NDM, находятся в диапазоне нерезистентности к биапенему, что подразумевает хороший потенциал этого карбапенема для лечения таких инфекций в комбинации с другими антибиотиками.

3. Биापеном характеризуется хорошей тканевой пенетрацией, создавая во многих тканях и жидкостях организма человека терапевтические концентрации в течение интервала дозирования.

4. Крайне низкая связь биапенема с альбуминами в плазме крови даёт возможность эффективного применения препарата не только при критической гипоальбуминемии, но и у пациентов с септическим шоком. Доказана стабильная фармакокинетика биапенема у больных, находящихся в критическом состоянии, в том числе с нарушенной функцией экскреторных органов; режим дозирования биапенема, в отличие от других карбапенемов, не требует коррекции при остром почечном повреждении или проведении в ОРИТ ЗПТ.

5. Высокая клиническая эффективность биапенема документирована в многочисленных несравнительных и сравнительных исследованиях при инфекциях разной степени тяжести. Следует

особо подчеркнуть хорошую переносимость биапенема, установленную в контролируемых клинических исследованиях. Средняя частота побочных эффектов составляет около 2%, что существенно меньше по сравнению с другими карбапенемами и другими бета-лактамами. Это позволяет с безопасностью назначать биапеном проблемным пациентам пожилого возраста, имеющим серьёзную коморбидность и нарушение функции почек и печени.

В заключение следует резюмировать, что арсенал антимикробных препаратов широкого спектра пополнился новым инновационным карбапенемом. Биапеном имеет большой потенциал эффективного применения в стационарах России для лечения тяжёлых инфекций, в том числе вызванных полирезистентными и экстремально резистентными микроорганизмами.

## Литература/References

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12; 399 (10325): 629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
2. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия* 2016; т. 61, № 5–6, с. 32–42. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovelenuov S.V. i dr. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsij v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. *Antibiotiki i Khimioter*. 2016; 61 (5–6): 32–42. (in Russian)].
3. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и соавт. Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2019; 21 (2): 134–146. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnych A.V. i soavt. Antibiotikorezistentnost' vzbuditelej vnebol' nichnykh infektsij mochevyvodyashchikh putej v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya «DARMIS-2018». *Klin Mikrobiol Antimikrob Khimioter*. 2019; 21 (2): 134–146. (in Russian)].
4. Карта антибиотикорезистентности. <https://amrmap.ru/>. Дата доступа 15.07.2022 г. [Karta antibiotikorezistentnosti. <https://amrmap.ru/>. Data dostupa 15.07.2022 g. (in Russian)].
5. Basker M.J. The carbapenem family. *J Antimicrob Chemother*. 1982 Jul; 10 (1): 4–7. doi: 10.1093/jac/10.1.4.
6. Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracila M.A., Bonomo R.A. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov; 55 (11): 4943–4960. doi: 10.1128/AAC.00296-11.
7. Perry C.M., Ibbotson T. Biapenem. *Drugs*. 2002; 62 (15): 2221–2234; discussion 2235. doi: 10.2165/00003495-200262150-00005.
8. Hikida M., Kawashima K., Yoshida M., Mitsuhashi S. Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. *J Antimicrob Chemother*. 1992 Aug; 30 (2): 129–134. doi: 10.1093/jac/30.2.129.
9. Li W., Jiao Z., Liu Y., Yao J., Li G., Dong J. Role of organic anion transporter 3 in the renal excretion of biapenem and potential drug-drug interactions. *Eur J Pharm Sci*. 2021 Jul 1; 162: 105814. doi: 10.1016/j.ejps.2021.105814.
10. 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 Apr; 76 (3): 239–243. doi: 10.1016/0378-4274(95)80008-2.
11. Hikida M., Masukawa Y., Nishiki K., Inomata N. Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 beta-methyl carbapenem antibiotic: inhibition of gamma-aminobutyric acidA, benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Feb; 37 (2): 199–202. doi: 10.1128/AAC.37.2.199.
12. 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 Jan; 35 (1): 75–84. doi: 10.1093/jac/35.1.75.
13. El-Gamal M.I., Brahim I., Hisham N., Aladdin R., Mohammed H., Bahaaeldin A. Recent updates of carbapenem antibiotics. *Eur J Med Chem*. 2017 May 5; 131: 185–195. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.03.022.
14. Bassetti M., Merelli M., Temperoni C., Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013 Aug 28; 12: 22. doi: 10.1186/1476-0711-12-22.
15. Suzuki Y., Nishinari C., Endo H., Tamura C., Jinbo K. Antimicrobial activities of carbapenems and fourth generation cepheems against clinically isolated strains. *Jpn J Antibiot*. 2001 Sep; 54 (9): 473–490. Japanese.
16. Chen H.Y., Livermore D.M. Comparative *in-vitro* activity of biapenem against enterobacteria with beta-lactamase-mediated antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*. 1994 Mar; 33 (3): 453–464. doi: 10.1093/jac/33.3.453.
17. Hoban D.J., Jones R.N., Yamane N., Frei R., Trilla A., Pignatari A.C. *In vitro* activity of three carbapenem antibiotics. Comparative studies with biapenem (L-627), imipenem, and meropenem against aerobic pathogens isolated worldwide. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993 Nov-Dec; 17 (4): 299–305. doi: 10.1016/0732-8893(93)90039-a.
18. Rajenderan S., Balaji V., Anandan S., Sahni R.D., Tansarli G.S., Falagas M.E. Determination of MIC distribution of arbekacin, cefminox, fosfomycin, biapenem and other antibiotics against gram-negative clinical isolates in South India: a prospective study. *PLoS One*. 2014 Jul 28; 9 (7): e103253. doi: 10.1371/journal.pone.0103253.
19. Chen H.Y., Livermore D.M. *In-vitro* activity of biapenem, compared with imipenem and meropenem, against *Pseudomonas aeruginosa* strains and mutants with known resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 1994 May; 33 (5): 949–958. doi: 10.1093/jac/33.5.949.
20. Hikida M., Terashima S., Sato Y., Okamoto R., Inoue M. Comparative antibacterial activity of carbapenems against *Paeruginosa* (1). *Jpn J Antibiot*. 2001 Nov; 54 (11): 571–579. Japanese.
21. Yamada K., Yamamoto Y., Yanagihara K., Araki N., Harada Y., Morinaga Y., Izumikawa K., Kakeya H., Hasegawa H., Kohno S., Kamihira S. *In vivo* efficacy and pharmacokinetics of biapenem in a murine model of ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Chemother*. 2012 Aug; 18 (4): 472–478. doi: 10.1007/s10156-011-0359-2.
22. Aldridge K.E., Morice N., Schiro D.D. *In vitro* activity of biapenem (L-627), a new carbapenem, against anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994 Apr; 38 (4): 889–893. doi: 10.1128/AAC.38.4.889.
23. Bush K. Past and Present Perspectives on  $\beta$ -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (10): e01076-18.
24. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антимикробной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020; 65 (5–6): 41–69. [Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infektsii, vyzvannye karbapenemorezistentnymi enterobakteriyami: epidemiologiya, klinicheskoe znachenie i vozmozhnosti optimizatsii antimikrobnj terapii. *Antibiotiki i khimioter*. 2020; 65 (5–6): 41–69. (in Russian)].
25. Potter R.E., D'Souza A.W., Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat*. 2016; 29: 30–46.
26. Сухорукова М.В., Эдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия* 2019; 21 (2): 147–159. [Sukhorukova

- M.V., Edel'shtein M.V., Ivanchik N.V. i dr. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtamov Enterobacteriales v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON 2015–2016». Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya 2019; 21 (2): 147–159. (in Russian)]
27. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A., Ida T., Maebashi K., Hope R. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and *Acinetobacter* spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. J Antimicrob Chemother. 2013 Jan; 68 (1): 153–158. doi: 10.1093/jac/dks350.
  28. Gotoh K., Miyoshi M., Mayura I.P.B., Iio K., Matsushita O., Otsuka F., Hagiya H. In vitro effectiveness of biapenem against IMP-producing Enterobacteriaceae. J Med Microbiol. 2021 Oct; 70 (10). doi: 10.1099/jmm.0.001430.
  29. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilina E.N., Lobzin Y.V., Shlyapnikov S.A., Sidorenko S.V. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. Int J Antimicrob Agents. 2014 Aug; 44 (2): 152–155. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
  30. Агеев В.А., Сулян О.С., Авдеева А.А., Чулкова П.С., Гостев В.В., Агеев И.В., Голикова М.В., Алиева К.Н., Гладин Д.П., Сидоренко С.В. Сравнительная активность карбапенемовых 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. [Ageevets V.A., Sulyan O.S., Avdeeva A.A., Chulkova P.S., Gostev V.V., Ageevets I.V., Golikova M.V., Alieva K.N., Gladin D.P., Sidorenko S.V. Comparative activity of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67 (1–2): 9–15. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-9-15. (in Russian)]
  31. Гордина Е.М., Божикова 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. [Gordina E.M., Bozhikova S.A., Shabanova V.V. Biapenem activity against meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2022; 67: 3–4: 23–28. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-3-4-23-28.
  32. Griffith D.C., Morgan E.C., Dudley M.N., Loutit J.S. A Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Biapenem in Healthy Adult Subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2021 Mar 8; 65 (5): e02612-20. doi: 10.1128/AAC.02612-20.
  33. Karino F., Deguchi N., Kanda H., Ohe M., Kondo K., Tada M., Kuraki T., Nishimura N., Moriyama H., Ikawa K., Morikawa N., Isobe T. Evaluation of the efficacy and safety of biapenem against pneumonia in the elderly and a study on its pharmacokinetics. J Infect Chemother. 2013 Feb; 19 (1): 98–102. doi: 10.1007/s10156-012-0463-y.
  34. Liu Y., Li Z., Yang C., Zheng H., Lv Y., Chen H., Zhang Y., Shi S. Tolerability and pharmacokinetics of biapenem following single and multiple intravenous administrations in healthy Chinese subjects: an open-label, randomized, single-center study. Drug Res (Stuttg). 2013 Aug; 63 (8): 396–403. doi: 10.1055/s-0033-1341498
  35. Muto Y., Mikami Y., Sakakibara S., Shimizu A., Niida M., Kataoka H., Ito F., Suzuki K., Kijima K., Maebashi K., Takata T., Hikida M., Takeda K., Unno M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of biapenem, a carbapenem antibiotic, in rat experimental model of severe acute pancreatitis. Pancreas. 2008 Mar; 36 (2): 125–132. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181568ed7.
  36. Yamada K., Yamamoto Y., Yanagihara K., Araki N., Harada Y., Morinaga Y., Izumikawa K., Kakeya H., Hasegawa H., Kohno S., Kamihira S. In vivo efficacy and pharmacokinetics of biapenem in a murine model of ventilator-associated pneumonia with *Pseudomonas aeruginosa*. J Infect Chemother. 2012 Aug; 18 (4): 472–478. doi: 10.1007/s10156-011-0359-2.
  37. Nakashima M., Uematsu T., Ueno K., Nagashima S., Inaba H., Nakano M., Kosuge K., Kitamura M., Sasaki T. Phase 1 study of L-627, biapenem, a new parenteral carbapenem antibiotic. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1993 Feb; 31 (2): 70–76.
  38. Tarao F., Miura T., Saito A. et al. Pharmacokinetic study of biapenem. Jpn J Chemother. 1996; 44 (10): 769–775.
  39. Vora A., Tiwaskar M. Biapenem. J Assoc Physicians India. 2022 Jan; 70 (1): 11–12. PMID: 35062817.
  40. Shah P.M. Parenteral carbapenems. Clin Microbiol Infect. 2008 Jan; 14 Suppl 1: 175–180. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01868.x.
  41. Kozawa O., Uematsu T., Matsuno H., Niwa M., Takiguchi Y., Matsumoto S., Minamoto M., Niida Y., Yokokawa M., Nagashima S., Kanamaru M. Pharmacokinetics and safety of a new parenteral carbapenem antibiotic, biapenem (L-627), in elderly subjects. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Jun; 42 (6): 1433–1436. doi: 10.1128/AAC.42.6.1433.
  42. Koeppe P., Höffler D., Fitzen B. Biapenem pharmacokinetics in healthy volunteers and in patients with impaired renal function. Arzneimittelforschung. 1997 Nov; 47 (11): 1250–1256.
  43. Akashita G., Hosaka Y., Noda T., Isoda K., Shimada T., Sawamoto K., Miyamoto K., Taniguchi T., Sai Y. PK/PD analysis of biapenem in patients undergoing continuous hemodiafiltration. J Pharm Health Care Sci. 2015 Nov 14; 1: 31. doi: 10.1186/s40780-015-0031-6.
  44. Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Suyama H. Pharmacokinetic modeling and dosage adaptation of biapenem in Japanese patients during continuous venovenous hemodiafiltration. J Infect Chemother. 2008 Feb; 14 (1): 35–39. doi: 10.1007/s10156-007-0572-1.
  45. Li L., Li X., Xia Y., Chu Y., Zhong H., Li J., Liang P., Bu Y., Zhao R., Liao Y., Yang P., Lu X., Jiang S. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy. Front Pharmacol. 2020 May 29; 11: 786. doi: 10.3389/fphar.2020.00786.
  46. Suyama H., Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Fujiue Y., Morikawa S., Kaneko K., Kuwabara M., Yamanoue T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in critically ill patients under continuous venovenous hemodiafiltration. Jpn J Antibiot. 2008 Oct; 61 (5): 303–313.
  47. Zhanel G.G., Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban D.J., Noreddin A.M., Karlowsky J.A. Comparative review of the carbapenems. Drugs. 2007; 67 (7): 1027–1052. doi: 10.2165/00003495-200767070-00006.
  48. Mouton R.W., Dudley M.N., Cars O., Derendorf H., Drusano G.L. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. J Antimicrob Chemother. 2005 May; 55 (5): 601–607. doi: 10.1093/jac/dki079.
  49. Dong J., Chen Y.C., Xiong W., Zhao Y.F., Sun Y.B., Lu Y., Liu Y.H., Li W.Y., Chen X.J. Efficacy and safety of biapenem against lower respiratory tract infections in elderly Chinese patients and optimal dosing regimen based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. J Chemother. 2016 Oct; 28 (5): 403–410. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000078.
  50. Dong J., Xiong W., Chen Y., Zhao Y., Lu Y., Zhao D., Li W., Liu Y., Chen X. Optimal dosing regimen of biapenem in Chinese patients with lower respiratory tract infections based on population pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling and Monte Carlo simulation. Int J Antimicrob Agents. 2016 Mar; 47 (3): 202–209. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.018.
  51. Hang Y., Chen Y., Xue L., Sun S., Liu L., Gao J., Xie C., Zhang X., Zhu J., Jin J., Miao L. 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 Mar; 51 (3): 484–487. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.07.005.
  52. Takata T., Aizawa K., Shimizu A., Sakakibara S., Watabe H., Totsuka K. Optimization of dose and dose regimen of biapenem based on pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. J Infect Chemother. 2004 Apr; 10 (2): 76–85. doi: 10.1007/s10156-003-0292-0.
  53. Ikawa K., Morikawa N., Ikeda K., Ohge H., Sueda T., Suyama H., Doi M., Kuwabara M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of biapenem in adult patients: a dosing strategy. Chemotherapy. 2008; 54 (5): 386–394. doi: 10.1159/000152459.
  54. Jia B., Lu P., Huang W., Li C., Huang A., Zhou X., Zhang W., Wu G., Zhang G. A multicenter, randomized controlled clinical study on biapenem and imipenem/cilastatin injection in the treatment of respiratory and urinary tract infections. Chemotherapy. 2010; 56 (4): 285–290. doi: 10.1159/000319952.
  55. Okimoto N., Kawai Y., Katoh T., Hayashi T., Kurihara T., Miyashita N. Clinical effect of biapenem on nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCA). J Infect Chemother. 2015 Aug; 21 (8): 592–595. doi: 10.1016/j.ijac.2015.05.001.
  56. Wang X., Zhang X., Zong Z., Yu R., Lu X., Xin J., Tong C., Hao Q., Qin Z., Xiong Y., Liu H., Ding G., Hu C.; Biapenem Study Collaborative Group. Biapenem versus meropenem in the treatment of bacterial infections: a multicenter, randomized, controlled clinical trial. Indian J Med Res. 2013 Dec; 138 (6): 995–1002.
  57. Yang F., Zhao X., Wu J.F. et al. A multicentre, open-label, randomized clinical trial to compare biapenem with meropenem in the treatment of bacterial pneumonia and urinary tract infections. Chin J Infect Chemother. 2007; 7: 73–78.
  58. Matsumoto E., Inoue M., Sakurai I. et al. A comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin in lower respiratory infections. Jpn J Chemother. 2000; 48: 45–67.
  59. Kawada Y., Deguchi T., Tsukamoto T. et al. Comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin in complicated urinary tract infections. Jpn J Chemother. 2000; 48: 218–232.
  60. Brismar B., Akerlund J.E., Sjöstedt S., Johansson C., Törnqvist A., Bäckstrand B., Bång H., Andåker L., Gustafsson P.O., Darle N., Angerås M., Falk A., Tunevall G., Kesholm-Tengve B., Skau T., Nyström P.O., Gasslander T., Hagelbäck A., Olsson-Liljequist B., Eklund A.E., Nord C.E. Biapenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections: report from a Swedish Study Group. Scand J Infect Dis. 1996; 28 (5): 507–512. doi: 10.3109/00365549609037949.
  61. Ikawa K., Nakashima A., Morikawa N., Ikeda K., Murakami Y., Ohge H., Derendorf H., Sueda T. Clinical pharmacokinetics of meropenem and biapenem in bile and dosing considerations for biliary tract infections based on site-specific pharmacodynamic target attainment. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Dec; 55 (12): 5609–5615. doi: 10.1128/AAC.00497-11.
  62. 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.0000000026.
  63. Karino F., Miura K., Fuchita H., Koba N., Nishikawa E., Hotta T., Okimoto T., Iwamoto S., Tsubata Y., Tada M., Hamaguchi S., Honda T., Ohe M., Sutanai A., Kuraki T., Takeyama H., Isobe T. Efficacy and safety of piperacillin/tazobactam versus biapenem in late elderly patients with nursing- and healthcare-associated pneumonia. J Infect Chemother. 2013 Oct; 19 (5): 909–915. doi: 10.1007/s10156-013-0605-x.

64. Namkoong H., Kameyama Y., Yasuda H., Nakayama S., Kaneko H., Kawashima C., Terajima T., Maezawa K., Hayashi T., Sandoh M., Ishii M., Tasaka S., Kanayama A., Kobayashi I., Betsuyaku T., Kizu J., Iwata S., Sato Y., Hasegawa N. The efficacy, safety, and pharmacokinetics of biapenem administered thrice daily for the treatment of pneumonia in the elderly. *J Infect Chemother.* 2014 Jun; 20 (6): 356–360. doi: 10.1016/j.jiac.2013.12.010.
65. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В.Яковлева, Н.И.Брико, С.В.Сидоренко, Д.Н.Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018 — 156 с.
66. Burillo A., Muñoz P., Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32 (6): 626–637.
67. Bassetti M., Carnelutti A., Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2017; 15 (1): 55–65.
68. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Климо Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 19 (2): 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>. [Beloborodov V.B., Goloshchapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamyshova D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabukhov V.V., Petrushin M.A., Polushin Jyu.S., Popov D.A., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., Sokolov D.V., Shlyk I.V., Ejdel'shtejn M.V., Yakovlev S.V. Metodicheskie rekomendatsii Rossijskoj nekommercheskoj obshchestvennoj organizatsii «Assotsiatsiya anesteziologov-reanimatologov», Mezhhregional'noj obshchestvennoj organizatsii «Al'yans klinicheskikh khimioterapevtov i mikrobiologov», Mezhhregional'noj assotsiatsii po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoj khimioterapii (MAKMAKh), obshchestvennoj organizatsii «Rossijskij Sepsis Forum» «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnymi shtammami mikroorganizmov» (obnovlenie 2022 g.). *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2022; 19 (2): 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>. (in Russian)]
69. Kuchers' the Use of Antibiotics. Ed. by M. Lidsay Grayson. 6<sup>th</sup> edition. Hodder Arnold, an Hachette UK Company. — 2010.
70. Chen I.R., Lin S.N., Wu X.N., Chou S.H., Wang F.D., Lin Y.T. Clinical and Microbiological Characteristics of Bacteremic Pneumonia Caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jun 23; 12: 903682. doi: 10.3389/fcimb.2022.903682.
71. Choby J.E., Howard-Anderson J., Weiss D.S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* — clinical and molecular perspectives. *J Intern Med.* 2020 Mar; 287 (3): 283–300. doi: 10.1111/joim.13007.

## Информация об авторах

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог ГКБ им. Юдина, Москва, Россия. ORCID 0000-0001-7606-8608

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), врач-клинический фармаколог ГКБ им. Юдина, Москва, Россия. ORCID 0000-0002-1389-6454

## About the authors

Sergey V. Yakovlev — D. Sc. in medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), City Clinical Hospital named after S. S.Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-7606-8608

Margarita P. Suvorova — Ph. D. in medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), City Clinical Hospital named after S. S.Yudin, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-1389-6454