



# Эффективность применения биापенема при лечении сепсиса

И. В. ШЛЫК, А. А. СПИРИДОНОВА, В. А. ПАНАФИДИНА

Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценка клинической эффективности и безопасности применения биापенема (препарат Бианем-АФ) при лечении тяжелых форм инфекции у пациентов ОРИТ.

**Материалы и методы.** Проспективное наблюдательное исследование. На 1-м этапе проведено микробиологическое тестирование штаммов ( $n = 51$ ), выделенных от пациентов, находящихся на лечении в реанимации Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова с определением чувствительности к меропенему и биапенеми методом серийных разведений с определением МИК (минимальная подавляющая концентрация). Методом ПЦР выявлялись гены сериновых и металло-карбапенемаз. На 2-м этапе в исследование включены пациенты старше 18 лет с очагом инфекции, требовавшим хирургического лечения, и с клинико-лабораторными проявлениями сепсиса ( $n = 19$ , среди них 11 женщин, 8 мужчин, средний возраст 63,4 года). Им проведена терапия биапенеми 600 мг (с предварительным болюсным введением в 1-е сутки) и последующими продленными инфузиями в течение 1 часа с интервалом 12 часов. Всем пациентам, включенным в исследование, ежедневно оценивали выраженность воспалительной реакции и органной дисфункции. Проводили микробиологическое исследование биологического материала, полученного из локуса инфекции. Клиническую эффективность оценивали как выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта. Фиксировали нежелательные явления.

**Результаты.** Из 51 исследованного изолята: 27 (52,9%) относились к виду *Klebsiella pneumoniae*, 16 (31,4%) штаммов других представителей порядка *Enterobacteriales*, 8 (15,7%) – неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов. 48% изолятов *Klebsiella pneumoniae* оказались резистентными к меропенему и биапенеми. Все они имели гены сериновых (класс А и D) и металло-карбапенемаз (класс В), а также их сочетание. Из 16 штаммов других представителей порядка *Enterobacteriales* резистентных к меропенему и биапенеми оказались только 2 (12,5%). Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий резистентность к карбапенемам составляла 87,5%. Доля продуцентов ESBL среди чувствительных к карбапенемам *Enterobacteriales* достигала 93%. Ответ на терапию биапенеми получен у 100% пациентов. Через сутки от начала введения биапенеми отмечено снижение уровня прокальцитонина с 4,65 нг/мл (1,26; 18,8) до 2,2 (1,3; 16,2), через 72 часа – до 1,9 (0,8; 5,0) нг/мл, к 7-м суткам – до 0,6 (0,3; 2,5) нг/мл. Медиана баллов по SOFA с 3,0 (1,5; 4,0) снизилась через 24 часа до 2,0 (0,5; 3,5). Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 6 суток, длительность пребывания в ОРИТ – 2 суток, длительность госпитализации – 9,5 суток. Нежелательных явлений при применении биапенеми не было.

**Заключение.** Учитывая высокий уровень распространенности штаммов ESBL-продуцентов и синегнойной палочки в стационарах, более благоприятный профиль безопасности биапенеми по сравнению с другими карбапенемами, представляется обоснованным использовать его для стартовой эмпирической терапии сепсиса, вызванного полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами.

**Ключевые слова:** биапенеми, сепсис, антибиотикорезистентность

**Для цитирования:** Шлык И. В., Спиридонова А. А., Панафидина В. А. Эффективность применения биапенеми при лечении сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 46–51. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-46-51.

## The effectiveness of biapenem in the treatment of sepsis

I. V. SHLYK, A. A. SPIRIDONOVA, V. A. PANAFIDINA

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The **objective** was to evaluate the clinical effectiveness and safety of biapenem (Bianem-AF drug) in the treatment of severe forms of infection in ICU patients.

**Materials and methods.** The prospective observational study. At the first stage, microbiological testing of strains ( $n = 51$ ) isolated from patients in ICU of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care of the Pavlov University was performed to determine sensitivity to meropenem and biapenem by serial dilution method with the determination of MIC (Minimal Inhibitory Concentration). The genes of serine and metallo-carbapenemases were detected by PCR method. At the second stage, patients over 18 years old with the site of infection that required surgical treatment and with clinical and laboratory signs of sepsis were included ( $n = 19$ : 11 females, 8 males, mean age 63.4 years). These patients received therapy with biapenem 600 mg every 12 hours as extended infusions over 1 hours (after bolus injection for the first 24 hours). Daily assessment of the severity of the inflammatory reaction and organ dysfunction was conducted to all patients included in the study. Microbiological analysis of biological material obtained from the site of infection has been obtained. Clinical effectiveness was evaluated as recovery/improvement or lack of effect. Adverse effects were recorded.

**Results.** Among 51 isolates of microorganisms: 27 (52.9%) *Klebsiella pneumoniae*, 16 (31%) strains of other representatives of the order *Enterobacteriales*, 8 (15.6%) non-fermenting gram-negative microorganisms. 48% of *Klebsiella pneumoniae* isolates were resistant to meropenem and biapenem. All of them had serine (class A and D) and metallo-carbapenemase (class B) genes, as well as their combination. Of the 16 strains of other representatives of the order *Enterobacteriales*, only 2 (12.5%) were resistant to meropenem and biapenem. Resistance to carbapenems in the non-fermenting gram-negative microorganisms reached 87.5%. The proportion of ESBL producers among carbapenem-sensitive *Enterobacteriales* reached 93%. The response to biapenem therapy was received in 100% of patients. A day after the start of biapenem administration, a decrease in the level of procalcitonin was noted from 4.65 ng/ml (1.26; 18.8) to 2.2 (1.3; 16.2), after 72 hours – to 1.9 (0.8; 5.0) ng/ml, by the 7th day – to 0.6 (0.3; 2.5) ng/ml. The median SOFA score decreased from 3.0 (1.5; 4.0) after 24 hours to 2.0 (0.5; 3.5). The average duration of antibacterial therapy was 6 days, the duration of stay in the ICU was two days, and the duration of hospitalization was 9.5 days. There were no adverse effects when using biapenem.

**Conclusion.** Given the high prevalence of ESBL producers and *Pseudomonas aeruginosa* strains in hospitals, the more favorable safety profile of biapenem compared to other carbapenems, Biapenem appears to be a justified choice for initial empirical therapy MDR sepsis.

**Key words:** biapenem, sepsis, antibiotic resistance

**For citation:** Shlyk I. V., Spiridonova A. A., Panafidina V. A. The effectiveness of biapenem in the treatment of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 2, P. 46–51. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-2-46-51.

Для корреспонденции:  
Ирина Владимировна Шлык  
E-mail: irina\_shlyk@mail.ru

Correspondence:  
Irina V. Shlyk  
E-mail: irina\_shlyk@mail.ru

## Введение

Резистентность к антибиотикам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности [1]. Опубликованные в начале 2022 г. в журнале *Lancet* результаты международного проспективного исследования продемонстрировали, что в 2019 г. инфекции, вызванные антибиотикоустойчивыми возбудителями, во всех регионах мира стали причиной летальных исходов у 4,95 млн человек, при этом в 1,27 млн случаев смерть была непосредственно обусловлена антимикробной резистентностью [5].

В России эта проблема также имеет место. При экстраполяции данных многоцентрового исследования распространенности нозокомиальных инфекций в стационарах «ЭРГИНИ» на общее количество госпитализированных пациентов количество нозокомиальных инфекций в РФ, согласно экспертной оценке, составляет около 2,3 млн случаев в год [2].

Высокая распространенность в стационарах России представителей порядка *Enterobacterales* продуцентов ESBL/БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра действия), устойчивых к цефалоспорином, привела к более широкому использованию карбапенемов в качестве терапии 1-й линии не только нозокомиальных, но и внебольничных инфекций тяжелого течения.

В России в течение последних 30 лет широко использовали 4 карбапенема: имипенем, который был зарегистрирован в России в 1992 г., меропенем в 1997 г., эртапенем в 2002 г. и дорипенем в 2008 г. [3]. Они демонстрировали высокую эффективность при лечении тяжелых инфекций различной локализации, обусловленную широким спектром антимикробной активности, стабильностью к гидролизу многими бета-лактамазами, включая плазмидные ESBL и хромосомные класса C (AmpC).

Серьезным ограничением использования антибактериальных препаратов, особенно у пациентов с коморбидной патологией, является наличие нежелательных явлений. Для меропенема, а при наличии почечной дисфункции и для имипенема-цилластатина и дорипенема характерны аритмии, гипо/гипертензия, прогрессия сердечной недостаточности, остановка сердца, судороги, повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и концентрации билирубина в сыворотке крови. Это обуславливает продолжение поиска новых более эффективных препаратов с лучшим профилем безопасности.

В России в 2021 г. зарегистрирован новый карбапенемовый антибиотик биапенем. Накопленный опыт его применения в Японии и Юго-Восточной Азии, где его используют с начала 1990-х гг., подтверждает большую микробиологическую эффективность биапенема по сравнению с меропене-

мом и имипенемом-цилластатином в отношении *P. aeruginosa*. Возможно, эти данные обусловлены более высокой стабильностью биапенема к карбапенемазам типа NDM и OXA-48 и большей активностью по сравнению с меропенемом и имипенемом в отношении всех 3 механизмов эффлюкса *P. aeruginosa* [4, 6, 8, 9].

В отношении безопасности биапенем также продемонстрировал преимущество перед меропенемом и имипенемом-цисплатином по частоте клинических и лабораторных нежелательных реакций (отсутствие цитолитического синдрома, кардиальных осложнений, судорог, галлюцинаций). Не отмечено значимых лекарственных взаимодействий с другими лекарственными препаратами [9].

В России на данный момент имеются лишь единичные работы, обобщающие опыт клинического применения биапенема [4], что и побудило провести данное исследование.

**Цель** – оценка клинической эффективности и безопасности применения биапенема (препарат Бианем-АФ) при лечении тяжелых форм инфекции у пациентов ОРИТ.

## Материалы и методы

Проведено наблюдательное проспективное исследование (2022–2023 гг.). Учитывая отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации дисков для определения чувствительности к биапенему, на 1-м этапе было проведено микробиологическое тестирование штаммов *in vitro*, выделенных от пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии клиники ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

На 2-м этапе в исследование включались пациенты старше 18 лет с клинико-лабораторными проявлениями тяжелых инфекций (инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции), требовавшими проведения системной антибактериальной терапии.

**Критерии не включения:** возраст менее 18 лет, аллергические реакции в анамнезе на антибиотики, имеющие бета-лактамную структуру; беременность; кормление грудью, тяжелая почечная недостаточность, поздние нозокомиальные инфекции у пациентов ОРИТ, вызванные карбапенем-резистентными микроорганизмами.

Пациенты, отвечающие критериям включения/не включения, получали терапию биапенемом 600 мг с интервалом 12 часов в виде продленных инфузий в течение 1 часа. До начала продленной инфузии вводили нагрузочную дозу 600 мг внутривенно в течение 30 мин (превышение суточной дозы, рекомендуемой в инструкции к препарату в 1-е сутки лечения оформлялось решением врачебной комиссии).

Всем включенным в исследование пациентам выполняли клинический, биохимический анализ крови, измеряли уровень прокальцитонина, газовый состав и КОС артериальной крови, проводили микробиологическое исследование биологического материала, полученного из локуса инфекции. Ежедневно оценивали выраженность воспалительной реакции и органной дисфункции, необходимость продолжения антибактериальной терапии биопенемом на основании клинико-лабораторных данных.

Критерии клинической эффективности терапии: выздоровление/улучшение или отсутствие эффекта. Положительный клинический эффект (выздоровление или улучшение) констатировали в случае позитивной динамики клинико-лабораторных данных. Оценивались нежелательные явления.

Посев биоматериала проводили согласно методам классической микробиологии, на набор готовых питательных сред, в том числе хромогенных (BioMedia, Россия). Инкубацию флаконов с гемокультурой осуществляли в автоматизированных анализаторах культур крови с системой длительного мониторинга BacT/ALERT 3D 120 (bioMérieux, Франция). Идентификацию микроорганизмов проводили методом матрикс-активированной лазерной десорбционной ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF-MS) на анализаторе VITEK MS (bioMérieux, Франция). Для выявления генов карбапенемаз: класса МБЛ групп VIM, IMP, NDM и сериновых  $\beta$ -лактамаз групп KPC и OXA-48-подобных использовали метод ПЦР с ГФЛ-детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени (наборы АмплиСенс, ФБУНЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Чувствительность выделенных культур к биопенему (Бианем-АФ, ООО «Алфарма», Россия) и меропенему (Sigma-Aldrich, США) проводили методом серийных двукратных разведений в микропланшетном формате в соответствии с требованиями ГОСТ Р ИСО 20776-1-2022. Для постановки теста использовали 96-луночные круглодонные планшеты для иммунологических реакций (АО «Медполимер», Россия). Для приготовления бактериального инокулюма использовали чистые суточные культуры микроорганизмов, которые суспензировали в стерильном физиологическом растворе до 0,5 МЕ по стандарту мутности МакФарланда. Мутность определяли с помощью нефелометра (bioMérieux, Франция). Бактериальную суспензию разводили в 10 раз питательной средой и вносили в лунки планшета с раститрованными антибиотиками. Рабочие растворы антибиотиков использовали ex tempore. В качестве питательной среды применяли бульон Мюллера Хинтон (bioMérieux, Франция). Планшеты инкубировали в условиях обычной атмосферы при температуре  $35 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение  $18 \pm 2$  часов. Минимальную ингибирующую концентрацию определяли по отсутствию видимого роста. Степень роста в каждой лунке сравнивали со степенью роста положительного контроля. Один планшет

использовали для постановки чувствительности 7 изолятов к 1 антибиотику. Учитывали 12 разведений антибиотика от 0,06 до 128 мг/л (горизонтальные ряды с А по G). Ряд Н использовали для учета контролей: контроль роста микроорганизма (положительный контроль) – лунка с питательной средой и микробным инокулюмом; контроль среды (отрицательный контроль) – лунка с питательной средой. Контроли учитывали в 3 повторностях.

Европейская организация EUCAST и американская CLSI не приводят критерии чувствительности к биопенему. На основании фармакодинамических исследований к нему обоснованы следующие критерии чувствительности [4]: устойчивые штаммы – с МПК  $> 8$  мг/л, чувствительные штаммы – МПК 2 мг/л; штаммы с МПК от 4 до 8 мг/л следует относить к промежуточным или чувствительным в увеличенной дозе ( $> 1,2$  г в сутки).

Для **статистической обработки** результатов использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics 26. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой, 25 и 75 квартилями. Для сравнения данных использовали критерий Вилкоксона для связанных выборок.

## Результаты

Всего был проанализирован 51 изолят грамотрицательных бактерий, полученных из различных локусов. Перечень возбудителей с оценкой чувствительности к меропенему и биопенему представлен в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, более половины включенных в исследование штаммов составляли *Klebsiella pneumoniae*: 27 (52,9%). 13 (48%) из них оказались резистентными к меропенему и биопенему. Медиана MIC у резистентных к карбапенемам штаммов *Klebsiella pneumoniae* составила по меропенему 128 (32; 128), по биопенему также 128 (64; 128),  $p = 0,832$ . У чувствительных к карбапенемам штаммов *Klebsiella pneumoniae* ( $n = 14$ ) медиана MIC по меропенему составила 0,5 (0,438; 1,25), по биопенему 0,5 (0,437; 1,25)  $p = 0,752$ . Доля продуцентов ESBL среди них достигала 93%.

У 24 (из 27) штаммов *Klebsiella pneumoniae* определены гены карбапенемаз классов A, B, D. Среди них у 15 (62,5%) штаммов были выявлены гены сериновых (класс A и D) и металло-карбапенемаз (класс B), а также их сочетание: NDM ( $n = 5$ ); OXA-48 ( $n = 4$ ); сочетание OXA-48 с NDM ( $n = 4$ ); сочетание KPC с OXA-48 ( $n = 2$ ). Среди выявленных генов карбапенемаз доминировали (60%) гены металло-карбапенемаз, как изолированно, так и в сочетании с генами сериновых карбапенемаз.

73,4% штаммов *Klebsiella pneumoniae* носителей генов карбапенемаз оказались резистентными к меропенему и биопенему. 26,6% штаммов, имевших гены карбапенемаз, не имели своего фенотипического проявления и сохраняли чувствительность к карбапенемам. Среди 9 штаммов *Klebsiella*

**Таблица 1. Основные возбудители нозокомиальных грамотрицательных инфекций**

**Table 1. The main causative agents of nosocomial gram-negative infections**

Перечень микроорганизмов	Всего исследованных изолятов <i>n</i> (%)	Изоляты, резистентные к меропенему, биापенему <i>n</i> (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27 (52,9%)	13 (48%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (9,8%)	5 (100%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (5,9%)	2 (66%)
<i>Escherichia coli</i>	7 (13,7%)	1 (14%)
Прочие энтеробактерии	9 (17,6%)	1 (11%)
Всего	51 (100%)	23 (45%)

**Таблица 2. Динамика лабораторных показателей ССВР и выраженности органной дисфункции**

**Table 2. Dynamics of laboratory parameters of CVD and severity of organ dysfunction**

Перечень показателей	До лечения	1-е сутки	3-и сутки	7–10-е сутки
Лейкоциты ( $\cdot 10^9$ /л)	12,4 (9,07; 16,7)	12,2 (8,7; 13,9)	9,1 (7,8; 11,3)	10,4 (6,3; 15,3)
С-реактивный белок, ммоль/л	162,2 (123,9; 215,6)	209,2 (163,4; 259,1)	150,5 (71; 191,4)	82,8 (30,5; 142,0)
Прокальцитонин, нг/мл	4,65 (1,26; 18,8)	2,2 (1,3; 16,2)	1,9 (0,8; 5,0)	0,6 (0,3; 2,5)
SOFA балл	3,0 (1,5; 4,0)	2,0 (0,5; 3,5)	3,0 (1,0; 6,0)	0,6 (0; 1)

*pneumoniae*, не имевших генов карбапенемаз, все были чувствительны к меропенему и биापенему.

Из 16 штаммов других представителей порядка *Enterobacteriales* (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*), резистентными к меропенему и биापенему оказались 2 (12,5%). При этом резистентный штамм *Escherichia coli* (MIC составила 8) продуцировал ОХА-48. Вторым карбапенемрезистентным штаммом стал *Enterobacter cloacae* (MIC к меропенему и биापенему более 128). Продукции карбапенемаз у этого штамма выявлено не было. Для других карбапенем-чувствительных энтеробактерий MIC по меропенему составляла 0,25 (0,125; 0,5), по биापенему 0,375 (0,125; 0,625),  $p = 0,89$ . Доля продуцентов ESBL среди них достигала 93%.

Среди неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов были изучены 5 штаммов *Acinetobacter baumannii* и 3 штамма *Pseudomonas aeruginosa*. Все штаммы *Acinetobacter baumannii* были резистентны к карбапенемам (MIC > 64). 2 штамма *Pseudomonas aeruginosa* из 3 были карбапенемрезистентны с MIC > 128 и продуцировали VIM-карбапенемазу.

Полученные данные первого этапа исследования продемонстрировали достаточно высокий уровень карбапенем-резистентности среди возбудителей госпитальных инфекций в нашем ОРИТ. Эти данные позволили выделить группу пациентов с инфекцией, вызванной возбудителями, продуцирующими ESBL и синегнойной палочкой, и включить в исследование 22 пациента, соответствующих критериям включения/исключения. 3 из них в последующем были исключены в связи с выделением из локуса инфекции карбапенем-резистентных микроорганизмов и отсутствием клинического эффекта от проводимой терапии. Всем им потребовалась комбинированная антибактериальная терапия.

Из оставшихся 19 пациентов было 11 женщин и 8 мужчин, средний возраст по группе – 63,4 года. У 1 больного была восходящая уроинфекция, у остальных – тяжелая интраабдоминальная инфекция,

потребовавшая хирургической санации очага: в 1 случае по поводу перфоративного гангренозного аппендицита с периаппендикулярным абсцессом, в 9 случаях – в связи с патологией в гепатобилиарной зоне (ЖКБ, стриктура терминального отдела холедоха, холангиокарцинома, сопровождавшаяся развитием холангита, билиарного сепсиса). В 8 случаях больные были прооперированы по поводу разлитого перитонита на фоне перфорации полых органов.

У всех пациентов на момент начала лечения были выраженные признаки системной воспалительной реакции и множественной органной дисфункции, на основании чего констатировалось развитие сепсиса. 2 больных потребовали назначения вазопрессорной поддержки, не связанной с гиповолемией. Им был поставлен диагноз септического шока.

Медиана прокальцитонина до начала лечения составила 4,65 нг/мл (1,26; 18,8); СРБ – 162 ммоль/л (123,9; 215,6), уровень лейкоцитов крови –  $12,4 \cdot 10^9$  /л (9,07; 16,7). Медиана балла по SOFA равнялась 3,0 (1,5; 4,0).

После назначения биапенема у всех пациентов отмечалась положительная динамика клинико-лабораторных данных. Уже через сутки имело место снижение маркеров воспалительной реакции: прокальцитонина до 2,2 (1,3; 16,2) (медиана снижения от исходного значения 36,6%), через 72 часа от начала лечения – 1,9 (0,8; 5,0) нг/мл (на 70% от исходного). К 7-м суткам медиана прокальцитонина составила 0,6 (0,3; 2,5) нг/мл. Выраженность органной дисфункции также снижалась. Через 24 часа медиана баллов по SOFA составляла уже 2,0 (0,5; 3,5) балла. В целом позитивный ответ от терапии биапенемом зафиксирован у 100% пациентов, причем эффект от терапии биапенемом был быстрым, что позволило сократить продолжительность курса антибактериальной терапии.

Динамика лабораторных показателей, характеризующих воспалительную реакцию и выраженности



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

Table 3. Dynamics of laboratory parameters of SIRS and severity of organ dysfunction

Показатель	Доза
Клиренс креатинина > 15 мл/мин	Обычная доза
Клиренс креатинина 15 < мл/мин	½ обычной дозы
Интермитирующий гемодиализ	½ обычной дозы в дни без диализа, дополнительная доза после процедуры гемодиализа
Продолжительная вено-венозная гемодиализация	Обычная доза, оптимально 300 мг каждые 6–8 часов
Печеночная недостаточность	Обычная доза

органной дисфункции на фоне проводимого лечения, представлена в табл. 2.

При анализе результатов микробиологических исследований материала, полученного из локуса инфекции (кровь, моча, желчь, отделяемое из брюшной полости), были выделены 23 изолята следующих микроорганизмов: *E. Coli* – 11 (47,8%), *Klebsiella oxytoca* – 6 (26%), *Klebsiella pneumoniae* – 4 (17,4%), *Pseudomonas aeruginosa* – 2 (8,6%). Все выделенные штаммы были чувствительны к биапенему (MIC 0,5). Продуцентами ESBL являлись 25% изолятов *E. Coli* и 13% *Klebsiella pneumoniae*.

Решение об отмене антимикробной терапии принимали по динамике прокальцитонина (при снижении более чем на 80% от исходных значений или при достижении уровня менее 0,5 нг/мл) при условии надежной санации очага инфекции. Все пациенты были выписаны из стационара с выздоровлением. Средняя продолжительность антимикробной терапии составила 6 суток, длительность пребывания в ОРИТ – 2 суток, длительность госпитализации – 9,5 суток. Нежелательных явлений при применении биапенема ни у кого не было.

### Обсуждение

Результаты исследования, продемонстрировавшие хороший клинический эффект при отсутствии побочных реакций у всех пациентов, подтвердили имеющиеся литературные данные [4, 8, 9] о высокой эффективности и безопасности препарата. Короткая продолжительность курса антимикробной терапии, небольшие сроки пребывания пациентов в ОРИТ и в стационаре, как мы полагаем, связаны не только с самим препаратом, но и с его максимально ранним назначением (в день операции).

Особенности фармакокинетики биапенема, а именно низкая связь с альбумином плазмы (3,7%),

хорошая тканевая пенетрация, стабильность фармакокинетических параметров у больных с септическим шоком, определяют его преимущества по сравнению с другими карбапенемами [8, 10].

Особенно важным преимуществом по сравнению с другими карбапенемами при лечении инфекций у больных, находящихся в критическом состоянии с множественной органной дисфункцией, а также у пациентов с хронической болезнью почек, является лучший профиль безопасности и отсутствие необходимости коррекции дозы при умеренных нарушениях функции почек, печеночной недостаточности и при проведении продленных сеансов вено-венозной гемодиализации (табл. 3).

Учитывая высокий уровень распространенности штаммов ESBL-продуцентов и синегнойной палочки в стационарах, представляется обоснованным выбирать биапенем для стартовой эмпирической терапии «внебольничного» сепсиса и ранних тяжелых нозокомиальных инфекций. Особенно востребованным препарат может быть у коморбидных пациентов с высокими рисками развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС, почечной и печеночной дисфункции при использовании других карбапенемов.

### Выводы

1. Эмпирическое применение биапенема при дозировании в суточной дозе 1200 мг для лечения сепсиса эффективно и безопасно.

2. Эффективность действия биапенема при лечении инфекций, вызванных полирезистентными грамм-отрицательными микроорганизмами, позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической терапии сепсиса.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. План мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 марта. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_321959/9b4dbbfce0432fdd6cd2ee5023337b690ee1e6dc/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321959/9b4dbbfce0432fdd6cd2ee5023337b690ee1e6dc/) (дата обращения: 10.03.24).

### REFERENCES

1. The action plan for 2019–2024 for the implementation of the Strategy for Preventing the spread of antimicrobial Resistance in the Russian Federation for the period up to 2030. Approved by the decree of the Government of the Russian Federation dated March 30, 2019. URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_321959/9b4dbbfce0432fdd6cd2ee5023337b690ee1e6dc/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_321959/9b4dbbfce0432fdd6cd2ee5023337b690ee1e6dc/) (accessed: 10.03.24).

2. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – С. 5–6.
3. Яковлев С. В., Суворова М. П. Биापенем: клинико-микробиологическая характеристика и обсуждение места нового карбапенема в лечении тяжелых инфекций в стационаре. Точка зрения клинических фармакологов // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 5–6. – С. 81–91. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91.
4. Агеев В. А., Сулян О. С., Авдеева А. А. и др. Сравнительная активность карбапенемовых антибиотиков в отношении грамотрицательных продуцентов карбапенемаз различных групп // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 1–2. – С. 9–15. DOI: 10/37489/02352990-2022-67-1-2-9-15.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis // Lancet. – 2022. – Vol. 399, № 10325. – P. 629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0].u/products/ipo/prime/doc/71677266.
6. Gotoh K., Miyoshi M., Mayura I. P. B. et al. In vitro effectiveness of biapenem against IMP-producing Enterobacteriaceae // J Med Microbiol. – 2021. – Vol. 70, № 10. – 001430. DOI: 10.1099/jmm.0.001430.
7. Livermore D. M., Mushtaq S., Morinaka A. et al. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes // J Antimicrob Chemother. – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 153–158. DOI: 10.1093/jac/dks350.
8. Li L., Li X., Xia Y. et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy // Front Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – P. 786. DOI: 10.3389/fphar.2020.00786.
9. Pei G., Yin W., Zhang Y., Wang T. et al. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a metaanalysis of randomized controlled trials // J Chemother. – 2016. – Vol. 28, № 1. – P. 28–36. DOI:10.1179/1973947814Y0000000226.
10. Vora A., Tiwaskar M. Biapenem // J Assoc Physicians India. – 2022. – Vol. 70, № 1. – P. 11–12. PMID: 35062817.
2. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. *Antibiotics and chemotherapy*, 2016, vol. 61, pp. 5–6.
3. 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 the hospital. The point of view of clinical pharmacologists. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2022, vol. 67, no. 5–6, pp. 81–91. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-5-6-81-91.
4. Ageevets V.A., Sulyan O.S., Avdeeva A.A. et al. Comparative activity of carbapenem antibiotics against gram-negative carbapenemase producers of different groups. *Antibiotics and chemotherapy*, 2022, vol. 67, no. 1–2, pp. 9–15. DOI: 10/37489/02352990-2022-67-1-2-9-15.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022, vol. 399, no. 10325, pp. 629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0].u/products/ipo/prime/doc/71677266.
6. Gotoh K., Miyoshi M., Mayura I.P.B. et al. In vitro effectiveness of biapenem against IMP-producing Enterobacteriaceae. *J Med Microbiol*, 2021, vol. 70, no. 10, 001430. DOI: 10.1099/jmm.0.001430.
7. Livermore D.M., Mushtaq S., Morinaka A. et al. Activity of carbapenems with ME1071 (disodium 2,3-diethylmaleate) against Enterobacteriaceae and Acinetobacter spp. with carbapenemases, including NDM enzymes. *J Antimicrob Chemother*, 2013, vol. 68, no. 1, pp. 153–158. DOI: 10.1093/jac/dks350.
8. Li L., Li X., Xia Y. et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy. *Front Pharmacol*, 2020, vol. 11, pp. 786. DOI: 10.3389/fphar.2020.00786.
9. Pei G., Yin W., Zhang Y., Wang T. et al. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Chemother*, 2016, vol. 28, no. 1, pp. 28–36. DOI:10.1179/1973947814Y0000000226.
10. Vora A., Tiwaskar M. Biapenem. *J Assoc Physicians India*, 2022, vol. 70, no. 1, pp. 11–12. PMID: 35062817.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»  
МР НА,  
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

##### **Шлык Ирина Владимировна**

д-р мед. наук профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: irina\_shlyk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0977-8081,  
SPIN-код:1715-1770 Author ID 640835

##### **Спиридонова Анна Анатольевна**

зав. отделения микробиологии и микологических исследований.

E-mail: annaasbac@mail.ru

##### **Панафидина Валерия Александровна**

канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог НКЦАР, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: lerapanafidina@rambler.ru,  
ORCID: 0000-0002-7639-3408, SPIN-код:6706-9920

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Pavlov University,  
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia.

##### **Shlyk Irina V.**

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive Care Department.

E-mail: irina\_shlyk@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0977-8081,  
SPIN-код:1715-1770 Author ID 640835

##### **Spiridonova Anna A.**

Head of the Department of Microbiology and Mycological Research.

E-mail: annaasbac@mail.ru

##### **Panafidina Valeria A.**

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-Resuscitator of the Scientific and Clinical Center of Anesthesiology and Intensive Care, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care.

E-mail: lerapanafidina@rambler.ru,  
ORCID: 0000-0002-7639-3408, SPIN-код:6706-9920